

**DOCUMENTO DE CONSENSO  
SOBRE EL MANEJO CLÍNICO  
DE LA COMORBILIDAD  
NEUROPSIQUIÁTRICA Y  
COGNITIVA ASOCIADA A  
LA INFECCIÓN POR VIH-1**

**JULIO 2020**

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>Coordinadores y revisores .....</b>	<b>3</b>
<b>CONFLICTO DE INTERESES .....</b>	<b>6</b>
<b>NOTA .....</b>	<b>7</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>2. METODOLOGÍA .....</b>	<b>9</b>
<b>3. ABREVIATURAS .....</b>	<b>11</b>
<b>4. ALTERACIONES PSICOLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS .....</b>	<b>13</b>
<b>5. TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS ASOCIADOS AL VIH .....</b>	<b>53</b>
<b>5. 5. TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS ASOCIADOS AL VIH .....</b>	<b>95</b>
<b>6. Neuroenvejecimiento .....</b>	<b>114</b>
<b>7. Neurotoxicidad del tratamiento antirretroviral .....</b>	<b>138</b>
<b>8. ANEXO I: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS). .....</b>	<b>185</b>
<b>9. ANEXO II: ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH (PSQI) .....</b>	<b>187</b>
<b>10. ANEXO III-A: ESCALA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE TRASTORNOS ASOCIADOS CON EL USO DE DROGAS – (DUDIT). .....</b>	<b>188</b>
<b>11. ANEXO III-B: ESCALA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE TRASTORNOS ASOCIADOS CON EL CONSUMO DE ALCOHOL – (AUDIT) .....</b>	<b>189</b>
<b>12. ANEXO IV: Cuestionario sobre la salud del paciente – 9 (PHQ-9) .....</b>	<b>190</b>

## Coordinadores y revisores

### Índice:

Redactores por orden alfabético

#### **Ignacio Pérez Valero**

Facultativo especialista en Medicina Interna – Enfermedades Infecciosas. Unidad de VIH, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz – IDIPAZ, Madrid.

#### **Jordi Blanch**

Facultativo especialista en Psiquiatría y profesor asociado. Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic de Barcelona

– IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona. Director del Pla Director de Salut Mental i Addiccions, Generalitat de Catalunya. CIBERSAM.

## Redactores por orden alfabético

---

#### **Pablo Bachiller Luque**

Facultativo especialista en Medicina Interna – Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial de Segovia, Segovia.

#### **Isabel Cuellar Flores**

Facultativo especialista en Psicología Clínica e investigadora. Servicio de Pediatría, Hospital Clínic San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

#### **Helen Dolengevich Segal**

Facultativo especialista en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario del Henares, Coslada.

#### **Esther García Almodóvar**

Facultativo especialista en Medicina Interna – Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna, Hospital Can Misses, Ibiza.

#### **Miguel Ángel Goneaga**

Facultativo especialista en Medicina Interna – Enfermedades Infecciosas. Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Donostia, Guipúzcoa.

#### **Alicia González Baeza**

Psicóloga investigadora y profesora asociada. Unidad VIH, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz – IDIPAZ, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid.

#### **Lorna Leal Alexander**

Médica investigadora asociada. Servicio de Enfermedades Infecciosas – Unidad VIH, Hospital Clínic de Barcelona – IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona.

**María Martínez Rebollar**

Médica investigadora asociada. Servicio de Enfermedades Infecciosas – Unidad VIH, Hospital Clínic de Barcelona – IDIBAPS, Universidad de Barcelona.

**Marta Montero Alonso**

Facultativo especialista en Medicina Interna – Enfermedades Infecciosas. Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia.

**José A. Muñoz-Moreno**

Psicólogo investigador. Fundación Lucha contra el SIDA, Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

**José A. Muñoz-Moreno**

Psicólogo investigador. Fundación Lucha contra el SIDA, Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

**María Luisa Navarro Gómez**

Facultativo especialista en Pediatría y profesora asociada. Sección de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

**Rosario Palacios Muñoz**

Facultativo especialista en Medicina Interna – Enfermedades Infecciosas y profesora asociada. UGC de E. Infecciosas, Microbiología Clínica y Medicina Preventiva, Hospital Virgen de la Victoria – IBIMA, Universidad de Málaga, Málaga.

**Daniel Podzamczar**

Facultativo especialista en Medicina Interna – Enfermedades Infecciosas. Jefe de la Unidad de VIH e ITS, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge – IDIBELL, L'Hospitalet.

**Guadalupe Rúa Cebrián**

Psicóloga General Sanitaria. Instituto Intra-TP. Instituto de Investigación y Tratamiento del Trauma y los Trastornos de la Personalidad, Santiago de Compostela.

**Juan Tiraboschi**

Medico investigador asociado. Unidad de VIH e ITS, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge – IDIBELL, L'Hospitalet.

## CONFLICTO DE INTERESES

**Ignacio Pérez Valero** ha recibido pagos por ponencias, consultorías y por la coordinación de proyectos de FMC de Gilead Sciences, Janssen-Cilag, MSD y ViiV. Igualmente, ha sido investigador coordinador de los estudios GeSIDA 9016 y GeSIDA 10418, financiados respectivamente por Gilead Sciences y Janssen-Cilag.

**Marta Montero Alonso** ha efectuado labores de consultoría para AbbVie, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare, y ha recibido honorarios por charlas de AbbVie, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

**Pablo Bachiller Luque, Isabel Cuellar Flores, Helen Dolengevich Segal, Esther García Almodóvar, Miguel Ángel Goneaga, Alicia González Baeza, Lorna Leal Alexander, María Martínez Rebollar, José A. Muñoz-Moreno, María Luisa Navarro Gómez, Rosario Palacios Muñoz, Daniel Podzamczar, Guadalupe Rúa Cebrián y Juan Tiraboschi** no han reportado ningún conflicto de interés en relación con la elaboración de este documento.

## NOTA

Algunas de las Recomendaciones terapéuticas indicadas en este documento no están aprobadas en ficha técnica, pero el Panel las recomienda en función de los datos publicados al respecto. Cada facultativo prescriptor debe conocer las condiciones para la prescripción de medicamentos cuando se utilizan en indicaciones distintas a las autorizadas (Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales).

## 1. INTRODUCCIÓN

Los Documentos de Consenso de GeSIDA sobre el manejo de alteraciones psiquiátricas y psicológicas y de los trastornos neurocognitivos asociados al virus de inmunodeficiencia humana tipo-1 (VIH) llevaban sin actualizarse desde hace 5 y 7 años respectivamente. Durante este tiempo, muchos de sus contenidos y Recomendaciones habían perdido su vigencia. Por este motivo la Junta Directiva de GeSIDA decidió en 2019 acometer una revisión, actualización y unificación del contenido de estos dos documentos de consenso, fruto de la cual nace el presente documento.

Desde la publicación de los documentos previos hasta ahora muchas son las cosas que han cambiado. Hemos asistido a la comercialización de fármacos antirretrovirales (ARV), como los inhibidores de la integrasa, más potentes y con menos interacciones farmacológicas. Esto ha conducido a que aspectos hasta entonces cruciales como la penetrabilidad del tratamiento antirretroviral (TAR) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o la interacción del TAR con el tratamiento psicofarmacológico sean cada vez menos relevantes y que otros aspectos antes menores como la neurotoxicidad asociada al TAR hayan adquirido una mayor relevancia. También hemos asistido a un envejecimiento progresivo de las personas que viven con VIH en nuestro país que ha favorecido el aumento de las comorbilidades neuropsiquiátricas y de los fenómenos de declive cognitivo, secundarios al neuroenvejecimiento.

El panel de expertos del presente documento ha intentado dar respuesta a esta nueva realidad actualizando sus Recomendaciones para el manejo de los trastornos neuropsiquiátricos y cognitivos que presentan las personas que viven con VIH en base a las siguientes tres premisas: El rigor científico, la experiencia clínica y su aplicabilidad en las consultas que atienden a las personas que viven con VIH en nuestro medio.



## 2. METODOLOGÍA

El presente documento de consenso ha sido elaborado por un panel de expertos designados por la Junta Directiva de GeSIDA entre sus socios y colaboradores. El panel del documento estaba integrado por dos coordinadores y 15 redactores. Las funciones encomendadas a los coordinadores han sido: 1) Definir los capítulos del documento y designar a los redactores responsables de cada uno de ellos; Y 2) Revisar el contenido de cada capítulo y dar uniformidad al documento. Las funciones encomendadas a los redactores han sido: 1) Revisar la literatura científica, redactar el capítulo o capítulos asignados y proponer Recomendaciones de práctica clínica; Y 2) Revisar el documento y ratificar su conformidad con las Recomendaciones establecidas por el panel.

Las normas establecidas para la revisión de la literatura comprendieron artículos indexados en Pubmed en lengua inglesa o española y comunicaciones a congresos presentadas en los últimos 5 años, siendo la última fecha de revisión diciembre de 2019. Las Recomendaciones de práctica clínica establecidas para cada sección del documento fueron propuestas por cada redactor, revisadas por los coordinadores y ratificadas por los miembros del panel. En el caso de que una recomendación no contase con la unanimidad del panel, este hecho quedará reflejado en el documento.

El documento, una vez finalizado, fue sometido a revisión por parte de la Junta Directiva y tras obtener su visto bueno, fue publicado en modo borrador en la página web de GeSIDA, estableciéndose un periodo de alegaciones abierto a los socios y colaboradores de GeSIDA. Las alegaciones recibidas fueron valoradas por el panel y en el caso de considerarlo pertinente, fueron incluidas en el documento final.

### 2.1. MÉTRICA UTILIZADA PARA GRADUAR LAS RECOMENDACIONES

---

Las Recomendaciones de estas guías se basan en la evidencia científica y en la opinión de expertos. Para graduar la evidencia de las Recomendaciones incluidas en el presente documento ha utilizado la misma metodología utilizada en otras guías de GeSIDA como la de manejo del tratamiento antirretroviral. Ver ([Tabla 1](#)):

## Tablas:

**Tabla 1.** Manejo del tratamiento antirretroviral

### Fuerza de la recomendación

**Nivel A:** Recomendación universal, de aplicación en todo el colectivo de personas que conviven con el VIH.

**Nivel B:** Recomendación extensa, de aplicación a la mayoría del colectivo de personas que conviven con el VIH.

**Nivel C:** Recomendación limitada, de aplicación solo en casos especiales o grupos reducidos del colectivo de personas que conviven con el VIH.

### Calidad de la evidencia que sustenta la recomendación

**Nivel I:** Evidencia fuerte, procedente de metaanálisis o de al menos 1 ensayo clínico aleatorizado diseñado con el objetivo de valorar el objeto de la recomendación.

**Nivel II:** Evidencia moderada, procedente del análisis post hoc realizados en ensayos clínicos aleatorizados, de ensayos clínicos no aleatorizados o de estudios de cohortes.

**Nivel III:** Evidencia débil, procedente de otro tipo de estudios (casos u controles, estudios experimentales, estudios in vitro), de series de casos o de la opinión de expertos.

### 3. ABREVIATURAS

**ACVA****ARV****BHE**

Accidente cerebrovascular agudo

Fármacos antirretrovirales

Barrera hematoencefálica

**CHAR- TERCNS HIV Anti-Retroviral Therapy Effect Research  
DM**

Diabetes mellitus

**DV**

Demencia vascular

**EA**

Enfermedad de Alzheimer

**HTA**

Hipertensión arterial

**IADL**

Instrumental activities of daily living

**ISRS**

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina

**ITS**

Infecciones de transmisión sexual

**LCR**

Líquido cefalorraquídeo

**MDMA**

3,4-metilendioxi-metanfetamina

**MoCA**

Montreal Cognitive Assessment

**PAOFI**

Patient's Assessment of Own Functioning Inventory

**PHQ-9**

Cuestionario sobre la salud del paciente – 9

**RM**

Resonancia Magnética

**RR**

Riesgo Relativo

**SNC**

Sistema nervioso central

**TAR**

Tratamiento antirretroviral

**TCH**

D9-Tetrahidrocannabinol

**TNAV**

Trastornos neurocognitivos asociados al VIH

**TCS**

Trastornos por consumo de sustancias

**VHC**

Virus de la hepatitis C

**VIH**

Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

## 4. ALTERACIONES PSICOLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS

### Índice:

- 4.1. Aspectos psicológicos
- 4.2. Principales síndromes psicopatológicos
- 4.3. Alteraciones en las funciones fisiológicas
- 4.4. Trastornos por consumo de sustancias
- 4.5. Tratamiento de los trastornos psicopatológicos
- 4.6. Trastornos psiquiátricos en la población pediátrica

### 4.1. Aspectos psicológicos

---

Un aspecto importante para conseguir el bienestar de las personas que viven con el virus de inmunodeficiencia humana tipo I (VIH) y un control óptimo de la infección es identificar los procesos emocionales que pueden experimentar desde el momento del diagnóstico, así como los mecanismos, adaptativos o desadaptativos, que van a desarrollar para hacer frente a los estresores asociados al hecho de vivir con VIH.

#### Reacción ante la notificación del diagnóstico

Cuando una persona es diagnosticada de VIH puede experimentar una gran variedad de emociones como tristeza, miedo, rabia, ira, vergüenza, culpa o ansiedad<sup>1</sup> y, sentir su pronóstico como incierto a pesar del buen pronóstico de la infección<sup>2</sup>. Estas emociones y reacciones pueden evolucionar de manera similar a como lo hacen los procesos de duelo, experimentando negación, enfado, negociación, depresión y finalmente aceptación<sup>3</sup>.

Durante la fase de negación la persona puede pensar que el diagnóstico es erróneo y/o resistirse a iniciar el tratamiento. En la fase de enfado pueden verse reacciones autodestructivas o evitativas como la alta actividad sexual no protegida o el consumo de alcohol y drogas. Durante la fase de negociación la persona puede experimentar fuertes sentimientos de arrepentimiento y culpa y, durante la fase de depresión desesperanza hacia el futuro y hacia sí mismo.

#### Adaptación frente a la enfermedad

Para adaptarse a vivir con una enfermedad crónica que requiere seguimiento médico continuado y un tratamiento diario, así como a otros cambios relacionados con el diagnóstico, la persona pone en marcha estrategias de afrontamiento. Estas estrategias son adaptativas, cuando permiten afrontar las demandas emocionales y desadaptativas cuando aumentan el nivel de malestar emocional<sup>4</sup>.

Las estrategias desadaptativas asociadas a mayores niveles de malestar y peor manejo terapéutico son: la evitación y negación; el aislamiento; y los pensamientos de carácter pasivo-rumitativo, los cuales son circulares sobre diversos aspectos de la enfermedad y no centrados en resolución de problemas<sup>5</sup>. Por el contrario, la persona que realiza un afrontamiento activo-

conductual expresa sus emociones, demanda información o busca apoyo social, pone en marcha estrategias adaptativas.

La puesta en marcha de estrategias adaptativas o desadaptativas tras el diagnóstico dependerá de características psicológicas previas como rasgos de personalidad o recursos de regulación emocional, del nivel educativo o del apoyo social percibido, entre otros aspectos<sup>7</sup>. El desarrollo de estrategias desadaptativas se ha asociado con un peor control de la infección, por su papel en la amplificación del estrés<sup>8</sup>. Por este motivo es importante que el clínico responsable del VIH sea capaz de identificar la existencia de estas estrategias a tiempo y recomiende al paciente recibir atención psicológica.

## Estigma

Una de las fuentes de estrés más relevantes para las personas con VIH se relaciona con el estigma social asociado a ser seropositivo. Este estigma tiene un alto impacto emocional cuando la persona incorpora la devaluación social en su propio sistema de valores<sup>9</sup>. El estigma que siente el paciente puede ser un estigma percibido, cuando anticipa (de forma real o imaginaria) como la sociedad se va a comportar frente a él/ella, o un autoestigma, cuando la propia persona expresa rechazo y repulsión por su condición de seropositivo<sup>10</sup>.

El estigma favorece que la persona responda frente a las emociones asociadas al diagnóstico con estrategias desadaptativas, presentando mayores niveles de distrés emocional, ansiedad y depresión<sup>11</sup>. Asimismo, el estigma se asocia con mayor discriminación, menor apoyo social, un acceso a los recursos sociosanitarios más reducido y, a una menor adherencia al tratamiento antirretroviral y peor control de la infección<sup>12</sup>.

## Control de la infección y adherencia

Un aspecto clave para garantizar el bienestar de las personas con VIH es asegurar que siguen un control de la infección adecuado y toman su tratamiento de forma regular. Diversos estudios han considerado que la adherencia es un modelo de comportamiento psicosocial complejo y multifactorial, influenciado por diversas variables psicológicas<sup>13</sup>. Por ejemplo, el bajo apoyo social y las estrategias de afrontamiento desadaptativas tienen un efecto negativo a nivel psicológico (mayor ansiedad, depresión, malestar psicológico general), el cual predice una peor adherencia al tratamiento y control del VIH<sup>14</sup>. En la misma línea, en cuadros de depresión o duelo, la interrupción del TAR pueden estar asociada a sentimientos de culpa excesiva o realizarse como un modo de autolesión<sup>15</sup>.

Cuando una persona con VIH presenta un control deficiente de la infección y del TAR, se deben de analizar y abordar los aspectos psicológicos anteriormente mencionados así como aspectos como el uso de drogas o alcohol, la desconfianza sobre el TAR, la vergüenza asociada al estigma o la insatisfacción con la asistencia sanitaria. Igualmente, algunas otras estrategias como la simplificación del tratamiento, el uso de ayudas externas de recuerdo (alarmas, calendarios...) o recompensas por cumplimiento podrían ser de utilidad<sup>16</sup>.

## Recomendaciones

- En todas las personas con VIH, especialmente tras el diagnóstico, sería recomendable realizar una valoración de su salud emocional, prestando especial atención a las estrategias de afrontamiento y al estigma (**A-III**).
- En aquellas personas en las que se detecten estrategias desadaptativas asociadas a cuadros de ansiedad o depresión se aconseja la derivación a un recurso de atención psicológica (**A-III**).
- En los pacientes con problemas de adherencia a la consulta y al TAR se recomienda realizar valoraciones psicológicas para identificar e intervenir sobre las variables emocionales asociadas a dichos problemas (**B-III**).

## 4.2. Principales síndromes psicopatológicos

La infección por VIH puede incrementar el riesgo de la enfermedad psiquiátricas y, a su vez, la enfermedad psiquiátrica es un factor de riesgo para la adquisición del VIH<sup>17,18</sup>. Diferentes estudios han demostrado un aumento de la prevalencia de trastornos psicopatológicos en las personas con VIH en comparación con la población general<sup>19,20,21,22,23,24,25</sup>. El abordaje de estos trastornos requiere un abordaje multidisciplinar (medicina interna, psicología, psiquiatría, asistentes sociales, enfermería...) implicando, cuando sea posible a enfermería, como profesional de enlace. La valoración inicial y el seguimiento de los trastornos psicopatológicos en las personas con VIH deberá incluir<sup>27</sup>.

- Antecedentes familiares y personales de enfermedad mental y personales de consumo de tóxicos-drogas.
- Evaluación de la apariencia, del comportamiento, del pensamiento, del lenguaje, del juicio crítico, del estado de ansiedad y depresión, de la queja cognitiva (atención, memoria y funciones ejecutiva), de la motricidad y de la percepción
- Evaluación de la situación laboral, familiar y social.

### 4.2.1. Síndrome de ansiedad

Se estima que hasta un 47% de las personas con VIH padecerán ansiedad a lo largo de su vida<sup>26,28</sup>. En estas personas, la ansiedad se ha con una merma significativa en la calidad de vida y con problemas en el manejo de la infección (retraso en el inicio del TAR, mala adherencia o pérdida del seguimiento)(26,29-31).

#### Diagnóstico

El cribado de la ansiedad se realiza mediante escalas que detectan síntomas ansiosos. En las personas con VIH, la más utilizada, es la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS) (**Figura 1**). Una puntuación la subescala de ansiedad del HADS de al menos 8 puntos se considera sugestiva de trastorno de ansiedad<sup>32</sup>. La confirmación del diagnóstico la puede

realizar directamente el clínico en la consulta, aplicando una entrevista semiestructurada como la entrevista neuropsiquiátrica internacional MINI<sup>33</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento inicial de los cuadros de ansiedad es la psicoterapia cognitivo- conductual, así como los grupos de apoyo, autoayuda y counselling. Cuando sea necesario asociar tratamiento farmacológico, los fármacos de elección serán los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) a altas dosis<sup>34</sup>. Las benzodiazepinas (potentes y de vida media corta-media) se reservarán para cuadros de ansiedad aguda (1-2 semanas), en pacientes jóvenes.

---

### 4.2.2. Síndromes depresivos

---

Los síndromes depresivos en general y la depresión (5-20%) en particular son los trastornos psiquiátricos más prevalentes en las personas con VIH<sup>3,26</sup>. La prevalencia de depresión entre las personas con VIH es superior a la de la población general(20,35-42). y se ha asociado con peor control de la infección (retraso del inicio del TAR, mala adherencia o pérdida del seguimiento) (29,43-46) y con aumento de la morbi- mortalidad<sup>47,48</sup>.

## Diagnóstico

Para el cribado de la depresión se pueden utilizar escalas como el HADS<sup>32</sup> aplicadas anual o bianualmente, en función del riesgo<sup>49</sup>. En personas con un HADS positivo, la confirmación del diagnóstico la puede realizar el médico de VIH, aplicando una entrevista semiestructurada como el MINI<sup>33</sup> y descartando un origen orgánico de los síntomas depresivos (analítica completa con hormonas tiroides, folato y vitamina B12)<sup>26</sup>. Las pruebas de imagen cerebral no están indicadas de rutina y solo se indicarán cuando se sospeche organicidad. En todos los casos en que se identifique sintomatología depresiva habrá que realizar una evaluación del riesgo de suicidio. Para ello se recomienda utilizar la MINI o cualquier otra herramienta validada<sup>33</sup>. En caso de que la valoración sea positiva habrá que evaluar que el paciente no reciba fármacos (como por ej. Efavirenz) asociados con un aumento del riesgo suicida y derivarlo para valoración urgente por un psiquiatra<sup>37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50</sup>. Además del suicidio existen otras situaciones en las que se requerirá una valoración urgente por psiquiatría: heteroagresividad, repercusión funcional muy marcada, agitación o inhibición psicomotriz o síntomas psicóticos<sup>51</sup>.

## Tratamiento

En la actualidad el modelo de manejo más aceptado para la depresión es el modelo de atención compartida entre salud mental y el médico responsable del paciente<sup>51</sup>. El tratamiento de la depresión incluye la psicoterapia<sup>52,53,54</sup> y los antidepresivos, siendo de elección los ISRS<sup>55,56</sup>.



### 4.2.3. Síndrome maniaco

---

La prevalencia de síntomas maniacos en los pacientes con VIH es superior a la observada en la población general (8,1%)<sup>57,58</sup>. La infección por VIH se ha relacionado con exacerbaciones de los síntomas maniacos y en la demencia VIH se han descrito cuadros de manía<sup>59,60,61,62,63,64</sup>. En relación con el TAR también se han evidenciado cuadros de manía con fármacos como Efavirenz<sup>50,57</sup>. Desde el punto de vista terapéutico, la base del tratamiento de la manía secundaria serían los antipsicóticos y de la manía primaria los antipsicóticos combinados con eutimizantes como el litio o el ácido valproico. Otros fármacos potencialmente útiles, con escasa experiencia de uso en pacientes VIH, son la lamotrigina y la gabapentina<sup>55,65,66</sup>.

### 4.2.4. Síndromes psicóticos

---

Los síndromes psicóticos son trastornos graves, que producen gran ansiedad al paciente, y que requieren un manejo especializado por psiquiatría<sup>67,68</sup>. Como ocurre con la manía, la psicosis puede ser primaria o secundaria al VIH<sup>69,70,71,72</sup>. Los fármacos de elección son los antipsicóticos atípicos (clozapina, Risperidona, Olanzapina, quetiapina, amisulpiride, aripripazol o ziprasidona). El tratamiento se iniciará a dosis bajas y se mantendrá el menor tiempo posible, vigilando siempre la aparición de efectos adversos<sup>73,74,75</sup>.

### 4.2.5. Trastornos de la personalidad

---

Entre las personas con VIH, la prevalencia de los trastornos de la personalidad puede alcanzar el 25%<sup>20</sup> siendo los trastornos más comunes los del grupo B (el antisocial, el límite, el histriónico y el narcisista)<sup>68</sup>. Cuando se sospeche alguno de estos trastornos en la consulta de VIH, se deberá evaluar si existe riesgo de suicidio o autolesivo para posteriormente remitir al paciente, para recibir tratamiento (psicoterapia y farmacoterapia sintomática), a un especialista en salud mental<sup>67,76</sup>.

### Recomendaciones

- Se recomienda realizar despistaje de ansiedad y depresión, con escalas validadas como el HADS, en todas las personas con VIH en el momento del diagnóstico y a partir de ahí de forma anual o bianual (**A-III**).
- Cuando el resultado del despistaje de ansiedad o depresión sea positivo, el diagnóstico podría confirmarse directamente en la consulta, aplicando una entrevista semiestructurada como la MINI (**B-II**).
- Cuando se detecten síntomas depresivos (nuevos o un agravamiento de los ya existentes) se recomienda siempre evaluar ideación suicida y si se detecta, activar algún circuito de valoración urgente del paciente por parte de psiquiatría (**A-III**).
- El tratamiento inicial de los trastornos incidentales de ansiedad y de depresión que no cumplan criterios de complejidad se podrá realizar en la consulta de VIH, si se dispone de los medios y la preparación necesaria para ello (**C-III**).

- Cuando en una persona con VIH se detecte un trastorno maniaco o psicótico de reciente comienzo se recomienda valoración y tratamiento urgente por psiquiatría, así como descartar un origen orgánico del mismo (delirium, deterioro cognitivo, consumo de sustancias o fármacos como Efavirenz, enfermedades del sistema nervioso central (SNC) ...) (A-III).

### 4.3. Alteraciones en las funciones fisiológicas

---

El diagnóstico y la vivencia de una enfermedad crónica como el VIH puede desencadenar respuestas emocionales adaptativas que se expresen mediante alteraciones en algunas funciones fisiológicas. De ellas, las más relevantes son las alteraciones del sueño, de la función sexual, del apetito, o la experimentación de fatiga. Cuando en una persona con VIH se detecten estas alteraciones se debe evaluar cual es la causa subyacente (depresión, el VIH, el TAR, comorbilidades...) <sup>77</sup>.

---

#### 4.3.1. Trastornos del sueño

---

El insomnio es el trastorno del sueño más prevalente en personas con VIH) <sup>78</sup>. El insomnio es un fenómeno multidimensional en el que están implicados factores biológicos, psicológicos y psicosociales <sup>79,80,81</sup>.

##### Diagnóstico

El despistaje del insomnio debería realizarse con frecuencia en el paciente con VIH, ya sea mediante una anamnesis dirigida que evalúe la conciliación, la duración, la latencia y la calidad del sueño, así como el uso de hipnóticos o benzodiazepinas, o mediante una escala validada como el índice de calidad de sueño de Pittsburgh (Figura 2). El diagnóstico del insomnio es clínico y se realiza por exclusión de otras alteraciones del sueño. El diagnóstico de insomnio se establece cuando se detectan problemas en la conciliación (>30 minutos), en el mantenimiento del sueño (despertares nocturnos de >30 minutos) o despertar precoz (>30 minutos antes de la hora deseada), que **condicionan una alteración significativa en la funcionalidad diaria**. La realización de pruebas complementarias como la polisomnografía solo estaría indicado en casos en los que se sospeche otro trastorno del sueño o en casos de insomnio refractarios al tratamiento.

##### Tratamiento

El tratamiento de elección del insomnio sería la psicoterapia (cognitivo-conductual) y la psicoeducación (revisión y corrección de las pautas de higiene del sueño) <sup>82</sup>. La psicoterapia para el insomnio puede ser proporcionada a través de varios métodos, tales como grupos terapéuticos, programas online, telefónicos o libros. Dentro de las herramientas disponibles, existe una específica para personas con VIH, la escuela del sueño online a la que se puede acceder a través del siguiente enlace:

www.

mejoratusueño.com. Cuando las técnicas de psicoterapia no sean efectivas o no estén disponibles, se recomienda ofrecer tratamiento farmacológico basado en evidencia<sup>83</sup>. Otra medida a contemplar en personas con VIH que reciben TAR es valorar si el paciente recibe algún fármaco que pueda inducir o agravar el insomnio como Efavirenz, Rilpivirina o los inhibidores de la integrasa<sup>84</sup>. Ver (Tabla 1).

### 4.3.2. Disfunción sexual

---

La disfunción sexual es un trastorno con una etiología mixta (psicológica y orgánica)<sup>85,86</sup> que, en el varón se expresa como disfunción eréctil, problemas de eyaculación, reducción del deseo sexual, funcionamiento orgásmico afectado y baja satisfacción sexual<sup>87</sup> y en la mujer como disminución de placer y del deseo sexual<sup>13</sup>. Se estima que la disfunción sexual afecta con más frecuencia a las personas con VIH y que su prevalencia irá en aumento a medida que las personas con VIH envejecen<sup>88</sup>, probablemente por una prevalencia de factores de riesgo como el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), la dislipemia la enfermedad cardiovascular<sup>89</sup>.

#### Diagnóstico

La disfunción sexual requiere un abordaje multifactorial que cubra tanto factores psicológicos (imagen corporal, estigma o ansiedad-depresión asociada con la enfermedad y su transmisión), como orgánicos: endocrinológicos (déficit de testosterona, hiperprolactinemia o hipertiroidismo), neurológicos (demencias, esclerosis múltiple), vasculares (enfermedad aterosclerótica) y locales (fractura de pene, fibrosis cavernosa...)<sup>90,91</sup>. Otro factor para analizar sería el uso de algunos fármacos (antihipertensivos, antidepresivos, antipsicóticos, antiandrógenos o drogas recreacionales), que pueden justificar hasta el 25% de los casos<sup>92</sup>.

#### Tratamiento

El tratamiento requiere la integración de abordajes psicológicos y médicos. Cuando se detecten disfunciones psicológicas de gravedad, se recomienda la derivación a especialistas en salud mental y sexología<sup>91</sup>. Respecto al tratamiento médico, la primera indicación sería disminuir o abandonar el consumo de tóxicos (alcohol, tabaco, drogas recreacionales) y modificar el tratamiento en caso de detectarse el uso de fármacos que puedan causar disfunción sexual. La segunda, controlar los factores de riesgo vascular y disminuir el sedentarismo. Y la tercera, instaurar tratamiento farmacológico, preferiblemente con un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, vardenafilo, tadalafilo o avanafilo) como fármaco de primera elección<sup>93</sup>, siempre ajustando la dosis ([www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)) en función de la pauta de TAR. El uso de terapia sustitutiva con testosterona solo estaría indicado cuando se evidencie un hipogonadismo<sup>94</sup>. Otras opciones terapéuticas para valorar, en el varón, podrían ser la autoinyección de drogas en el pene, el uso de alprostadil intrauretral o el uso de dispositivos de aspiración en el pene; y, en la

mujer, el uso de lubricantes vaginales, el tratamiento de la disfunción del suelo pélvico, el uso de cremas tópicas (1%) de testosterona (solo en mujeres postmenopáusicas) o el uso de fármacos no hormonales como la bremelanotida, la fibanserina o el Bupropion<sup>95,96</sup>.

#### 4.3.3. Trastornos del apetito

---

Las variaciones del apetito pueden tener un origen orgánico o psicológico. Dentro de las causas psicológicas los trastornos ansioso-depresivos se asocian con frecuencia a variaciones del apetito<sup>97</sup>. Cuando en la evaluación de una pérdida de apetito se detecten síntomas psicológicos, se recomienda que el paciente sea valorado por un profesional de salud mental.

#### 4.3.4. Fatiga

---

La fatiga es un síntoma multifactorial, muy comúnmente referido por las personas con VIH<sup>98</sup>. La fatiga se ha asociado con multitud de factores de riesgo: el VIH o el TAR, el insomnio, la ansiedad, la depresión o el estrés postraumático...<sup>88,98,99</sup>.

La terapia cognitivo-conductual ha demostrado ser de utilidad en el tratamiento de la fatiga en personas con VIH. Por el momento no existe ningún tratamiento que haya demostrado efectividad reduciendo la fatiga<sup>98,100</sup>.

#### Recomendaciones

- El despistaje, mediante la anamnesis, de los trastornos del sueño debería realizarse en cada visita médica del paciente **(A-III)** y de forma anual o bianual mediante escalas como el índice de calidad del sueño de Pittsburg **(B-II)**.
- El tratamiento inicial de los trastornos del sueño se basa en la revisión del cumplimiento de las pautas de higiene del sueño **(A-III)** y en las técnicas de terapia cognitivo-conductual **(A-I)**.
- Se recomienda evitar hipnóticos y benzodiazepinas en el tratamiento del insomnio crónico. En el agudo, solo serán de elección en cuadros que no responda a las medidas no farmacológicas **(C-III)**.
- En los cuadros de insomnio crónico secundario a trastornos emocionales pueden ser de utilidad los antidepresivos sedantes como la Mirtazapina y la trazodona **(C-III)**.
- Se recomienda realizar despistaje de la disfunción sexual, mediante la anamnesis, de forma anual **(A-III)**.
- El tratamiento de elección de la disfunción sexual son los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, ajustados en función de la pauta de TAR **(B-I)**.
- Ante cualquier variación significativa del apetito se recomienda, entre otras medidas, el despistaje de trastornos ansioso-depresivos **(A-II)**.
- La terapia cognitivo-conductual podría ser de utilidad en el manejo de la fatiga **(B-II)**.
-

## 4.4. Trastornos por consumo de sustancias

En las personas con VIH es muy frecuente identificar el consumo de sustancias psicoactivas. En la mayoría de los casos, estos consumos son ocasionales y esporádicos y no se asocian con problemas de salud. Solo cuando los consumos, inicialmente voluntarios, se vuelven problemáticos (se intensifican, escapan al control del individuo y perjudican la salud, en un contexto psico-bio-social, durante un periodo de tiempo significativo) se puede establecer un diagnóstico de trastorno por consumo de sustancias (TCS).

Los TCS son frecuentes en las personas con VIH<sup>101,102</sup>. En esta población, el diagnóstico precoz y el tratamiento de los TCS es particularmente importante<sup>103</sup> dado que, su presencia se ha asociado con un peor control de la infección<sup>104,105,106,107</sup>, con más conductas de riesgo para la transmisión del VIH<sup>108</sup>, con más sintomatología asociada al VIH<sup>109,110</sup>, con mayores tasas de hospitalización<sup>111</sup>, con peor calidad de vida<sup>112</sup> y con una menor supervivencia<sup>113</sup>. Los trastornos por consumo de sustancias más frecuentes en las personas con VIH son:

### Alcohol

La prevalencia del consumo excesivo de alcohol en las personas con VIH casi dobla a la de la población general<sup>114</sup>. Este tipo de consumo se ha relacionado con una mala adherencia al TAR, además de afectar las respuestas del sistema inmune<sup>115,116</sup>. La intoxicación por alcohol suele tener un efecto inmunosupresor mientras el consumo crónico podría ser inmunoactivador y causar inflamación crónica y estrés oxidativo<sup>115</sup>. También se asocia a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y un aumento del riesgo de transmisión<sup>117,118,119,120</sup>. El consumo de alcohol en las personas con VIH aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>121</sup> en un rango del 37% al 78%<sup>122</sup> y de cáncer, especialmente hepatocarcinoma<sup>123</sup>. También se ha asociado a disfunción neurocognitiva<sup>124,125</sup>. Sin embargo, aunque no graves, algunos estudios han descrito interacciones<sup>126</sup> leves del alcohol con Abacavir<sup>127</sup>, Efavirenz<sup>128</sup>, Maraviroc<sup>129</sup> o Ritonavir<sup>128</sup>.

### Nicotina

La prevalencia de tabaquismo entre las personas con VIH es 2-3 veces superior a la de la población general<sup>130,131</sup> y es más difícil que dejen de fumar<sup>132</sup>. El tabaquismo en las personas con VIH se asocia con un aumento en la incidencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer de pulmón y enfermedades cardiovasculares y en la tasa de mortalidad<sup>133</sup> que, se reduce al abandonar el hábito tabáquico<sup>134,135</sup>. De igual forma, las personas que dejan de fumar mejoran su calidad de vida<sup>136,137</sup>.

### Cannabis

Los principales efectos adversos del cannabis son taquicardia, agitación, náuseas, trastornos cognitivos y trastornos psiquiátricos, como la psicosis o la paranoia<sup>138</sup>. El consumo de cannabis

con fines medicinales o recreativos en las personas con VIH se estima entre 15-40%<sup>139,140,141,142</sup>. Aunque la influencia o no del cannabis sobre el control del VIH es controvertida<sup>143,144,145</sup>, sus efectos secundarios, al menos de momento, desaconsejan su uso.

### **Cocaína**

Se estima que, alrededor de ¼ parte de las personas con VIH en nuestro medio consumen cocaína<sup>146</sup>. El impacto de este consumo repercute de forma negativa sobre el control y la morbilidad relacionada con la infección y favorece conductas sexuales de riesgo<sup>147,148,149</sup>. Las principales complicaciones de la cocaína son problemas cardiovasculares, pulmonares, deterioro cognitivo, daño hepático, trastornos obstétricos y trastornos psiquiátricos (irritación, ataques de pánico, paranoia, juicio deteriorado, delirios, alteración del sueño)<sup>150</sup>.

### **Opiáceos**

Los opiáceos son sustancias que actúan sobre los receptores endógenos opioides (mu, delta, kappa) produciendo analgesia y alteraciones del estado de ánimo. En las últimas dos décadas, el uso de opioides como la oxycodona o el fentanilo se ha asociado con un importante problema de adicción a estas sustancias<sup>151</sup> que en algunos casos a favorecido un aumento de la transmisión del VIH<sup>152,153</sup>.

### **Estimulantes**

El prototipo de estimulante es la 3,4-metilendioxi-metanfetamina (MDMA), un derivado anfetamínico de consumo oral (comprimidos o cristales pulverizados) con efecto empatógeno que favorece el acercamiento interpersonal. Los efectos adversos más relevantes del MDMA son: bruxismo, nistagmo, sudoración profusa, distorsiones visuales, hipertermia, hiponatremia grave, rabdomiolisis, insuficiencia renal, convulsiones, hepatopatía<sup>156</sup> y neurotoxicidad<sup>157</sup>. En los últimos años han aparecido alternativas al MDMA (4-bromo-2,5-dimetoxifeniletamina) con un perfil mixto (estimulante y psicodélico) y connotaciones eróticas<sup>158</sup>.

### **Alucinógenos**

Los alucinógenos son sustancias con capacidad para alterar la conciencia, favoreciendo modificaciones en el ánimo, en los procesos de pensamiento y en la percepción del entorno y del yo<sup>159</sup>. Algunas de las sustancias alucinógenas más utilizadas son la dietilamida del ácido lisérgico, o LSD, la mescalina y la ketamina<sup>160</sup>. El principal riesgo de estas sustancias radica en la práctica de actividades peligrosas bajo su influencia (como escalar, intentar nadar, etc.)<sup>161</sup>.

### **Sustancias asociadas a las relaciones sexuales – “chemsex”**

El chemsex hace referencia al uso intencionado de sustancias para potenciar las relaciones sexuales, por un largo periodo de tiempo, generalmente en el colectivo de hombres que tienen sexo con hombres<sup>88,89,90</sup>. Las sustancias más utilizadas en la práctica del chemsex con sus principales características se incluyen en la (Tabla 2) y (Tabla 3).

En general, la práctica de chemsex suele ser una actividad recreativa y ocasional que, en personas vulnerables, con el tiempo se transforma en problemática. En estos casos de

chemsex problemático, es frecuente identificar TCS asociados con alguna sustancia, conductas compulsivas conductuales (sexo compulsivo) y otras adicciones comportamentales (adicción a las aplicaciones de contactos).

---

#### 4.4.1. Diagnóstico

---

La evaluación del consumo de sustancias debería estar integrada en la anamnesis realizada al paciente con VIH en cada visita. Cuando se detecte el consumo de alguna sustancia psicoactiva, habrá que valorar: su cuantía, su frecuencia, su perfil de consumo, su vía de administración, la predisposición del paciente a abandonar o reducir el consumo, la existencia de complicaciones y de vulnerabilidades (situación social y personal). En la práctica del chemsex, habrá que explorar también el riesgo asociado con las relaciones sexuales (número de parejas, tipo de relaciones sexuales, uso de preservativo o número de infecciones de transmisión sexual (ITS)). Durante la exploración habrá que evaluar la higiene personal, la pérdida o ganancia de peso, los signos secundarios a la venopunción o a la inhalación de drogas (atrofia de la mucosa nasal o perforación del tabique nasal), la pérdida de piezas dentarias y posibles signos de intoxicación o abstinencia. La realización de pruebas de detección de tóxicos no se recomienda de rutina, aunque puede ser de utilidad. Como alternativa a la anamnesis dirigida o de forma complementaria a la misma, existen escalas validadas como la DUDIT (*Drug Use Disorders Identification Test*)<sup>162</sup> o la AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*)<sup>163</sup> que pueden ser de utilidad en el despistaje de los TCS (Figura 3), (Figura 4) y (Figura 5). El uso de estas escalas podría ser de utilidad en la valoración inicial tras el diagnóstico de VIH y en el seguimiento de forma anual o bianual, en función del perfil de riesgo del paciente. En aquellas personas con un despistaje positivo, La confirmación del diagnóstico la puede realizar directamente el clínico en la consulta, aplicando una entrevista semiestructurada como la entrevista neuropsiquiátrica internacional MINI<sup>33</sup>.

---

#### 4.4.2. Tratamiento

---

El manejo del consumo de sustancias deberá realizarse desde la consulta de VIH. El objetivo será minimizar los riesgos asociados al consumo: asegurar la adherencia al TAR, evitar las interacciones farmacológicas, evitar que se compartan las jeringuillas, las pipas o los dispositivos para esnifar... En el caso del chemsex, habrá que explorar y minimizar el riesgo de ITS (uso de la PrEP, del preservativo, screening frecuente de ITS y formación en reducción de riesgos, cuando el paciente opte por prácticas sexuales no protegidas), así como establecer circuitos de derivación específicos para el abordaje global de la sexualidad y el consumo. Cuando el consumo empiece a ser problemático o exista un TCS, el paciente debería ser remitido a un centro especializado en el tratamiento de adicciones para su tratamiento. La base del tratamiento para muchas adicciones (cannabis, cocaína, MDMA) que no cuentan con ningún tratamiento farmacológico específico es la psicoeducación y/o la psicoterapia<sup>164,165</sup>. Desde el punto de vista farmacológico disponemos de tratamiento efectivo frente a la adicción por nicotina (por orden de eficacia: vareniclina<sup>166,167</sup> el Bupropion<sup>166</sup> y terapia de sustitución con nicotina<sup>168</sup>) y por opiáceos



(terapia de sustitución con metadona<sup>169</sup>). Cuando la adicción se asocia con estigma social, como ocurre por ejemplo con los opiáceos, se recomienda integrar el tratamiento de la adicción y de la infección VIH<sup>170,171,172</sup>. El papel del médico de VIH en el tratamiento de los TCS comprenderá la prevención y el manejo de complicaciones médicas, como las sobredosis, las intoxicaciones y las infecciones<sup>173,174</sup>. Estas complicaciones son más frecuentes cuando se consume por vía endovenosa o se practica el policonsumo<sup>175</sup>.

## Recomendaciones

- Se recomienda valorar el consumo de sustancias con regularidad, ya sea mediante la anamnesis y/o utilizando escalas validadas como el DUDIT o el AUDIT **(A-III)**.
- En las personas con VIH que consumen sustancias psicoactivas sin evidencia de TCS, se recomienda la implementación de estrategias de minimización de riesgos **(B-III)**.
- El tratamiento de los TCS debe ser
- El único tratamiento efectivo para los TCS por cannabis, cocaína y MDMA es la psicoterapia y/o psicoeducación **(B-II)**.
- En las personas con VIH el tratamiento de elección para la deshabituación tabáquica es la vareniclina **(B-II)**.

## 4.5. Tratamiento de los trastornos psicopatológicos

En la población general, el primer eslabón en el abordaje de los problemas de salud mental recae en los médicos de atención primaria. Con frecuencia, las personas con VIH utilizan al especialista en VIH como su médico de primaria. Cuando esto ocurre, el especialista en VIH tendrá que asumir las funciones de diagnóstico y tratamiento inicial de los trastornos mentales de sus pacientes, así como la coordinación con los servicios de salud mental<sup>176,177,178</sup>. El abordaje recomendado en estos casos se realizará en coordinación y colaboración con los profesionales en salud mental y deberá incluir<sup>176,177,178,179,180</sup>.

Educación sanitaria sobre VIH y salud Educación sobre conductas de riesgo (consumo de sustancias). Intervenciones encaminadas a la minimización de DetECCIÓN precoz de la enfermedad mental y, en función del tipo de trastorno, su tratamiento inicial o su derivación a salud Promoción de la continuidad de cuidados y de la adherencia al plan terapéutico.

### 4.5.1. Tratamiento psicofarmacológico

Respecto al tratamiento psicofarmacológico, el especialista en VIH debería estar familiarizado con los efectos adversos y las interacciones de los fármacos que con mayor frecuencia reciben las personas con VIH. Igualmente debería conocer y manejar el tratamiento de primera línea de aquellos trastornos que no requieran para su tratamiento inicial de un especialista en salud mental. A continuación, se describe el manejo de los principales grupos de psicofármacos en las personas con VIH.



#### 4.5.1.1. Antidepresivos

Los antidepresivos son el tratamiento de elección de los trastornos depresivos y de los trastornos de ansiedad (Tabla 4) y (Tabla 5). En las personas con VIH, los antidepresivos tienen una buena tolerabilidad y su eficacia en el control de los síntomas de ansiedad y depresión es superior a la del placebo<sup>181</sup>.

##### Fármacos de elección

Por su perfil de interacciones los antidepresivos de elección en las personas con VIH serían los ISRS y dentro de ellos, Citalopram y Escitalopram<sup>55</sup>. En pacientes con comorbilidades el fármaco de elección puede variar. En la (Tabla 6) se recoge el fármaco de elección en presencia de algunas comorbilidades comunes en las personas con VIH.

##### Modelo de tratamiento de la depresión

En las personas con VIH se recomienda un modelo de atención como el de Adams et al, basado en la monitorización<sup>188</sup> según los siguientes principios:

**El tratamiento debe buscar la remisión y no la respuesta.** Se recomienda ajustar el tratamiento hasta que se haya logrado una recuperación completa sin síntomas depresivos.

**Evaluación sistemática de los síntomas** En pacientes diagnosticados de depresión, las decisiones terapéuticas deben basarse en medidas cuantitativas validadas y no en la impresión clínica. Para ello se recomienda el uso de instrumentos validados como el cuestionario sobre la salud del paciente – 9 (PHQ-9)<sup>189</sup>.

**Monitorización frecuente de los efectos** La principal causa de interrupción del tratamiento antidepresivo es la aparición de efectos adversos indeseados (disminución de la libido o aumento de peso). La monitorización frecuente y el tratamiento precoz de los efectos adversos disminuye el riesgo de interrupción del tratamiento y aumenta la adherencia.

**Inicio con la mínima dosis** Para un mejor control de los efectos adversos y evitar la discontinuación del tratamiento, se recomienda el inicio del tratamiento antidepresivo con la dosis eficaz más baja.

**Aumentar la dosis de forma progresiva hasta alcanzar la remisión.** La respuesta al tratamiento debe evaluarse cada 4 semanas y si se observa mejoría insuficiente, la dosis debe aumentarse hasta que se logre la remisión, hasta que los efectos adversos sean intolerables o hasta que se haya alcanzado la dosis máxima.

**Asegurar un tratamiento adecuado antes de cambiar o remitir al** Mientras los efectos adversos sean tolerables, antes de considerar el cambio del tratamiento o remitir al paciente a una unidad especializada, el paciente debe recibir el tratamiento durante al menos 12 semanas, al menos 4 de ellas a dosis moderadas o altas).

En la (Figura 6) se recoge un algoritmo para que el especialista en VIH pueda iniciar el tratamiento de la depresión en la consulta de VIH basado en el modelo de Adams et al<sup>188</sup>). De forma esquemática el algoritmo propone iniciar el tratamiento con un ISRS a dosis bajas, monitorizando la aparición de efectos adversos en las semanas 2, 6 y 10 del seguimiento y la eficacia en las semanas 4, 8 y 12. La monitorización de efectos adversos puede ser telemática (médico o enfermera). Para evaluar la eficacia se utilizaría la puntuación obtenida por el paciente en el PHQ-9 (Figura 7). Como refleja el algoritmo, la indicación de mantener o cambiar la dosis o el tratamiento se basarían en la presencia de efectos adversos y en el resultado del PHQ-9. Si a las 12 semanas desde el inicio del tratamiento no se ha conseguido la remisión de los

síntomas depresivos se recomienda derivar al paciente a salud mental. Si se ha conseguido, se recomienda mantener el tratamiento durante 6 meses tras la remisión.

### **Modelo de tratamiento de la ansiedad**

El modelo de tratamiento para la ansiedad es similar al propuesto para la depresión, con la salvedad de que no siempre es posible alcanzar la remisión total y que el mantenimiento del fármaco tras alcanzar la respuesta será de 12 meses en lugar de 6. Respecto a la herramienta para el control sintomático, se podría utilizar la subescala de ansiedad del HADS.

#### **4.5.1.2. Ansiolíticos y otros fármacos hipnótico-sedantes**

---

##### **Benzodiacepinas**

Las benzodiacepinas son fármacos que por su efecto ansiolítico potente están indicados en el tratamiento agudo de la ansiedad. Su uso se recomienda en periodos cortos (4 semanas) ya que así se reduce el riesgo de tolerancia o adicción y se consigue la máxima eficacia<sup>79</sup>. Es referible evitar este tipo de fármacos en pacientes con dependencia del alcohol y en aquellos que tienen antecedentes de abuso de sustancias<sup>190</sup>. Igualmente se desaconseja su uso en personas de edad avanzada porque aumentan el riesgo de deterioro cognitivo y de delirium.

Por su vida media, las benzodiacepinas se clasifican en vida media larga y vida media corta o media (Tabla 7). Las primeras tienen la ventaja de su dosificación como monodosis nocturna y de presentar un síndrome de retirada menor. Por el contrario, tienen una mayor influencia en la actividad psicomotora y producen sedación diurna. En los pacientes con VIH se recomienda el uso de benzodiacepinas de vida media corta o media, sin metabolitos activos, siendo de elección el Lorazepam.

##### **Gabapentina y Pregabalina**

Son antiepilépticos que se utilizan como ansiolíticos. Pregabalina tiene indicación para el trastorno de ansiedad. Son fármacos con riesgo escaso de interacción farmacológica, ya que no se metabolizan. Algunos estudios indican su utilidad en pacientes con VIH con dolor neuropático<sup>191</sup>.

##### **Zolpidem y Zopiclona**

Son fármacos que se usan como hipnóticos en los trastornos del sueño.

#### **4.5.1.2. Antipsicóticos y eutimizantes**

---

Los antipsicóticos y los eutimizantes son fármacos de manejo complejo por su perfil de indicación y sobre todo de efectos adversos, por lo que se recomienda que su prescripción la realice un especialista en psiquiatría. Los antipsicóticos pueden ser utilizados por el especialista en VIH para tratar cuadros de delirium. En el paciente con VIH por su perfil de interacciones, el antipsicótico de elección serían la Paliperidona.

#### 4.5.1.3. Tratamientos alternativos

---

Con frecuencia las personas con VIH toman sustancias llamadas “naturales” para tratar síntomas como el insomnio, la depresión, la fatiga, la ansiedad o las quejas cognitivas. Algunas de estas sustancias como el *hypericum perforatum* (hierba de san Juan) tienen importantes interacciones medicamentosas que desaconsejan su uso con el TAR<sup>193</sup>.

#### 4.5.1.4. Interacciones entre los psicofármacos y el TAR

---

En las personas con VIH que reciben TAR se recomienda que la elección del tratamiento psicofarmacológico tenga en cuenta el perfil de efectos adversos y de interacciones del TAR<sup>177</sup>. Para ello se puede consultar el Documento de consenso de GeSIDA sobre el TAR en adultos con VIH<sup>194</sup>. El tratamiento se debe iniciar con la posología más cómoda posible, a dosis bajas, y el incremento de dosis debe ser lento.

La evaluación de las interacciones entre el TAR y los psicofármacos es compleja porque en la mayoría de los casos estas interacciones se basan en modelos teóricos y no en estudios farmacocinéticos, los cuales además no suelen tener en cuenta que las interacciones múltiples. Antes de prescribir un psicofármaco se recomienda la consulta de interacciones farmacológicas en alguno de estos recursos: [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) o

[www.interaccionesvih.com](http://www.interaccionesvih.com).

#### Recomendaciones

- Antes del inicio de un tratamiento psicofarmacológico se recomienda evaluar los posibles efectos adversos comunes y las interacciones con el TAR y con el resto de medicación, prescrita y no prescrita (productos naturales, medicinas alternativas, drogas), que toma el paciente (**A-III**).
- Se recomienda que el inicio de cualquier psicofármaco sea a dosis bajas y el incremento de dosis lento (**A-III**).
- En las personas con VIH, se recomienda aplicar el modelo de atención basada en la monitorización al tratamiento psicofarmacológico de la depresión (**A-III**).
- Los fármacos de elección en los trastornos de ansiedad y depresión en las personas con VIH serán los ISRS (**A-II**).
- Por su bajo riesgo de efectos extrapiramidales, su buen perfil metabólico y la ausencia de interacciones significativas con el TAR, el antipsicótico de elección en las personas con VIH será la Paliperidona (**A-III**).
- En la consulta de VIH, el uso de benzodiazepinas debería limitarse al tratamiento de cuadros agudos de ansiedad o insomnio (1-4 semanas), siendo la benzodiazepina de elección el lorazepam (**C-III**).
- Se recomienda limitar el uso de benzodiazepinas en las personas con VIH, especialmente en aquellas de edad avanzada o con antecedentes de trastornos por consumo de alcohol o sustancias (**C-II**).

#### 4.5.2. Intervenciones psicológicas

El objetivo de las intervenciones psicológicas recomendadas en las personas con VIH es aliviar el sufrimiento relacionado con el diagnóstico de VIH y mejorar su calidad de vida<sup>195</sup>. Las intervenciones psicológicas en las personas con VIH serían:

##### El counselling al diagnóstico

El counselling o ayuda psicológica es una intervención que puede realizar cualquier profesional sanitario, formado previamente, orientada a ayudar al paciente a adaptarse a acontecimientos vitales estresantes<sup>196,197</sup>. En las personas con VIH, las intervenciones de counselling pueden ayudar al paciente a afrontar el diagnóstico y a adaptarse a los acontecimientos vitales estresantes asociados con su condición de seropositivo<sup>196,197</sup>. El counselling durante el diagnóstico debe realizarse de forma individual y confidencial, dedicando el tiempo necesario para evaluar el estado emocional y permitir al paciente exponer sus inquietudes y temores<sup>198</sup>. Los objetivos de esta intervención deben ser:

Comunicar los resultados de forma clara, precisa y asertiva  
Escuchar al paciente de manera activa  
Asesorar en estrategias básicas de afrontamiento ante la situación estresante para reducir la ansiedad  
Aportar información precisa sobre la enfermedad (síntomas, evolución, opciones de tratamiento...)  
Romper estereotipos sociales y falsas creencias  
Recordar la alta eficacia del tratamiento  
Normalizar posibles intervenciones psicosociales posteriores  
Abordar dudas, dificultades, temores y momento para la comunicación de la seropositividad a su familia o pareja  
Es importante resaltar la importancia del profesional sanitario en el apoyo emocional a las familias, para detectar y evitar los procesos de culpabilización por parte de los familiares e implicarles en un estilo de vida más saludable que debe proponerse el paciente<sup>199</sup>. En la valoración del paciente con VIH hay que tener en cuenta síntomas e indicios clínicos<sup>200</sup> cuya presencia haría necesaria la derivación a Salud Mental para una evaluación e intervención especializada:

Comorbilidad psiquiátrica  
Ideación o verbalización suicida  
Alteraciones anímicas y afectivas recurrentes  
Sentimientos de indefensión y desesperanza  
Conductas desadaptativas con escasa capacidad de afrontamiento  
Síntomas de ansiedad o depresión persistentes compatibles con un trastorno adaptativo de curso crónico  
Rasgos patológicos y desadaptativos de la personalidad

##### Intervenciones psicoeducativas

Las intervenciones psicoeducativas son estrategias educativas o formativas cuyo objetivo es desarrollar habilidades y recursos propios que permitan afrontar mejor los trastornos mentales, evitar las recaídas y mejorar la calidad de vida. En las personas con VIH, se ha evaluado con resultados inconsistentes, la utilidad de programas de intervención que aborden el malestar emocional, la indefensión, la percepción de falta de control y que promuevan el apoyo social, con el objetivo de mejorar la adherencia y las conductas de autocuidado<sup>201,202</sup>.

##### Intervenciones psicoterapéuticas

Las intervenciones psicoterapéuticas son tratamientos, individuales, grupales o familiares, de naturaleza psicológica cuyo objetivo es lograr cambios en el comportamiento que mejoren la salud física y psíquica. Estas terapias pueden ser más eficaces para tratar algunos trastornos, como los depresivos leve-moderados, que las intervenciones farmacológicas<sup>203,204</sup>. En las personas con VIH estas terapias van a favorecer una evolución positiva de la infección. La mayoría de los estudios realizados en personas con VIH han tenido un abordaje grupal, siendo escasos los que han evaluado estrategias individuales<sup>205,206,207,208</sup>.

### Terapias grupales

Las terapias grupales son más coste-efectivas que las individuales, por lo que, en un entorno de alta presión asistencial como el nuestro, permiten acceder a ellas a un mayor número de usuarios. Estas terapias han demostrado, al menos en el corto plazo, su utilidad en el manejo del estrés, la depresión, la ansiedad, el funcionamiento psicológico global, el soporte social y la calidad de vida<sup>206</sup>. Dentro de este grupo de terapias, las intervenciones basadas en mindfulness constituyen otra aproximación eficaz para el manejo del estrés en esta población<sup>209,210,211,212</sup>.

### Terapias individuales

Aunque la evidencia es limitada, dentro de las terapias individuales evaluadas en pacientes con VIH, la psicoterapia interpersonal ha mostrado ser más eficaz que psicoterapia de apoyo o la terapia cognitivo-conductual en el tratamiento de la depresión<sup>207</sup>.

### Recomendaciones

- La formación en estrategias de counseling podría ser de utilidad para todos los profesionales que cuidan de personas con VIH (**A-III**).
- El uso de estrategias de counselling durante el proceso de transmisión del diagnóstico de VIH facilitará la adaptación del paciente a la consulta, su aceptación del TAR y permitirá detectar síntomas que requieran valoración por especialistas en salud mental (**A-III**).
- Estrategias psicoeducativas, como las encaminadas a la prevención de riesgos o a mejorar la adherencia al TAR, podrían ayudar a mejorar la salud mental de las personas con VIH (**C-II**).
- Las técnicas cognitivo-conductuales (reestructuración cognitiva y técnicas de manejo del estrés) son efectivas en el manejo de estresores asociados al VIH y de la sintomatología ansiosa y depresiva (**B-I**).

## 4.6. Trastornos psiquiátricos en la población pediátrica

Los niños, niñas y adolescentes que viven con VIH están expuestos a múltiples factores que pueden incrementar su riesgo de tener problemas de salud mental<sup>213,214</sup>. Además de factores biomédicos, sociofamiliares, económico y ambientales, el propio VIH favorece desregulación emocional y conductual al inducir fenómenos de neurotoxicidad a nivel del sistema frontoestriatal<sup>215,216</sup>. Se estima que un tercio de la población pediátrica con VIH puede presentar algún tipo de alteración psicopatológica y que la incidencia de síntomas psicológicos significativos en adolescentes con infección perinatal por VIH podría ser de hasta el 11%<sup>217,218</sup>.

Los trastornos más prevalentes en nuestro medio serían la depresión, la ansiedad y el trastorno por déficit de atención<sup>219,220,221</sup>. Otros trastornos frecuentes serían las alteraciones del comportamiento y del aprendizaje, así como los déficits a nivel de las funciones ejecutivas y de la velocidad de procesamiento<sup>222,223,224,225</sup>.

Como ocurre en la población VIH adulta, los trastornos mentales, además de empeorar la calidad de vida, se relaciona con un peor control de la infección, más comportamientos sexuales de riesgo, un mayor consumo de drogas y más dificultades en la transición a servicios de adultos<sup>(226-228)</sup>. Por otra parte, se consideran factores de riesgo para una peor salud mental en menores con VIH: tener alteración de la función cognitiva, la afectación de la salud mental de los cuidadores, experimentar eventos vitales estresantes o vivir en un barrio marginal<sup>220</sup>. Los factores que se han considerados protectores serían tener apoyo social, educativo y familiar<sup>220</sup>.

## Diagnóstico

En los menores con VIH, el uso de instrumentos de cribado para la detección de los trastornos mentales favorece su diagnóstico precoz y mejora su pronóstico<sup>2</sup>. Para detectar depresión disponemos de múltiples instrumentos de cribado validados como el inventario de depresión para niños de Kovacs (CDI)<sup>229</sup>, la escala para la depresión en adolescentes (RADS)<sup>231</sup> el HADS<sup>231</sup> o el sencillo cuestionario de salud del paciente 2 (PHQ-2)<sup>232</sup>, capaz de detectar depresión con solo dos preguntas. Para la detección del estigma existe una versión infantil de la escala Berger de VIH y estigma<sup>233</sup>. Y para otros trastornos como el trastorno por déficit de atención disponemos de escalas como el SNAP IV<sup>234</sup>. La confirmación del diagnóstico la hará el especialista en psiquiatría y psicología infantil. Existe una versión pediátrica de la entrevista semiestructurada MINI, (MINI-KIDS), que permitiría al especialista en VIH establecer el diagnóstico en la consulta<sup>235</sup>.

## Tratamiento

Los problemas de salud mental en los menores con VIH están infratratados<sup>214,217,236</sup>, probablemente por la falta de una exploración médica rutinaria de los mismos y por problemas de accesibilidad a los recursos de salud mental pediátrica<sup>214,237</sup>. Los estudios disponibles, aunque escasos<sup>214,238</sup>, sugieren que los abordajes psicológicos, como el “*Collaborative HIV/AIDS Mental Health Program*”, se asocian con mejorías significativas en la salud mental y en síntomas específicos como los depresivos<sup>239,240,241,242</sup>. La evidencia disponible sugiere beneficios en el tratamiento de los problemas de salud mental en los menores con VIH en servicios de salud mental especializados situados en el mismo

centro que la unidad de VIH y en que se establezcan formulas de enlace y cooperación en la atención entre ambas unidades<sup>2</sup>. Esta atención multidisciplinar será especialmente importante durante la transición entre las unidades de VIH infantiles y de adultos<sup>214,237</sup>, 243,244)

## Recomendaciones



- En los menores con VIH se recomienda el uso de instrumentos de cribado para el despistaje precoz de trastornos mentales (**A-III**).
- El diagnóstico y el tratamiento de trastornos mentales en los menores con VIH debe realizarse en las unidades pediátricas de salud mental (**B-III**).
- Se recomienda la intervención de especialistas en salud mental durante la transición entre las unidades de VIH infantiles y de adultos (**A-III**).

## Gráficos:

**Figura 1.** Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)(32).

<p><b>1. Me siento tenso o nervioso:</b></p> <p><input type="radio"/> Todos los días</p> <p><input type="radio"/> Muchas veces</p> <p><input type="radio"/> A veces</p> <p><input type="radio"/> Nunca</p>	<p><b>*8. Siento como si yo cada día estuviera más lento:</b></p> <p><input type="radio"/> Por lo general en todo momento</p> <p><input type="radio"/> Muy seguido</p> <p><input type="radio"/> A veces</p> <p><input type="radio"/> Nunca</p>
<p><b>*2. Todavía disfruto con lo que me ha gustado hacer:</b></p> <p><input type="radio"/> Como siempre</p> <p><input type="radio"/> No lo bastante</p> <p><input type="radio"/> Sólo un poco</p> <p><input type="radio"/> Nada</p>	<p><b>9. Tengo una sensación extraña, como de aleteo o vacío en el estómago:</b></p> <p><input type="radio"/> Nunca</p> <p><input type="radio"/> En ciertas ocasiones</p> <p><input type="radio"/> Con bastante frecuencia</p> <p><input type="radio"/> Muy seguido</p>
<p><b>3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible fuera a suceder:</b></p> <p><input type="radio"/> Definitivamente y es muy fuerte</p> <p><input type="radio"/> Sí, pero no es muy fuerte</p> <p><input type="radio"/> Un poco, pero no me preocupa</p> <p><input type="radio"/> Nada</p>	<p><b>*10. He perdido el deseo de estar bien arreglado o presentado:</b></p> <p><input type="radio"/> Totalmente</p> <p><input type="radio"/> No me preocupa como debiera</p> <p><input type="radio"/> Podría tener un poco más de cuidado</p> <p><input type="radio"/> Me preocupo al igual que siempre</p>
<p><b>*4. Puedo reirme y ver el lado positivo de las cosas:</b></p> <p><input type="radio"/> Al igual que siempre lo hice</p> <p><input type="radio"/> No tanto ahora</p> <p><input type="radio"/> Casi nunca</p> <p><input type="radio"/> Nunca</p>	<p><b>11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme:</b></p> <p><input type="radio"/> Mucho</p> <p><input type="radio"/> Bastante</p> <p><input type="radio"/> No mucho</p> <p><input type="radio"/> Nada</p>
<p><b>5. Tengo mi mente llena de preocupaciones:</b></p> <p><input type="radio"/> La mayoría de las veces</p> <p><input type="radio"/> Con bastante frecuencia</p> <p><input type="radio"/> A veces, aunque no muy seguido</p> <p><input type="radio"/> Sólo en ocasiones</p>	<p><b>*12. Me siento con esperanzas respecto al futuro:</b></p> <p><input type="radio"/> Igual que siempre</p> <p><input type="radio"/> Menos de lo que acostumbraba</p> <p><input type="radio"/> Mucho menos de lo que acostumbraba</p> <p><input type="radio"/> Nada</p>
<p><b>*6. Me siento alegre:</b></p> <p><input type="radio"/> Nunca</p> <p><input type="radio"/> No muy seguido</p> <p><input type="radio"/> A veces</p> <p><input type="radio"/> Casi siempre</p>	<p><b>13. Presento una sensación de miedo muy intenso de un momento a otro:</b></p> <p><input type="radio"/> Muy frecuentemente</p> <p><input type="radio"/> Bastante seguido</p> <p><input type="radio"/> No muy seguido</p> <p><input type="radio"/> Nada</p>
<p><b>7. Puedo estar sentado tranquilamente y sentirme relajado:</b></p> <p><input type="radio"/> Siempre</p> <p><input type="radio"/> Por lo general</p> <p><input type="radio"/> No muy seguido</p> <p><input type="radio"/> Nunca</p>	<p><b>*14. Me divierto con un buen libro, la radio o un programa de televisión:</b></p> <p><input type="radio"/> Seguido</p> <p><input type="radio"/> A veces</p> <p><input type="radio"/> No muy seguido</p> <p><input type="radio"/> Rara vez</p>
<p><b>TOTAL ANSIEDAD:</b></p>	<p><b>TOTAL DEPRESIÓN (Ítems con asterisco):</b></p>

Este cuestionario se ha construido para ayudar a quien le trate a saber cómo se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajusta a cómo se sintió usted durante la semana pasada. No piense mucho las respuestas. Lo más

seguro es que, si contesta deprisa, sus respuestas podrán reflejar mejor cómo se encontraba usted durante la semana pasada. (Mire la página siguiente para realizar el cuestionario). Interpretación La escala está formada por catorce ítems, siete de los cuales miden la ansiedad y los otros siete la depresión (los ítems que miden la depresión están marcados con un asterisco). Cada ítem puntúa de 0 a 3 (de menos a más patología). Las respuestas de las preguntas 1, 3, 5, 6, 8, 10, 11, y 13 se puntúan de la siguiente forma: 3 puntos la primera respuesta, 2 puntos la segunda, 1 punto la tercera y 0 puntos la cuarta. Las respuestas de las preguntas 2, 4, 7, 9, 12, y 14 se puntúan de la siguiente forma: 0 puntos la primera respuesta, 1 punto la segunda, 2 puntos la tercera y 3 puntos la cuarta. Se considera que por debajo de 7 puntos no hay patología, entre 8 y 10 es dudosa, y si es mayor de 10 es indicativa de patología ansiosa o depresiva.



**Figura 2. ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH (PSQI)**

<b>1. Durante el último mes, habitualmente ¿a qué hora se ha ido a la cama por la noche?</b>				
HORA DE IR A LA CAMA _____				
<b>2. Durante el último mes, habitualmente ¿cuánto tiempo (en minutos) ha tardado en quedarse dormido/a cada noche?</b>				
NÚMERO DE MINUTOS _____				
<b>3. Durante el último mes, habitualmente ¿a qué hora se ha levantado por la mañana?</b>				
HORA DE LEVANTARSE _____				
<b>4. Durante el último mes, ¿cuántas horas ha dormido realmente por la noche? (Puede ser distinto al número de horas que ha pasado en la cama.)</b>				
HORAS QUE HA DORMIDO POR NOCHE _____				
<b>5. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido problemas para dormir porque...</b>				
	Nunca durante el mes	Menos de una vez a la semana	1 o 2 veces a la semana	3 o más veces a la semana
<b>A</b> ...no podía dormirse antes de 30 minutos?	"	"	"	"
<b>B</b> ...se despertaba durante la noche o demasiado temprano?	"	"	"	"
<b>C</b> ...tenía que levantarse para ir al baño?	"	"	"	"
<b>D</b> ...no podía respirar con facilidad?	"	"	"	"
<b>E</b> ...tosía o roncaba fuerte?	"	"	"	"
<b>F</b> ...tenía demasiado frío?	"	"	"	"
<b>G</b> ...tenía demasiado calor?	"	"	"	"
<b>H</b> ...tenía sueños desagradables?	"	"	"	"
<b>I</b> ...tenía dolor?	"	"	"	"
<b>J</b> ... Otras razones. Describalas	"	"	"	"
Con qué frecuencia ha tenido problemas para dormir por ellas	"	"	"	"
<b>6. Durante el último mes, ¿cómo evaluaría la calidad de su sueño en general?</b>				
Muy bueno	Bastante buena	Bastante mala	Muy mala	
"	"	"	"	
<b>7. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tomado medicamentos (con o sin receta) para ayudarle a dormir?</b>				
Nunca durante el mes	Menos de una vez a la semana	1 o 2 veces a la semana	3 o más veces a la semana	
"	"	"	"	
<b>8. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido problemas para mantenerse despierto/a mientras conducía, durante las comidas o en sus actividades sociales?</b>				
Nunca durante el mes	Menos de una vez a la semana	1 o 2 veces a la semana	3 o más veces a la semana	
"	"	"	"	
<b>9. Durante el último mes, ¿hasta qué punto ha sido un problema para usted mantener el entusiasmo suficiente para llevar a cabo las cosas?</b>				
Ningún problema	Un pequeño problema	Un problema moderado	Un gran problema	
"	"	"	"	
<b>10. ¿Comparte la cama o la casa con alguien?</b>				
No	Si, en habitaciones separadas	Si, en la misma habitación	Si, en la misma cama	
"	"	"	"	
Si comparte la cama o la casa con alguien, pregúntele con qué frecuencia, durante el último mes:				
	Nunca durante el mes	Menos de una vez a la semana	1 o 2 veces a la semana	3 o más veces a la semana
<b>A</b> ...usted ha roncado fuerte	"			
<b>B</b> ...usted ha hecho largas pausas entre respiraciones mientras dormía	"			
<b>C</b> ...usted ha movido bruscamente o ha sacudido las piernas mientras dormía	"			
<b>D</b> ...usted ha tenido momentos de desorientación o confusión cuando se despertaba por la noche	"			
<b>E</b> ...usted ha presentado algún otro signo de inquietud mientras dormía; por favor, descríbalos	"			

**Figura 3. ESCALA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE TRASTORNOS ASOCIADOS CON EL USO DE DROGAS - DUDIT**

n° Id.

**DUDIT** Drug Use Disorders Identification Test

**Aquí tiene algunas preguntas sobre drogas. Por favor, responda tan correcta y sinceramente como sea posible, indicando la respuesta más adecuada para usted.**

	<input type="checkbox"/> Hombre	<input type="checkbox"/> Mujer	Edad <input type="text"/>		
1. ¿Con qué frecuencia consume drogas distintas al alcohol? (Mire la lista de drogas en el reverso)	Nunca <input type="checkbox"/>	Una vez al mes o menos <input type="checkbox"/>	De 2 a 4 veces al mes <input type="checkbox"/>	De 2 a 3 veces a la semana <input type="checkbox"/>	4 o más veces a la semana <input type="checkbox"/>
2. ¿Consumo más de un tipo de droga en una misma ocasión?	Nunca <input type="checkbox"/>	Una vez al mes o menos <input type="checkbox"/>	De 2 a 4 veces al mes <input type="checkbox"/>	De 2 a 3 veces a la semana <input type="checkbox"/>	4 o más veces a la semana <input type="checkbox"/>
3. En un día normal en el que consume drogas, ¿cuántas veces lo hace?	0 <input type="checkbox"/>	1-2 <input type="checkbox"/>	3-4 <input type="checkbox"/>	5-6 <input type="checkbox"/>	7 o más <input type="checkbox"/>
4. ¿Con qué frecuencia se encuentra bajo un efecto intenso de las drogas?	Nunca <input type="checkbox"/>	Menos de una vez al mes <input type="checkbox"/>	Todos los meses <input type="checkbox"/>	Todas las semanas <input type="checkbox"/>	A diario o casi a diario <input type="checkbox"/>
5. En el último año, ¿ha sentido que su deseo por consumir drogas era tan fuerte que no podía resistirlo?	Nunca <input type="checkbox"/>	Menos de una vez al mes <input type="checkbox"/>	Todos los meses <input type="checkbox"/>	Todas las semanas <input type="checkbox"/>	A diario o casi a diario <input type="checkbox"/>
6. ¿Le ha ocurrido en el último año que no ha podido parar de tomar drogas una vez que había empezado?	Nunca <input type="checkbox"/>	Menos de una vez al mes <input type="checkbox"/>	Todos los meses <input type="checkbox"/>	Todas las semanas <input type="checkbox"/>	A diario o casi a diario <input type="checkbox"/>
7. ¿Con qué frecuencia en el último año ha tomado drogas y luego ha dejado de hacer algo que debería haber hecho?	Nunca <input type="checkbox"/>	Menos de una vez al mes <input type="checkbox"/>	Todos los meses <input type="checkbox"/>	Todas las semanas <input type="checkbox"/>	A diario o casi a diario <input type="checkbox"/>
8. ¿Con qué frecuencia en el último año ha necesitado tomar una droga la mañana siguiente a un día de mucho consumo?	Nunca <input type="checkbox"/>	Menos de una vez al mes <input type="checkbox"/>	Todos los meses <input type="checkbox"/>	Todas las semanas <input type="checkbox"/>	A diario o casi a diario <input type="checkbox"/>
9. ¿Con qué frecuencia en el último año ha tenido sentimientos de culpa o remordimientos por haber consumido drogas?	Nunca <input type="checkbox"/>	Menos de una vez al mes <input type="checkbox"/>	Todos los meses <input type="checkbox"/>	Todas las semanas <input type="checkbox"/>	A diario o casi a diario <input type="checkbox"/>
10. ¿Usted o alguna otra persona ha sufrido daños (mentales o físicos) porque usted había consumido drogas?	No <input type="checkbox"/>		Si, pero no en el último año <input type="checkbox"/>	Si, en el último año <input type="checkbox"/>	
11. ¿Algún familiar o amigo, médico o enfermera, o cualquier otra persona, ha mostrado preocupación sobre su consumo de drogas o le ha dicho que debería dejar de consumir?	No <input type="checkbox"/>		Si, pero no en el último año <input type="checkbox"/>	Si, en el último año <input type="checkbox"/>	

**Dé la vuelta a la página para ver la lista de drogas**

Adhucetech - Spanish Version © 2011. José Manuel Rivera Sánchez, Research Group on the Association Between Development & Information Science (PAID) - CIDESP, University of Cádiz, Cádiz, Spain. Correspondence: josemanuelrivera@uca.es

© 2002 Alan H. Stein, Peter Blumenthal, Tracy Robinson, & James Schickel. English version 1. All rights reserved. See also: Correspondence: stein@uconn.edu

Figura 4. LISTA DE DROGAS

## LISTA DE DROGAS

(¡Atención: excepto alcohol!)

Cannabis	Anfetaminas	Cocaína	Opiáceos	Alucinógenos	Disolventes Inhalantes	Otras
<b>Marihuana</b> (María, Hierba, Grifa, Kif, Polen)	<b>Metaanfetamina</b> (Speed, Anfetas, Centramina, Hielo, Cristal, Meth, Chalk)	<b>Cocaína</b> (Coca, Far- lopa, Perico, Nieve, Blanca)	<b>Heroína</b> (Caballo, Potro, Jaco, Reina, Hero, Po)	<b>MDMA</b> (Éxtasis, Pirulas, Pastils, Rulas, XTC, Adán, Love) <b>Ácido Lisérgico - LSD</b> (Ácidos, Trips, Micropun- tos, Secantes), <b>Ketamina</b> (K, Special K, Kit-Kat, Vitamina K) <b>Meta-Clorfenilpiperazina - m-CPP</b> (Mitsubishi, Lacoste, Tiburón, Versace) <b>Mescalina, Peyote</b> <b>Feniletilamina</b> (2-CB, Nexus, Venus) <b>Fenciclidina - PCP</b> (Polvo de ángel, Píldora de la paz, Barco del amor) <b>Dimetiltriptamina - DMT</b> <b>Hongos Alucinógenos</b> (Mongis, Setas, Pajantos) <b>Psilocibina</b>	<b>Disolventes</b> <b>Pegamentos</b> y colas Lacas Pinturas Quita-grasas Esencias aromáticas en aerosol Aerosoles anestésicos Gasolina Petróleo Gas líquido Clorofomo	<b>Gamma Hidroxi Butirato - GHB</b> (Éxtasis líquido, Biberones, Líquido X, Oro bebible) <b>Esteroides</b> <b>Anabolizantes</b> <b>Halotano</b> (Gas de la risa) <b>Nitrito de amilo/ butilo</b> (Poppers, Nitratos, Bana- nas, Rush, Snap- per) <b>Compuestos</b> <b>Anticolinérgicos</b>
<b>Hachis</b> (Chocolate, Costo)	<b>Fenmetralina</b> <b>Khat</b> (Cat)	<b>Crack</b> (Base libre, Basuko) <b>Hoja de coca</b>	<b>Heroína</b> <b>Fumada</b> <b>Opio</b>			
<b>Acetate de Hachis</b>	<b>Nuez de Betel</b> <b>Metilfenidato</b> (Rubiifen®, Con- certa®, Mediki- nef®)					

RS Version © 2011, José Manuel Romero-Sánchez,  
Antonio Sánchez-Sánchez, María José Rodríguez,  
Innovación Science (IPAD) UCLM, UCLM, UCLM, UCLM,  
Correspondencia: josemanuelromero@uclm.es

## PASTILLAS - MEDICINAS

Las pastillas se consideran drogas cuando usted las consume:

- en mayor cantidad o más a menudo de lo que el médico le ha prescrito;
- porque quiere divertirse, sentirse bien, "colocarse" o desea saber qué tipo de efectos tendrán sobre usted;
- si se las ha dado un familiar o amigo;
- tras comprarlas en el "mercado negro" o haberlas robado.

### PASTILLAS PARA DORMIR/SEDANTES

Alapryl®	Distensan®	Ketazolam	Sedotime®
Aldosomnil®	Distraneurine®	Lexatin®	Siaten®
Alprazolam	Donix®	Limovan®	Sintonal®
Benzazepam	Dorken®	Loramet®	Somnovit®
Bromazepam	Dormicum®	Lorazepam	Sofodor®
Brotizolam	Dormidina®	Lormetazepam	Stilnox®
Clobazam	Doxilamina	Lorprazolam	Tiadipona®
Clometiazol	Duna®	Midazolam	Trankimazin®
Clonazepam	Fenobarbital	Noctamid®	Tranxilium®
Clorazepato de potasio	Flunitrazepam	Noiafren®	Triazolam
Clordiazepóxido	Flurazepam	Pinazepam	Valium®
Clotiazepam	Halazepam	Placinalor®	Zolpiden
Daltolan®	Halcion®	Quazedorm®	Zopiclona®
Diazepam	Huberplex®	Rivotril®	Zopiclona
Difenhidramina	Idalprem®	Rohipnol®	

### MEDICAMENTOS PARA EL DOLOR

Actiq®	Jumista®
Actiq®	Metadona
Adolonta®	Metasedin®
Buprenorfina	Morfina
Buprex®	Oramorph®
Codeína	Oxicodona
Deprancol®	Oxycontin®
Dextropropoxifeno	Pentazocina
Dolantina®	Skenan®
Dolodol®	Sosegón®
Dolpar®	Suboxone®
Durogesic®	Tramadol
Eptadone®	Tranodal®
Fendivia®	Transec®
Fentanilo	Zaldiar®
Gelotradol®	

Las pastillas NO se consideran drogas si han sido recetadas por un médico y las toma en la dosis prescrita.

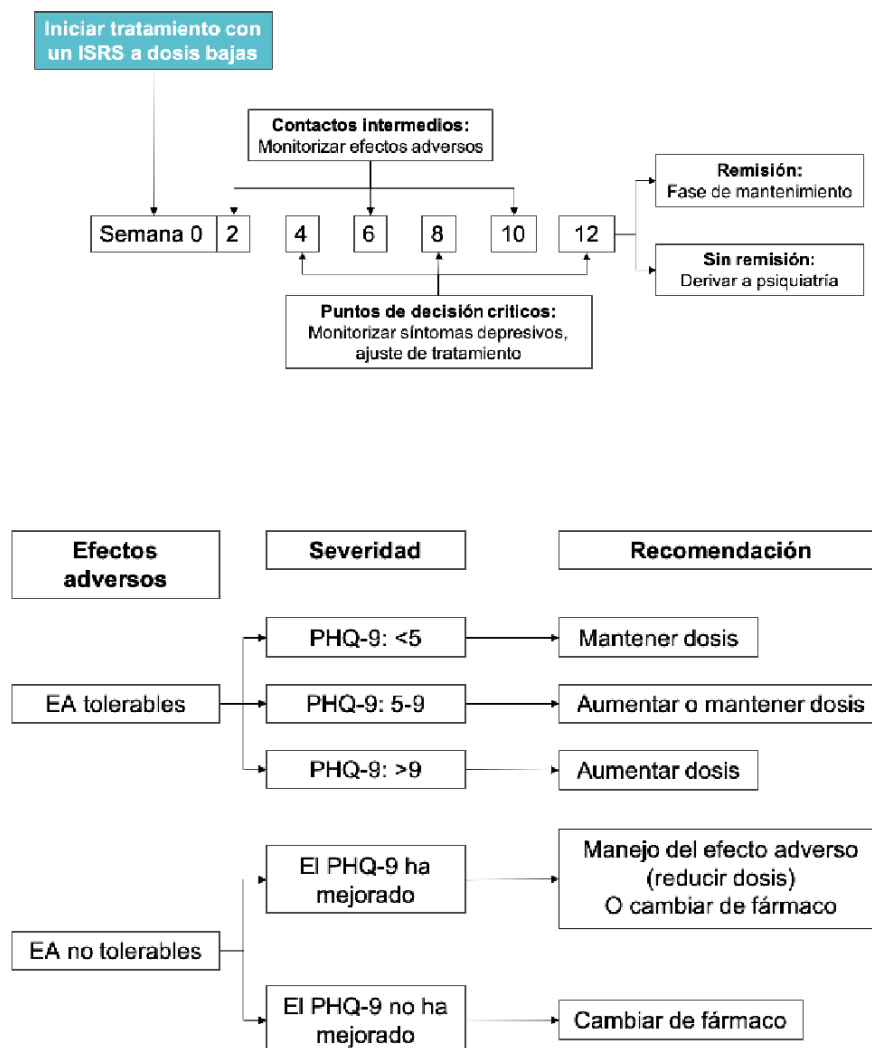
© 2012 Anne H. Bertram, Hans-Benjamin, Tom Palakodanis & Brent Schlyer. Europe English version 1.  
Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. Correspondence: anne.h.bertram@ki.se

**Figura 5.** Escala para la identificación de trastornos asociados con el consumo de alcohol - AUDIT

#	PREGUNTA	RESPUESTA	PUNTOS
1	¿Con qué frecuencia consumes bebidas alcohólicas? <sup>1</sup>	Nunca	0
		Una o menos veces al mes	1
		2 a 4 veces al mes	2
		2 o 3 veces a la semana	3
		4 o más veces a la semana	4
2	¿Cuántas bebidas alcohólicas consumes normalmente cuando bebes?	1 o 2	0
		3 o 4	1
		5 o 6	2
		7 a 9	3
		10 o más	4
3	¿Con qué frecuencia te tomas 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?	Nunca	0
		Menos de una vez/mes	1
		Mensualmente	2
		Semanalmente	3
		A diario o casi a diario	4
4	¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has sido incapaz de parar de beber una vez que habías empezado?	Nunca	0
		Menos de una vez/mes	1
		Mensualmente	2
		Semanalmente	3
		A diario o casi a diario	4
5	¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no pudiste atender tus obligaciones porque habías bebido?	Nunca	0
		Menos de una vez/mes	1
		Mensualmente	2
		Semanalmente	3
		A diario o casi a diario	4
6	¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has necesitado beber en ayunas para recuperarte después de haber bebido mucho el día anterior?	Nunca	0
		Menos de una vez/mes	1
		Mensualmente	2
		Semanalmente	3
		A diario o casi a diario	4
7	¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	Nunca	0
		Menos de una vez/mes	1
		Mensualmente	2
		Semanalmente	3
		A diario o casi a diario	4
8	¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no has podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque habías estado bebiendo?	Nunca	0
		Menos de una vez/mes	1
		Mensualmente	2
		Semanalmente	3
		A diario o casi a diario	4
9	Tú o alguna otra persona ¿Habéis resultado heridos porque habías bebido?	No	0
		Sí, pero no en el curso del último año	2
		Sí, en el último año	4
	¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario...		

columna – 4 puntos). Y las preguntas 10-11 de la prueba puntúan entre 0, 2 o 4 puntos cada una en función de la respuesta dada (primera columna – 0 puntos, segunda columna – 2 puntos y tercera columna – 4 puntos). Una puntuación de >6 puntos en hombres y de >2 puntos en mujeres sugieren la existencia de un posible consumo problemático de una o más drogas. Puntuaciones de >25 puntos es indicativa de probable dependencia a una o más drogas. Interpretación AUDIT La puntuación global de la prueba se obtendrá al sumar la puntuación otorgada a cada una de las 10 preguntas de la prueba. Una puntuación de >8 en hombres, o de >7 en mujeres, indica una fuerte probabilidad de daños debido al consumo de alcohol. Un puntaje de 20 o más sugiere una dependencia del alcohol. Una puntuación >13 en mujeres y >15 en hombres es indicativa de probable dependencia al alcohol.

**Figura 6.** Algoritmo para el tratamiento de la depresión.



**Figura 7. Cuestionario sobre la salud del paciente**

CUESTIONARIO SOBRE LA SALUD DEL PACIENTE-9 (US Spanish version of the PHQ)				
Durante las últimas <b>dos semanas</b> , ¿qué tan seguido ha tenido molestias por cualquiera de las siguientes dificultades?	No del todo	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
<b>1.</b> Poco interés o placer en hacer cosas	0	1	2	3
<b>2.</b> Sintiendo decaído(a), deprimido(a), o sin esperanzas	0	1	2	3
<b>3.</b> Dificultad en caer o permanecer dormido(a), o dormir demasiado	0	1	2	3
<b>4.</b> Sintiendo cansado o con poca energía	0	1	2	3
<b>5.</b> Pobre de apetito o comer en exceso	0	1	2	3
<b>6.</b> Sintiendo mal con usted mismo(a) - o que usted es un fracaso o que ha quedado mal con usted mismo(a) o con su familia	0	1	2	3
<b>7.</b> Dificultad en concentrarse en cosas, tales como leer el periódico o ver la televisión	0	1	2	3
<b>8.</b> ¿Moviéndose o hablando tan lento, que otras personas podrían notarlo? O lo contrario - muy inquieto(a) o agitado(a) que usted ha estado moviéndose mucho más de lo normal	0	1	2	3
<b>9.</b> Pensamientos de que usted estaría mejor muerto(a) o de alguna manera lastimándose a usted mismo(a)	0	1	2	3
<i>SCORING FOR USE BY STUDY PERSONNEL ONLY</i>				
$0 + \quad + \quad +$ =TOTAL SCORE: _____				
<b>Si usted marcó <u>cualquiera</u> de los problemas, ¿qué tan difícil han afectado estos problemas en hacer su trabajo, encargarse de las tareas del hogar, o llevarse bien con otras personas?</b>				
Para nada difícil	Un poco difícil	Muy difícil	Extremadamente difícil	
"	"	"	"	

\* Elaborado por Spitzer RL y col. mediante una subvención educativa otorgada por Pfizer Inc. No se requiere permisos para reproducir, traducir, presentar o distribuir. Interpretación Si hay >4 respuestas en las columnas "mas de la mitad de los días" o "casi todos los días" (incluyendo las preguntas 1 y 2) o >5 (incluyendo la pregunta 1 o la 2), considerar un trastorno depresivo mayor. Sumar las puntuaciones para valorar la severidad (<10 leve, 10- 14 moderado, 15-19 moderado-severo y >20 severo). Considerar otro trastorno depresivo cuando el número de respuestas en las columnas "más de la mitad de los días" o "casi todos los días" sea entre 2-4 (cuando una de esas respuestas corresponde a las preguntas 1 o 2).

## Tablas:

**Tabla 1.** Principales sustancias relacionadas con el chemsex65, 66.

SUSTANCIA	PRESENTACIÓN/ ADMINISTRACIÓN	EFFECTOS ESPERA- DOS	EFFECTOS ADVERSOS	DURACIÓN DEL EFFECTO
<b>GHB/GBL</b> G, chorris, potes Éxtasis líquido (en contexto de club)	Líquido/ Oral (se bebe a pequeñas dosis)	Sedación Relajación esfínter anal Euforia Desinhibición Borrachera Estimulación sexual	Somnolencia Pérdida control motor. Dependencia Tolerancia/abstinencia Convulsiones Delirium, psicosis Muerte por sobredosis	De 3 a 6 h
<b>METANFETA- MINA</b> Tina, Meta Speed (sulfato de anfetamina)	Polvo, cristales/ Fumada en pipa. Intravenosa (Slam) Intrarrectal	Estimulación Desinhibición Excitación sexual Incremento de confianza y autoestima.	Hipertensión Arritmias Xerostomía y caries Síntomas psicóticos. Muy adictiva.	4-12 h
<b>MEFEDRONA</b> Mefe, miau- miau, met, “sales de baño”.	Polvo, cristales, tabletas, cápsulas/ Oral Esnifada Intravenosa (Slam) Intrarrectal	Estimulación Excitación sexual Euforia Aumento de la empatía	Cardiotoxicidad Nefrotoxicidad Toxicidad muscular Convulsiones Distonías Dependencia Tolerancia/abstinencia Síntomas psicóticos Muerte	Oral. 4 h Esnifada: 1h IV: 45 min
<b>NITRITOS DE ALQUIL/ BUTILO</b> Poppers.	Líquido volátil/ Inhalada	Euforia, deseo de socialización. Excitación y aumento de potencia sexual, sensaciones placenteras prolongadas.	Toxicidad retiniana Hipoxia Anemia hemolítica	1-2 min
<b>MDMA</b> Éxtasis, eme, cristal, x.	Cristales, polvo o comprimidos/ Oral	Estimulación, sentimientos de empatía, aceptación y conexión	Ansiedad Taquicardia Bruxismo “golpe de calor” Síntomas afectivos Resaca	6 h



**Tabla 2.** Principales sustancias relacionadas con el chemsex (continuación)

<b>COCAÍNA</b> Coca, blanca, farlopa	Polvo blanco/ Esnifada Fumada (base) Intravenosa	Activación Excitación sexual Hiperalerta	Hipertensión Arritmias Isquemia vascular Ideación paranoide Potencial adictivo	45 min
<b>KETAMINA</b> Keta, vitamina K, Special K.	Polvo, cristales, líquido/ Esnifada Oral Intramuscular	Estimulación inicial Relajación Empatía Mejora perceptiva Disociación Anestesia que favorece relaciones sexuales extremas (fisting)	Midriasis Desrealización Accidentes Caídas. Confusión/disociación Hepatotoxicidad Nefrotoxicidad Neurotoxicidad	2-3 h
<b>INHIBIDORES DE LA 5-FOSFODIESTERASA</b> Sildenafil, vardenafilo, tadalafilo	Comprimidos/ Oral	Mantenimiento de la erección.	Cefalea Dispepsia Diarrea Alteraciones visuales Pérdida de audición Isquemia coronaria	Variable (4-36h)

**Tabla 3.** Fármacos antidepresivos (continuación)

Desvenlafaxina	50 a 200	Es el metabolito activo de la venlafaxina. Perfil de acción y tolerabilidad similar. Tiene <b>menos interacciones farmacológicas</b> <sup>185</sup> y produce menos disfunción sexual que la venlafaxina.
Duloxetina	40 a 120	<b>Muy común: Náuseas, sequedad de boca, nerviosismo e insomnio.</b> Común: estreñimiento e hiporexia.
Trazodona	100 a 300	Perfil similar a la Mirtazapina. <b>Uso como hipnótico.</b> <b>Muy común: sedación y sequedad de boca.</b> Común: vértigo
Bupropion	150 a 300	<b>De elección en pacientes con anergia</b> <sup>186</sup> . También puede ser útil en pacientes con disfunción sexual secundaria a otros antidepresivos. <b>Muy común: Insomnio, dolor de cabeza, náuseas y sequedad de boca.</b> Común: estreñimiento, nerviosismo e hiporexia. Puede reducir el umbral convulsivo y provocar síntomas psicóticos <sup>187</sup> .
Agomelatina	25 a 50	<b>Útil en pacientes con disfunción sexual por otros antidepresivos.</b> <b>Alto riesgo de hepatotoxicidad.</b> Requiere control de transaminasas en semana 3, 6, 12 y 24 tras iniciar el tratamiento o al aumentar la dosis <sup>22</sup> .



**Tabla 4. Fármacos antidepresivos**

FÁRMACO	DOSIS DIARIA (MG)	EFFECTOS ADVERSOS Y ESPECIFICACIONES
<b>INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS):</b> Aumentan la disponibilidad de serotonina		
Fluoxetina	10 a 60	<b>De primera elección en el paciente VIH<sup>56,182,183</sup></b> (preferiblemente Citalopram y Escitalopram, debido a su débil acción sobre el sistema del citocromo P450). En general, su tolerancia es buena. Riesgo de síndrome serotoninérgico, especialmente con Fluoxetina y Fluvoxamina en combinación con inhibidores de la proteasa.
Paroxetina	10 a 50	
Citalopram	10 a 60	
Escitalopram	5 a 30	
Sertralina	50 a 200	
Fluvoxamina	50 a 200	
<b>ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS:</b> Aumentan la disponibilidad de serotonina y de noradrenalina; también tiene diferentes mecanismos de acción sobre otros receptores		
Imipramina	25 a 300	<b>De segunda o tercera elección</b> <b>Efectos anticolinérgicos</b> relevantes (sequedad de boca, retención urinaria, visión borrosa, etc.) que interfieren en el cumplimiento del tratamiento <sup>56,182</sup> . Son frecuentes las alteraciones ECG.
Nortriptilina	25 a 200	
Clomipramina	75 a 200	
<b>Otros</b>		
Mirtazapina	15 a 45	<b>De elección en pacientes con problemas de insomnio</b> asociado a trastornos ansioso-depresivos <sup>184</sup> . <b>Con gran frecuencia produce sedación y mareo. Gran ganancia de peso y perfil metabólico desfavorable.</b> Menor afectación de la función sexual que otros antidepresivos.
Venlafaxina	75 a 375	Por su acción dual suele ser más eficaz que los ISRS en el tratamiento de la depresión. Indicación en cuadros de ansiedad. <b>Muy común la disfunción sexual, las náuseas, la sequedad de boca y la somnolencia.</b> Común el estreñimiento y la HTA.

**Tabla 5.** Fármacos antidepresivos y comorbilidad (continuación).

Desvenlafaxina	50 a 200	Es el metabolito activo de la venlafaxina. Perfil de acción y tolerabilidad similar. Tiene <b>menos interacciones farmacológicas</b> <sup>185</sup> y produce menos disfunción sexual que la venlafaxina.
Duloxetina	40 a 120	<b>Muy común: Náuseas, sequedad de boca, nerviosismo e insomnio.</b> Común: estreñimiento e hiporexia.
Trazodona	100 a 300	Perfil similar a la Mirtazapina. <b>Uso como hipnótico.</b> <b>Muy común: sedación y sequedad de boca.</b> Común: vértigo
Bupropion	150 a 300	<b>De elección en pacientes con anergia</b> <sup>186</sup> . También puede ser útil en pacientes con disfunción sexual secundaria a otros antidepresivos. <b>Muy común: Insomnio, dolor de cabeza, náuseas y sequedad de boca.</b> Común: estreñimiento, nerviosismo e hiporexia. Puede reducir el umbral convulsivo y provocar síntomas psicóticos <sup>187</sup> .
Agomelatina	25 a 50	<b>Útil en pacientes con disfunción sexual por otros antidepresivos.</b> <b>Alto riesgo de hepatotoxicidad.</b> Requiere control de transaminasas en semana 3, 6, 12 y 24 tras iniciar el tratamiento o al aumentar la dosis <sup>22</sup> .

**Tabla 6.** Fármacos antidepresivos y comorbilidad

COMORBILIDAD	FÁRMACO DE ELECCIÓN
Edad avanzada	Sertralina.
Cardiopatía	Sertralina.
Demencia	Citalopram. Evitar antidepresivos con efectos anticolinérgicos.
Diabetes mellitus	Fluoxetina. Duloxetina en pacientes con neuropatía diabética.
Dolor crónico	Amitriptilina y/o antidepresivos sedantes.
Bulimia	Fluoxetina. Evitar el Bupropion.
Hipertrofia prostática	ISRS. Evitar los antidepresivos con efectos anticolinérgicos.
Insomnio	Trazodona o Mirtazapina. Evitar el Bupropion.
Migraña	Amitriptilina.
Obesidad	Fluoxetina. Evitar el Bupropion, los tricíclicos y la Mirtazapina.
Parkinson	Agomelatina, Bupropion o Nortriptilina. Precaución con los ISRS.
Osteoporosis	Precaución con los ISRS.

**Tabla 7.** Principales benzodicepinas en función su vida media

VIDA MEDIA (T <sub>1/2</sub> )	FÁRMACOS
1-4 horas	Midazolam (Dormicum)
6-12 horas	Cloracepato (Tranxilium) Clonacepam (Rivotril) Lorazepam (Orfidal)
12-100 horas	Alprazolam (Trankimazin) Lormetazepam (Noctamid) Diazepam (Valium) Bromazepam (Lexatin) Flunitrazepam (Rohipnol)

## Bibliografía:

1. Cantú Guzmán R, Álvarez Bermúdez J, Torres López E, Martínez Sulvarán O. Impacto psicosocial asociado al diagnóstico de infección por vih/SIDA: apartados cualitativos de medición. *Revista Electrónica Medicina, Salud y Published online* 2012.
2. Flowers P, Davis MM, Larkin M, Church S, Marriott C. Understanding the impact of HIV diagnosis amongst gay men in Scotland: An interpretative phenomenological *Psychology & Health*. 2011;26(10):1378-1391. doi:10.1080/08870446.2010.551213
3. Zeligman M, Wood AW. Conceptualizing an HIV Diagnosis Through a Model of Grief and *Adultspan Journal*. 2017;16(1):18-30. doi:10.1002/adsp.12031
4. Richard Lazarus MVMSF. *Estrés y Procesos Cognitivos*. (Martinez Roca, ed.); 1986.
5. Milena Gaviria A, Quiceno JM, Vinaccia S, Martínez LA, Otalvaro Estrategias de afrontamiento y ansiedad-depresión en pacientes diagnosticados con VIH/SIDA. *Terapia Psicológica*. 2009;27(1):5-13. doi:10.4067/s0718-48082009000100001
6. Carrobes JA, Remor E, Rodríguez-Alzamora Afrontamiento, apoyo social percibido y distrés emocional en pacientes con infección por VIH. [Relationship of coping and perceived social support to emotional distress in people living with HIV.]. *Psicothema*. 2003;15(3):420-426.
7. Chida Y, Vedhara Adverse psychosocial factors predict poorer prognosis in HIV disease: A meta-analytic review of prospective investigations. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2009;23(4):434-445. doi:10.1016/j.bbi.2009.01.013
8. Ironson GH, O'Leirigh C, Weiss A, Schneiderman N, Costa PT. Personality and HIV Disease Progression: Role of NEO-PI-R Openness, Extraversion, and Profiles of *Psychosomatic Medicine*. 2008;70(2):245-253. doi:10.1097/PSY.0b013e31816422fc
9. Lee RS, Kochman A, Sikkema Internalized Stigma Among People Living with HIV-AIDS. *AIDS*
10. Guevara-Sotelo Y, Hoyos-Hernández Vivir con VIH: experiencias de estigma sentido en
11. Chan RCH, Mak WWS. Cognitive, Regulatory, and Interpersonal Mechanisms of HIV Stigma on the Mental and Social Health of Men Who Have Sex With Men Living With HIV. *American Journal of Men's* 2019;13(5):155798831987377. doi:10.1177/1557988319873778
12. Travaglini LE, Himelhoch SS, Fang LJ. HIV Stigma and Its Relation to Mental, Physical and Social Health Among Black Women Living with HIV/AIDS. *AIDS and Behavior*. 2018;22(12):3783-3794. doi:10.1007/s10461-018-2037-1
13. Atkinson JS, Nilsson Schönnesson L, Williams ML, Timpson Associations among correlates of schedule adherence to antiretroviral therapy (ART): A path analysis of a sample of crack cocaine using sexually active African-Americans with HIV infection. *AIDS Care*. 2008;20(2):253- 262. doi:10.1080/09540120701506788
14. Johnson CJ, Heckman TG, Hansen NB, Kochman A, Sikkema KJ. Adherence to antiretroviral medication in older adults living with HIV/AIDS: a comparison of alternative models. *AIDS Care*. 2009;21(5):541-551. doi:10.1080/09540120802385611
15. Santoro Pablo CF. Tipos de problemas de adherencia entre las personas con VIH y tendencias emergentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR). *Revista Multidisciplinar del* 2013;1(1):41-58.
16. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Atención Primaria*. 2009;41(6):342-348. doi:10.1016/j. 2008.09.031
17. Owe-Larsson M, Säll L, Salamon E, Allgulander HIV infection and psychiatric illness. *African*
18. Dyer JG and Reducing HIV risk among people with serious mental illness. *J*

19. Parhami I, Fong TW, Siani A, Carlotti C, Khanlou H. Documentation of Psychiatric Disorders and Related Factors in a Large Sample Population of HIV-Positive Patients in California. *AIDS* and 2013;17(8):2792-2801. doi:10.1007/s10461-012-0386-8
20. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, et al. Psychiatric Disorders and Drug Use Among Human Immunodeficiency Virus–Infected Adults in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(8):721. doi:10.1001/archpsyc.58.8.721
21. Lopes M, Olfson M, Rabkin J, et Gender, HIV Status, and Psychiatric Disorders. *The Journal of*
22. Brandt The mental health of people living with HIV/AIDS in Africa: A systematic review. *African*
23. Burnam MA, Bing EG, Morton SC, et Use of mental health and substance abuse treatment services among adults with HIV in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(8):729-736. doi:10.1001/archpsyc.58.8.729
24. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(6):617. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617
25. Schadé A, van Grootheest G, Smit JH. HIV-infected mental health patients: Characteristics and comparison with HIV-infected patients from the general population and non-infected mental health *BMC Psychiatry*. 2013;13. doi:10.1186/1471-244X-13-35
26. Gallego L, Barreiro P, Lopez-Ibor Diagnosis and Clinical Features of Major Neuropsychiatric
27. Pence BW, O'Donnell JK, Gaynes Falling through the cracks. *AIDS*. 2012;26(5):656-658.
28. Beer L, Tie Y, Padilla M, Shouse Generalized anxiety disorder symptoms among persons with diagnosed HIV in the United States. *AIDS*. 2019;33(11):1781-1787. doi:10.1097/QAD.0000000000002286
29. Rane MS, Hong T, Govere S, et al. Depression and Anxiety as Risk Factors for Delayed Care- Seeking Behavior in Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals in South Africa. *Clinical Infectious* 2018;67(9):1411-1418. doi:10.1093/cid/ciy309
30. Glynn TR, Safren SA, Carrico AW, et al. High Levels of Syndemics and Their Association with Adherence, Viral Non-suppression, and Biobehavioral Transmission Risk in Miami, a S. City with an HIV/AIDS Epidemic. *AIDS and Behavior*. 2019;23(11):2956-2965. doi:10.1007/s10461-019- 02619-0
31. Been SK, Schadé A, Bassant N, Kastelijns M, Pogány K, Verbon A. Anxiety, depression and treatment adherence among HIV-infected *AIDS Care*. 2019;31(8):979-987. doi:10.1080/09540121.2019.1601676
32. Zigmond AS, Snaith The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica*
33. Ferrando L, Bobes J Gibert M, Soto M, Soto M.I.N.I. Mini International Neuropsychiatric
34. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2005;19(6):567-596. doi:10.1177/0269881105059253
35. Rabkin HIV and depression: 2008 review and update. *Current HIV/AIDS Reports*. 2008;5(4):163-
36. doi:10.1007/s11904-008-0025-1
37. Leserman HIV disease progression: depression, stress, and possible mechanisms. *Biological*
38. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et Association Between Efavirenz as Initial Therapy for HIV- 1 Infection and Increased Risk for Suicidal Ideation or Attempted or Completed Suicide. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(1):1. doi:10.7326/M14-0293
39. Slot M, Sodemann M, Gabel C, Holmskov J, Laursen T, Rodkjaer Factors associated with risk of depression and relevant predictors of screening for depression in clinical practice: a cross- sectional study among HIV-infected individuals in Denmark. *HIV Medicine*. 2015;16(7):393-402. doi:10.1111/hiv.12223
40. Robertson K, Bayon C, Molina J-M, et al. Screening for neurocognitive impairment, depression, and anxiety in HIV-infected patients in Western Europe and *AIDS Care*. 2014;26(12):1555- 1561. doi:10.1080/09540121.2014.936813
41. Morrison MF, Petitto JM, Have T ten, et al. Depressive and Anxiety Disorders in Women With HIV
42. Rao D, Feldman BJ, Fredericksen RJ, et al. A Structural Equation Model of HIV-Related Stigma, Depressive Symptoms, and Medication Adherence. *AIDS and Behavior*. 2012;16(3):711-716. doi:10.1007/s10461-011-9915-0
43. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-Analysis of the Relationship Between HIV Infection and Risk for Depressive Disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(5):725-730. doi:10.1176/appi. 158.5.725
44. Tegger MK, Crane HM, Tapia KA, Uldall KK, Holte SE, Kitahata MM. The Effect of Mental Illness, Substance Use, and Treatment for Depression on the Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy among HIV-Infected Individuals. *AIDS Patient Care and STDs*. 2008;22(3):233-243. doi:10.1089/apc.2007.0092
45. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren Depression and HIV/AIDS Treatment Nonadherence: A Review and Meta-analysis. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;58(2):181-187. doi:10.1097/QAI.0B013E31822D490A
46. Springer SA, Dushaj A, Azar MM. The Impact of DSM-IV Mental Disorders on Adherence to Combination Antiretroviral Therapy Among Adult Persons Living with HIV/AIDS: A Systematic *AIDS and Behavior*. 2012;16(8):2119-2143. doi:10.1007/s10461-012-0212-3

47. Sherr L, Clucas C, Harding R, Sibley E, Catalan J. HIV and Depression – a systematic review of Psychology, Health & Medicine. 2011;16(5):493-527. doi:10.1080/13548506.2011.579990
48. Leserman Role of Depression, Stress, and Trauma in HIV Disease Progression. Psychosomatic
49. So#Armah K, Gupta S, Kundu S, et Depression and all#cause mortality risk in HIV#infected and HIV#uninfected US veterans: a cohort study. HIV Medicine. 2019;20(5):317-329. doi:10.1111/hiv.12726
50. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 10.0 — EACS. Published November Accessed June 25, 2020. [https://www.eacsociety.org/files/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf).
51. Treisman GJ, Soudry O. Neuropsychiatric Effects of HIV Antiviral Medications. Drug Safety. 2016;39(10):945-957. doi:10.1007/s40264-016-0440-y
52. Aragonès E, Roca M, Mora F. Abordaje Compartido de La Depresión: Consenso Multidisciplinar ; 2018. Accessed June 25, 2020. Ebook disponible en: [www.semefyc.es/wp-content/uploads/2018/05/Consenso\\_depresion.pdf](http://www.semefyc.es/wp-content/uploads/2018/05/Consenso_depresion.pdf).
53. Laperriere A, Ironson GH, Antoni MH, et al. Decreased Depression Up to One Year Following CBSM+ Intervention in Depressed Women with AIDS: The Smart/EST Women's Project. Journal of Health 2005;10(2):223-231. doi:10.1177/1359105305049772
54. Carrico AW, Antoni MH, Durán RE, et Reductions in depressed mood and denial coping during
55. Paulus DJ, Brandt CP, Lemaire C, Zvolensky MJ. Trajectory of change in anxiety sensitivity in relation to anxiety, depression, and quality of life among persons living with HIV/AIDS following transdiagnostic cognitive-behavioral therapy. Cognitive Behaviour Therapy. 2020;49(2):149-163. doi:10.1080/16506073.2019.1621929
56. Freudenreich O, Goforth HW, Cozza KL, et Psychiatric treatment of persons with HIV/AIDS: An HIV-psychiatry consensus survey of current practices. Psychosomatics. 2010;51(6):480-488. doi:10.1176/appi.psy.51.6.480
57. Ferrando SJ, Freyberg Treatment of depression in HIV positive individuals: A critical review.
58. Chandra PS, Desai G, Ranjan HIV & Psychiatric Disorders. Vol 121.; 2005.
59. de Sousa Gurgel W, da Silva Carneiro AH, Barreto Rebouças D, Negreiros de Matos KJ, do Menino Jesus Silva Leitão T, de Matos e Souza FG. Prevalence of bipolar disorder in a HIV- infected outpatient AIDS Care. 2013;25(12):1499-1503. doi:10.1080/09540121.2013.779625
60. Kiebertz K, Zettelaier AE, Ketonen L, Tuite M, Caine Manic syndrome in AIDS. American
61. Ellen SR, Judd FK, Mijch AM, Cockram Secondary Mania in Patients with HIV Infection. Australian
62. Nakimuli-Mpungu E, Musisi S, Mpungu SK, Katabira Primary Mania Versus HIV-Related Secondary Mania in Uganda. American Journal of Psychiatry. 2006;163(8):1349-1354. doi:10.1176/ajp.2006.163.8.1349
63. Robinson Primary Mania Versus Secondary Mania of HIV/AIDS in Uganda. American Journal
64. Nakimuli-Mpungu E, Musisi S, Kiwuka Mpungu S, Katabira E. Clinical Presentation of Bipolar Mania in HIV-Positive Patients in Psychosomatics. 2009;50(4):325-330. doi:10.1176/appi.psy.50.4.325
65. Lyketosos CG, Hanson AL, Fishman M, Rosenblatt A, McHugh PR, Treisman GJ. Manic syndrome early and late in the course of HIV. American Journal of Psychiatry. 1993;150(2):326-327. doi:10.1176/ajp.150.2.326
66. Nakimuli-Mpungu, Mutamba Brian, Nshemerirwe Sylvia, Kiwuka Mpungu Steven, Seggane Musisi. Effect of HIV infection on time to recovery from an acute manic HIV/AIDS - Research and Palliative Care. 2010;2:185. doi:10.2147/hiv.s9978
67. Soares Recent advances in the treatment of bipolar mania, depression, mixed states, and rapid cycling. International Clinical Psychopharmacology. 2000;15(4):183-196. doi:10.1097/00004850-200015040-00001
68. American Psychiatric Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5
69. Stolar A. HIV and Psychiatry, Second Edition: A Training and Resource Manual . Cambridge University Press;
70. Newton PJ, Newsholme W, Brink NS, Manji H, Williams IG, Miller RF. Acute meningoencephalitis and meningitis due to primary HIV infection. BMJ (Clinical research ed). 2002;325(7374):1225- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446542>
71. Anguizola-Tamayo D, Bocos-Portillo J, Pardina-Vilella L, et al. Psychosis of dual origin in HIV infection: Viral escape syndrome and autoimmune encephalitis. Neurology Clinical practice. 2019;9(2):178-180. doi:10.1212/CPJ.0000000000000582
72. Laher A, Ariefdien N, Etlouba HIV prevalence among first-presentation psychotic patients. HIV
73. de Ronchi D, Faranca I, Forti P, et al. Development of Acute Psychotic Disorders and HIV-1 The International Journal of Psychiatry in Medicine. 2000;30(2):173-183. doi:10.2190/PLGX-N48F-RBHJ-UF8K
74. Singh AN, Golledge H, Catalan Treatment of HIV-related psychotic disorders with risperidone: A series of 21 cases. Journal of Psychosomatic Research. 1997;42(5):489-493. doi:10.1016/S0022-3999(96)00373-X
75. Fernandez F, Levy JK. The use of molindone in the treatment of psychotic and delirious patients infected with the human immunodeficiency virus. General Hospital Psychiatry. 1993;15(1):31-35. doi:10.1016/0163-8343(93)90088-6
76. Sewell DD, Jeste D, McAdams LA, et al. Neuroleptic Treatment of HIV-Associated Psychosis.
77. Millon Classifying Personality Disorders: An Evolution-Based Alternative to an Evidence-Based
78. Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi Depression in HIV Infected Patients: a



79. Low Y, Goforth H, Preud'homme X, Edinger J, Krystal A. Insomnia in HIV-infected patients: pathophysiologic . *AIDS Reviews*. 2014;16:3-13.
80. Omonuwa TS, Goforth HW, Preud'homme X, Krystal AD. The pharmacologic management of insomnia in patients with *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009;5(3):251-262. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19960648>
81. Fekete EM, Williams SL, Skinta MD. Internalised HIV-stigma, loneliness, depressive symptoms and sleep quality in people living with *Psychology & Health*. 2018;33(3):398-415. doi:10.1080
82. Rogers BG, Lee JS, Bainter SA, Bedoya CA, Pinkston M, Safren A multilevel examination of sleep, depression, and quality of life in people living with HIV/AIDS. *Journal of health psychology*. Published online March 1, 2018:1359105318765632-1359105318765632. doi:10.1177/1359105318765632
83. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal* 2016;165(2):125. doi:10.7326/M15-2175
84. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: *An Journal of Psychopharmacology*. 2019;33(8):923-947. doi:10.1177/0269881119855343
85. Celesia M., Sofia S. A., Rapisarda L., et al. Anxiety, depression and sleep disturbances in hiv+ patients chronically treated with an Efavirenz-based regimen. *Infectious Diseases & Tropical Medicine* . 2017;3(2):e394.
86. Asboe D, Catalan J, Mandalia S, et Sexual dysfunction in HIV-positive men is multi-factorial: A study of prevalence and associated factors. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2007;19(8):955-965. doi:10.1080/09540120701209847
87. Sandfort TGM, Collier KL, Grossberg R. Addressing sexual problems in HIV primary care: Experiences from patients. *Archives of Sexual Behavior*. 2013;42(7):1357-1368. doi:10.1007/s10508-012-0009-5
88. Waters L, Fisher M, Winston A, et A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo- controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving Efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS*. 2011;25(1):65-71. doi:10.1097/QAD.0b013e328341685b
89. Pinzone MR, Gussio M, Bellissimo F, et Self-Reported Sexual Dysfunction in HIV-Positive
90. Laumann EO, Paik A, Rosen Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors.
91. Shamloul R, Ghanem Erectile dysfunction. *The Lancet*. 2013;381(9861):153-165. doi:10.1016/
92. Santi D, Brigante G, Zona S, Guaraldi G, Rochira Male sexual dysfunction and HIV-a clinical
93. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et Impotence in Medical Clinic Outpatients. *JAMA*. 1983;249(13):1736-1740. doi:10.1001/jama.1983.03330370046029
94. Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, et al. Oral Phosphodiesterase-5 Inhibitors and Hormonal Treatments for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal* 2009;151(9):650. doi:10.7326/0003-4819-151-9-200911030-00150
95. Brock G, Heiselman D, Maggi M, et al. Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled *Journal of Urology*. 2016;195(3):699-705. doi:10.1016/j.juro.2015.10.083
96. Cai T, Palumbo F, Liguori G, et al. The intra-meatal application of alprostadil cream (Vitaros®) improves drug efficacy and patient's satisfaction: results from a randomized, two-administration route, cross-over clinical *International Journal of Impotence Research*. 2019;31(2):119-125. doi:10.1038/s41443-018-0087-6
97. Derouet H, Caspari D, Rohde V, Rommel G, Ziegler Treatment of erectile dysfunction with
98. Zhu Z, Zhao R, Hu Y. Symptom Clusters in People Living With HIV: A Systematic Review. *Journal*
99. Jong E, Oudhoff LA, Epskamp C, et Predictors and treatment strategies of HIV-related fatigue in the combined antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2010;24(10):1387-1405. doi:10.1097/QAD.0b013e328339d004
100. Bengtson AM, Pence BW, Crane HM, et Disparities in depressive symptoms and antidepressant treatment by gender and race/ethnicity among people living with HIV in the United States. *PLoS ONE*. 2016;11(8). doi:10.1371/journal.pone.0160738
101. Weibel AR, Perazzo J, Decker M, Horvat-Davey C, Sattar A, Voss J. Physical activity is associated with reduced fatigue in adults living with HIV/AIDS. *Journal of Advanced* 2016;72(12):3104- 3112. doi:10.1111/jan.13084
102. Bertholet N, Cheng DM, Samet JH, Quinn E, Saitz R. Alcohol consumption patterns in HIV- infected adults with alcohol problems. *Drug and Alcohol Dependence*. 2010;112(1-2):160-163. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.05.009
103. Braithwaite RS, Conigliaro J, Roberts MS, et al. Estimating the impact of alcohol consumption on survival for HIV+ individuals. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2007;19(4):459-466. doi:10.1080/09540120601095734
104. Lucas GM, Mullen BA, Weidle PJ, Hader S, McCaul ME, Moore RD. Directly Administered Antiretroviral Therapy in Methadone Clinics Is Associated with Improved HIV Treatment Outcomes, Compared with Outcomes among Concurrent Comparison Groups. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42(11):1628-1635. doi:10.1086/503905

- 105.** Andersen R, Bozzette S, Shapiro M, et al. Access of vulnerable groups to antiretroviral therapy among persons in care for HIV disease in the United States. HCSUS Consortium. HIV Cost and Services Utilization Study. *Health services research.* 2000;35(2):389-416. <https://Pubmed.ncbi.nih.gov/10857469>
- 106.** Cook RL, Sereika SM, Hunt SC, Woodward WC, Erlen JA, Conigliaro J. Problem drinking and medication adherence among persons with HIV infection. *Journal of General Internal Medicine.* 2001;16(2):83-88. doi:10.1111/j.1525-1497.2001.00122.x
- 107.** Azar MM, Springer SA, Meyer JP, Altice FL. A systematic review of the impact of alcohol use disorders on HIV treatment outcomes, adherence to antiretroviral therapy and health care Drug and Alcohol Dependence. 2010;112(3):178-193. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.06.014
- 108.** Wu ES, Metzger DS, Lynch KG, Douglas Association between alcohol use and HIV viral load. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2011;56(5). doi:10.1097/QAI.0b013e31820dc1c8
- 109.** Stein MD, Hanna L, Natarajan R, et al. Alcohol use patterns predict high-risk HIV behaviors among active injection drug users. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2000;18(4):359-363. doi:10.1016/S0740-5472(99)00070-7
- 110.** Mathews WC, McCutchan JA, Asch S, et National estimates of HIV-related symptom prevalence from the HIV cost and services utilization study. *Medical Care.* 2000;38(7):750-761. doi:10.1097/00005650-200007000-00007
- 111.** Shacham E, Agbebi A, Stamm K, Overton ET. Alcohol consumption is associated with poor health in HIV clinic patient population: A behavioral surveillance *AIDS and Behavior.* 2011;15(1):209- 213. doi:10.1007/s10461-009-9652-9
- 112.** Palepu A, Horton NJ, Tibbetts N, Meli S, Samet Substance abuse treatment and hospitalization among a cohort of HIV-infected individuals with alcohol problems. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2005;29(3):389-394. doi:10.1097/01.ALC.0000156101.84780.45
- 113.** Korthuis PT, Tozzi MJ, Nandi V, et Improved quality of life for opioid-dependent patients receiving buprenorphine treatment in HIV clinics. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2011;56(SUPPL. 1). doi:10.1097/QAI.0b013e318209754c
- 114.** Lucas GM, Griswold M, Gebo KA, Keruly J, Chaisson RE, Moore Illicit Drug Use and HIV- 1 Disease Progression: A Longitudinal Study in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *American Journal of Epidemiology.* 2006;163(5):412-420. doi:10.1093/aje/kwj059
- 115.** Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: Results from the HIV cost and services utilization *Journal of Studies on Alcohol.* 2002;63(2):179-186. doi:10.15288/jjsa.2002.63.179
- 116.** Bagby GJ, Amedee AM, Siggins RW, Molina PE, Nelson S, Veazey Alcohol and HIV Effects on the Immune System. *Alcohol research : current reviews.* 2015;37(2):287-297. <https://Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695751>
- 117.** Amedee A, Nichols W, Robichaux S, Bagby G, Nelson S. Chronic Alcohol Abuse and HIV Disease Progression: Studies with the Non-Human Primate Current HIV Research. 2014;12(4):243- 253. doi:10.2174/1570162x12666140721115717
- 118.** Ludford KT, Vagenas P, Lama JR, et al. Screening for Drug and Alcohol Use Disorders and Their Association with HIV-Related Sexual Risk Behaviors among Men Who Have Sex with Men in PLoS ONE. 2013;8(8). doi:10.1371/journal.pone.0069966
- 119.** Parry CD, Blank MB, Pithey AL. Responding to the threat of HIV among persons with mental illness and substance abuse. *Current Opinion in Psychiatry.* 2007;20(3):235-241. doi:10.1097/0b013e3280ebb5f0
- 120.** Kader R, Govender R, Seedat S, Koch JR, Parry C. Understanding the impact of hazardous and harmful use of alcohol and/or other drugs on ARV adherence and disease progression. *PLoS* 2015;10(5). doi:10.1371/journal.pone.0125088
- 121.** Pellowski JA, Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C. Alcohol-antiretroviral therapy interactive toxicity beliefs and daily medication adherence and alcohol use among people living with HIV. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV.* 2016;28(8):963-970. doi:10.1080/09540121.2016.1154134
- 122.** Williams EC, Hahn JA, Saitz R, Bryant K, Lira MC, Samet Alcohol Use and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: Current Knowledge, Implications, and Future Directions. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2016;40(10):2056-2072. doi:10.1111/acer.13204
- 123.** Kelso NE, Sheps DS, Cook RL. The association between alcohol use and cardiovascular disease among people living with HIV: A systematic *American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 2015;41(6):479-488. doi:10.3109/00952990.2015.1058812
- 124.** McGinnis KA, Fultz SL, Skanderson M, Conigliaro J, Bryant K, Justice Hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma: The roles of HIV, hepatitis C infection, and alcohol abuse. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(31):5005-5009. doi:10.1200/JCO.2006.05.7984
- 125.** Fein G, Biggins CA, MacKay S. Alcohol abuse and HIV infection have additive effects on frontal cortex function as measured by auditory evoked potential P3A latency. *Biological Psychiatry.* 1995;37(3):183-195. doi:10.1016/0006-3223(94)00119-N
- 126.** Gongvatana A, Morgan EE, Iudicello JE, Letendre SL, Grant I, Woods SP. A history of alcohol dependence augments HIV-associated neurocognitive deficits in persons aged 60 and older. *Journal of* 2014;20(5):505-513. doi:10.1007/s13365-014-0277-z

- 127.** Pérez-Molina JA, Polo R, López-Aldeguer J, et al. Executive summary of the GeSIDA/National AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2018). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2019;37(3):195-202. doi:10.1016/j.eimc.2018.02.010
- 128.** Mcdowell JA, Chittick GE, Stevens CP, Edwards KD, Stein DS. Pharmacokinetic interaction of Abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrobial Agents and* 2000;44(6):1686-1690. doi:10.1128/AAC.44.6.1686-1690.2000
- 129.** McCance-Katz EF, Gruber VA, Beatty G, Lum PJ, Rainey Interactions between alcohol and the antiretroviral medications Ritonavir or Efavirenz. *Journal of Addiction Medicine*. 2013;7(4):264- 270. doi:10.1097/ADM.0b013e318293655a
- 130.** Gruber VA, Rainey PM, Lum PJ, Beatty GW, Aweeka FT, McCance-Katz Interactions between
- 131.** Lifson AR, Neuhaus J, Arribas JR, van Berg-Wolf M den, Labriola AM, Read TRH. Smoking- related health risks among persons with HIV in the strategies for management of antiretroviral therapy clinical trial. *American Journal of Public Health*. 2010;100(10):1896-1903. doi:10.2105/ 2009.188664
- 132.** Lifson AR, Lando HA. Smoking and HIV: Prevalence, health risks, and cessation strategies. *Current HIV/AIDS* 2012;9(3):223-230. doi:10.1007/s11904-012-0121-0
- 133.** Zyambo CM, Burkholder GA, Cropsey KL, et al. Predictors of smoking cessation among people living with HIV receiving routine clinical care. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2019;31(11):1353-1361. doi:10.1080/09540121.2019.1619659
- 134.** Helleberg M, May MT, Ingle SM, et Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS*. 2015;29(2):221-229. doi:10.1097/ QAD.0000000000000540
- 135.** Petoumenos K, Worm S, Reiss P, et Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: Results from the D:A:D study. *HIV Medicine*. 2011;12(7):412-421. doi:10.1111/j.1468-1293.2010.00901.x
- 136.** Shepherd L, Ryom L, Law M, et al. Cessation of Cigarette Smoking and the Impact on Cancer Incidence in Human Immunodeficiency Virus–infected Persons: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Clinical Infectious Diseases. 2018;68(4):650-657. doi:10.1093/cid/ ciy508
- 137.** Vidrine DJ, Arduino RC, Gritz ER. The effects of smoking abstinence on symptom burden and quality of life among persons living with HIV/AIDS. *AIDS Patient Care and* 2007;21(9):659- 666. doi:10.1089/apc.2007.0022
- 138.** Reddy KP, Parker RA, Losina E, et Impact of Cigarette Smoking and Smoking Cessation on Life Expectancy Among People With HIV: A US-Based Modeling Study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016;214(11):1672-1681. doi:10.1093/infdis/jiw430
- 139.** Tait RJ, Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clinical Toxicology*. 2016;54(1):1-13. doi:10.3109/15563650.2015.1110590
- 140.** Fogarty A, Rawstorne P, Prestage G, Crawford J, Grierson J, Kippax S. Marijuana as therapy for people living with HIV/AIDS: Social and health aspects. *AIDS Care - Psychological and Socio- Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2007;19(2):295-301. doi:10.1080/09540120600841930
- 141.** Furler MD, Einarson TR, Millson M, Walmsley S, Bendayan R. Medicinal and Recreational Marijuana Use by Patients Infected with HIV. *AIDS Patient Care and STDs*. 2004;18(4):215-228. doi:10.1089/108729104323038892
- 142.** Prentiss D, Power R, Balmas G, Tzuang G, Israelski Patterns of Marijuana Use among Patients with HIV/AIDS Followed in a Public Health Care Setting. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2004;35(1):38-45. doi:10.1097/00126334-200401010-00005
- 143.** Woolridge E, Barton S, Samuel J, Osorio J, Dougherty A, Holdcroft A. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2005;29(4):358- doi:10.1016/j.jpainsymman.2004.07.011
- 144.** Bonn-Miller MO, Oser ML, Bucossi MM, Trafton Cannabis use and HIV antiretroviral therapy adherence and HIV-related symptoms. *Journal of Behavioral Medicine*. 2014;37(1):1-10. doi:10.1007/s10865-012-9458-5
- 145.** Lake S, Kerr T, Capler R, Shoveller J, Montaner J, Milloy High-intensity cannabis use and HIV clinical outcomes among HIV-positive people who use illicit drugs in Vancouver, Canada. *International Journal of Drug Policy*. 2017;42:63-70. doi:10.1016/j.drugpo.2017.02.009
- 146.** Sinha S, McCaul ME, Hutton HE, et al. Marijuana use and HIV treatment outcomes among PWH receiving care at an urban HIV clinic. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2017;82:102-106. doi:10.1016/j.jsat.2017.09.009
- 147.** Fuster-RuizdeApodaca MJ, Castro-Granell V, Garin N, et al. Prevalence and patterns of illicit drug use in people living with HIV in Spain: A cross-sectional PLoS ONE. 2019;14(6). doi:10.1371/ journal.pone.0211252
- 148.** Baum MK, Rafie C, Lai S, Sales S, Page B, Campa A. Crack-cocaine use accelerates HIV disease progression in a cohort of HIV-positive drug users. *Journal of Acquired Immune Deficiency* 2009;50(1):93-99. doi:10.1097/QAI.0b013e3181900129
- 149.** Shoptaw S, Stall R, Bordon J, et al. Cumulative exposure to stimulants and immune function outcomes among HIV-positive and HIV-negative men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *International Journal of STD and* 2012;23(8):576-580. doi:10.1258/ijsa.2012.011322



- 150.** Mukerji S, Haghghat R, Misra V, et al. Longitudinal Modeling of Depressive Trajectories Among HIV-Infected Men Using AIDS and Behavior. 2017;21(7):1985-1995. doi:10.1007/s10461-017-1801-y
- 151.** European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Emergency health consequences of cocaine use in Europe. A review of the monitoring of drug-related acute emergencies in 30 European countries | emcdda.europa.eu. Published 2014. Accessed June 19, 2020. [https://www.emcdda.europa.eu/publications/scientific-studies/2014/cocaine-emergencies\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/scientific-studies/2014/cocaine-emergencies_en)
- 152.** Informe Europeo sobre Drogas Tendencias y doi:10.2810/295940
- 153.** Montain J, Ti L, Hayashi K, Nguyen P, Wood E, Kerr T. Impact of length of injecting career on HIV incidence among people who inject Addictive Behaviors. 2016;58:90-94. doi:10.1016/j.addbeh.2016.02.020
- 154.** Peters PJ, Pontones P, Hoover KW, et HIV infection linked to injection use of oxymorphone in Indiana, 2014-2015. New England Journal of Medicine. 2016;375(3):229-239. doi:10.1056/NEJMoa1515195
- 155.** Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Weatherburn P. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: Findings from a qualitative study. Sexually Transmitted Infections. 2015;91(8):564-568. doi:10.1136/sextrans-2015-052052
- 156.** Fernández Dávila "Sesión de sexo, morbo y vicio": una aproximación holística para entender la aparición del fenómeno ChemSex entre hombres gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres en España. Revista Multidisciplinar del SIDA. 2016;4:41-65.
- 157.** Payancé A, Scotto B, Perarnau JM, de Muret A, Bacq Y. Severe chronic hepatitis secondary to prolonged use of ecstasy and cocaine. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2013;37(5). doi:10.1016/j.clinre.2013.06.003
- 158.** Rodríguez Salgado B. Fenetilaminas Clásicas: MDMA y Sus Análogos, p-Metoxianfetaminas y En: Nuevas Drogas Psicoactivas. . Entheos; 2015.
- 159.** Dolengevich-Segal H, Rodríguez Salgado B, Ramírez JGA, Sánchez-Mateos D. Nuevas Drogas Vol Cap 5. Entheos; 2015. doi:10.20882/adicciones.709
- 160.** Swanson Unifying theories of psychedelic drug effects. Frontiers in Pharmacology. 2018;9(MAR). doi:10.3389/fphar.2018.00172
- 161.** Vollenweider Brain mechanisms of hallucinogens and entactogens. Dialogues in clinical neuroscience. 2001;3:265-279.
- 162.** Nichols D, Grob Is LSD toxic? Forensic science international. 2018;284:141-145. doi:10.1016/j.forsciint.2018.01.006
- 163.** Hildebrand M. The psychometric properties of the drug use disorders identification test (DUDIT): A review of recent Journal of Substance Abuse Treatment. 2015;53:52-59. doi:10.1016/j.jsat.2015.01.008
- 164.** Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de La Fuente JR, Grant Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption#II. Addiction. 1993;88(6):791-804. doi:10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x
- 165.** Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, le Foll B, Gowing Psychosocial interventions for cannabis use disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;2016(5). doi:10.1002/14651858.CD005336.pub4
- 166.** Wechsberg WM, Golin C, El-Bassel N, Hopkins J, Zule W. Current interventions to reduce sexual risk behaviors and crack cocaine use among HIV-infected individuals. Current HIV/AIDS Reports. 2012;9(4):385-393. doi:10.1007/s11904-012-0131-y
- 167.** Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an  $\alpha 2\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release Bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association. 2006;296(1):47-55. doi:10.1001/296.1.47
- 168.** West R, Baker CL, Cappelleri JC, Bushmakin AG. Effect of varenicline and Bupropion SR on craving, nicotine withdrawal symptoms, and rewarding effects of smoking during a quit attempt. 2008;197(3):371-377. doi:10.1007/s00213-007-1041-3
- 169.** Amodei N, Lamb RJ. The Role of Nicotine Replacement Therapy in Early Quitting Success. Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco; 2010;12(1):1-10. doi:10.1093/NTR/NTP164
- 170.** World Health Organisation. Consolidated ARV guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Published 2013. Accessed June 19, 2020. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/>
- 171.** Beauverie P, Taburet AM, Dessalles MC, Furlan V, Touzeau D. Therapeutic Drug Monitoring of Methadone in HIV-infected Patients Receiving Protease Inhibitors. AIDS. 1998;12(18):2510-2511.
- 172.** Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of Opioid Withdrawal Symptoms in Patients Receiving Methadone and the Protease Inhibitor Lopinavir/Ritonavir. Clinical Infectious Diseases. 2002;34(8):1143-1145. doi:10.1086/339541
- 173.** Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et al. Pharmacokinetic Interactions of Nevirapine and Methadone and Guidelines for Use of Nevirapine to Treat Injection Drug Users. Clinical Infectious Diseases. 2001;33(9):1595-1597. doi:10.1086/322519
- 174.** Ostrow DG, Plankey MW, Cox C, et al. Specific sex drug combinations contribute to the majority of recent HIV seroconversions among MSM in the MACS. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2009;51(3):349-355. doi:10.1097/QAI.0b013e3181a24b20

- 175.** Kenyon C, Wouters K, Platteau T, Buyze J, Florence E. Increases in condomless chemsex associated with HIV acquisition in MSM but not heterosexuals attending a HIV testing center in Antwerp, AIDS Research and Therapy. 2018;15(1). doi:10.1186/s12981-018-0201-3
- 176.** Dolengevich-Segal H, Gonzalez-Baeza A, Valencia J, et al. Drug-related and psychopathological symptoms in HIV-positive men who have sex with men who inject drugs during sex (slamsex): Data from the U-SEX GeSIDA 9416 PLoS ONE. 2019;14(12). doi:10.1371/journal.pone.0220272
- 177.** World Federation for Mental Health SALUD MENTAL EN ATENCIÓN PRIMARIA: MEJORANDO LOS TRATAMIENTOS Y PROMOVRIENDO LA SALUD MENTAL. Accessed June 25, 2020. [http://www.infocop.es/view\\_article.asp?id=2582](http://www.infocop.es/view_article.asp?id=2582)
- 178.** Forstein M, Cournos F, Douaihy A, Goodkin K, Wainberg ML, Wapenyi Guideline Watch:
- 179.** Kendall CE, Shoemaker ES, Boucher L, et al. The organizational attributes of HIV care delivery models in Canada: A cross-sectional PLoS ONE. 2018;13(6). doi:10.1371/journal.pone.0199395
- 180.** Haggerty JL, Roberge D, Freeman GK, Beaulieu C. Experienced continuity of care when patients see multiple clinicians: A qualitative metasummary. Annals of Family Medicine. 2013;11(3):262- doi:10.1370/afm.1499
- 181.** Tran BX, Ho RCM, Ho CSH, et Depression among patients with HIV/AIDS: Research development and effective interventions (gapresearch). International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019;16(10). doi:10.3390/ijerph16101772
- 182.** Eshun-Wilson I, Siegfried N, Akena DH, Stein DJ, Obuku EA, Joska JA. Antidepressants for depression in adults with HIV Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;2018(1). doi:10.1002/14651858.CD008525.pub3
- 183.** Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: Focus on antidepressants and antipsychotics. Annals of Pharmacotherapy. 2013;47(1):75-89. doi:10.1345/aph.1R343
- 184.** DeSilva KE, le Flore DB, Marston BJ, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and AIDS. 2001;15(10):1281-1285. doi:10.1097/00002030-200107060-00010
- 185.** Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Archives of Neurology. 2009;66(2):255-258. doi:10.1001/archneuro.2008.557
- 186.** Jann MW, Spratlin V, Momary K, et al. Lack of a pharmacokinetic drug-drug interaction with venlafaxine extended-release/indinavir and desvenlafaxine extended-release/indinavir. European Journal of Clinical 2012;68(5):715-721. doi:10.1007/s00228-011-1180-7
- 187.** Park J, Vousden M, Brittain C, et al. Dose-related reduction in Bupropion plasma concentrations by Journal of Clinical Pharmacology. 2010;50(10):1180-1187. doi:10.1177/0091270009359524
- 188.** Pedrol-Clotet E, Deig-Comerma E, Ribell-Bachs M, Vidal-Castell I, García-Rodríguez P, Soler
- 189.** Uso de bupropión en la deshabitación tabáquica en pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2006;24(8):509-511. doi:10.1157/13092468
- 190.** Adams JL, Gaynes BN, McGuinness T, Modi R, Willig J, Pence BW. Treating depression within the HIV medical home: A guided algorithm for antidepressant management by HIV clinicians. AIDS Patient Care and 2012;26(11):647-654. doi:10.1089/apc.2012.0113
- 191.** Pettersson A, Boström KB, Gustavsson P, Ekselius Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review. Nordic Journal of Psychiatry. 2015;69(7):497-508. doi:10.3109/08039488.2015.1008568
- 192.** Newville H, Roley J, Sorensen Prescription medication misuse among HIV-infected individuals taking antiretroviral therapy. Journal of Substance Abuse Treatment. 2015;48(1):56-61. doi:10.1016/j.jsat.2014.07.013
- 193.** Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: Relations between mechanisms of action and clinical CNS Drugs. 2008;22(1):27-47. doi:10.2165/00023210-200822010-00003
- 194.** HIV Drug University of Liverpool. Accessed June 26, 2020. [https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing\\_resources/pdfs/000/000/023/original/TS\\_Antipsychotic\\_2019\\_Oct.pdf?1571043424](https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing_resources/pdfs/000/000/023/original/TS_Antipsychotic_2019_Oct.pdf?1571043424)
- 195.** Owen-Smith A, Depadilla L, Diclemente R. The assessment of complementary and alternative medicine use among individuals with HIV: A systematic review and recommendations for future Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2011;17(9):789-796. doi:10.1089/acm.2010.0669
- 196.** Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Documento de Consenso de GeSIDA/ Plan Nacional Sobre El SIDA Respecto al Tratamiento Antirretroviral En Adultos Infectados Por El Virus de La Inmunodeficiencia Humana.; 2019. Accessed June 25, 2020. [http://GeSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/GeSIDA\\_DC\\_TAR\\_2019\\_v\\_final.pdf](http://GeSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/GeSIDA_DC_TAR_2019_v_final.pdf)
- 197.** Thomas Mulet V, Aguado Taberna C, Fidalgo González S, et La infección por el VIH/SIDA y atención primaria. Atención Primaria. 2004;33(1):3-5. Accessed June 23, 2020. <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-la-infeccion-por-el-vih-sida-13056498>
- 198.** Gallego Deike L, Gordillo Álvarez-Valdés M v. Trastornos mentales en pacientes infectados por el
- 199.** Gordillo V. Trastornos psicológicos y aspectos psicosociales. Manual del SIDA. Published online 1999:605-620.
- 200.** Casanova Colominas JM, Carmen Rodríguez Fernández M, Gómez García Manejo del paciente con VIH en Atención Primaria. AMF. 2013;9:306-315.

- 201.** Núñez Rojas AC, Tobón S, Vinaccia Diseño de Un Modelo de Intervención Psicoterapéutica En El Área de La Salud a Partir Del Enfoque Procesal Del Estrés. Vol 13. Universidad de los Andes.; 2006. Accessed June 23, 2020. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-885X2004000200007&lng=en&nrm=iso&tng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-885X2004000200007&lng=en&nrm=iso&tng=es)
- 202.** Jin Y, Potthoff A, Xu J, et al. Evaluation of Mental Status HIV-Infected Patients: Implications for Treatment. *Current HIV Research*. 2012;10(6):546-551. doi:10.2174/157016212802429857
- 203.** Balfour L, Kowal J, Silverman A, et al. A randomized controlled psycho-education intervention trial: Improving psychological readiness for successful HIV medication adherence and reducing depression before initiating HAART. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2006;18(7):830-838. doi:10.1080/09540120500466820
- 204.** Hill S, Kavookjian J. Motivational interviewing as a behavioral intervention to increase HAART adherence in patients who are HIV-positive: A systematic review of the literature. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2012;24(5):583-592. doi:10.1080/0954012011.630354
- 205.** Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(4):417- doi:10.1001/archpsyc.62.4.417
- 206.** Parikh S v., Segal Z v., Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *Journal of Affective Disorders* 2009;117(SUPPL. 1). doi:10.1016/j.jad.2009.06.042
- 207.** Spies G, Asmal L, Seedat S. Cognitive-behavioural interventions for mood and anxiety disorders in HIV: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2013;150(2):171-180. doi:10.1016/j.jad.2013.04.018
- 208.** Brown JL, Venable PA. Cognitive-behavioral stress management interventions for persons living with HIV: A review and critique of the *Annals of Behavioral Medicine*. 2008;35(1):26-40. doi:10.1007/s12160-007-9010-y
- 209.** Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B, et al. Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55(5):452-457. doi:10.1001/archpsyc.55.5.452
- 210.** Markowitz J, Spielman L, Sullivan M, Fishman An Exploratory Study of Ethnicity and Psychotherapy Outcome Among HIV-Positive Patients With Depressive Symptoms. *The Journal of psychotherapy practice and research*. 2000;9:226-231.
- 211.** Gayner B, Esplen MJ, de Roche P, et A randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction to manage affective symptoms and improve quality of life in gay men living with HIV. *Journal of Behavioral Medicine*. 2012;35(3):272-285. doi:10.1007/s10865-011-9350-8
- 212.** Creswell JD, Myers HF, Cole SW, Irwin MR. Mindfulness meditation training effects on CD4+ T lymphocytes in HIV-1 infected adults: A small randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and* 2009;23(2):184-188. doi:10.1016/j.bbi.2008.07.004
- 213.** Seyedalinaghi S, Jam S, Foroughi M, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction delivered to human immunodeficiency virus-positive patients in Iran: Effects on CD4 + T lymphocyte count and medical and psychological symptoms. *Psychosomatic Medicine*. 2012;74(6):620-627. doi:10.1097/PSY.0b013e31825abfaa
- 214.** Gonzalez-Garcia M, Ferrer MJ, Borrás X, et al. Effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy on the quality of life, emotional status, and CD4 cell count of patients aging with HIV AIDS and Behavior. 2014;18(4):676-685. doi:10.1007/s10461-013-0612-z
- 215.** World Health Risks to Mental Health : An Overview of Vulnerabilities and Risk
- 216.** Vreeman RC, McCoy BM, Lee S. Mental health challenges among adolescents living with HIV. *Journal of the International AIDS* 2017;20(Suppl 3). doi:10.7448/IAS.20.4.21497
- 217.** Donenberg GR, Pao Youths and HIV/AIDS: Psychiatry's role in a changing epidemic. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2005;44(8):728-747. doi:10.1097/01. chi.0000166381.68392.02
- 218.** González-Scarano F, Martín-García The neuropathogenesis of AIDS. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(1):69-81. doi:10.1038/nri1527
- 219.** Marhefka SL, Lyon M, Koenig LJ, et Emotional and behavioral problems and mental health service utilization of youth living with HIV acquired perinatally or later in life. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2009;21(11):1447-1454. doi:10.1080/09540120902883085
- 220.** García-Navarro C, García I, Medín G, et Aspectos psicosociales en una cohorte de adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana por transmisión vertical. *NeuroCoRISpeS. Enfermedades Infeciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32(10):631-637. doi:10.1016/j.eimc.2013.11.008
- 221.** Mellins CA, Brackis-Cott E, Leu CS, et al. Rates and types of psychiatric disorders in perinatally human immunodeficiency virus-infected youth and *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2009;50(9):1131-1138. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02069.x
- 222.** Mellins CA, Malee Understanding the mental health of youth living with perinatal HIV infection: Lessons learned and current challenges. *Journal of the International AIDS Society*. 2013;16(1). doi:10.7448/IAS.16.1.18593
- 223.** le Prevost M, Arenas-Pinto A, Melvin D, et al. Anxiety and depression symptoms in young people with perinatally acquired HIV and HIV affected young people in *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2018;30(8):1040-1049. doi:10.1080/09540121.2018.144 1972

- 224.** Kapetanovic S, Wiegand RE, Dominguez K, et Associations of medically documented psychiatric diagnoses and risky health behaviors in highly active antiretroviral therapy-experienced perinatally HIV-infected youth. *AIDS Patient Care and STDs*. 2011;25(8):493-501. doi:10.1089/apc.2011.0107
- 225.** Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive Neuropsychology Review. 2009;19(2):152-168. doi:10.1007/s11065-009- 9102-5
- 226.** van den Hof M, ter Haar AM, Scherpbier HJ, et al. Neurocognitive Development in Perinatally Human Immunodeficiency Virus–infected Adolescents on Long-term Treatment, Compared to Healthy Matched Controls: A Longitudinal Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;32:21-29. doi:10.1093/cid/ciz386
- 227.** Robbins RN, Zimmerman R, Korich R, et al. Longitudinal trajectories of neurocognitive test performance among individuals with perinatal HIV-infection and -exposure: adolescence through young adulthood. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2020;32(1):21-29. doi:10.1080/09540121.2019.1626343
- 228.** Williams PL, Storm D, Montepiedra G, et al. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*. 2006;118(6). doi:10.1542/peds.2006- 0493
- 229.** Murphy DA, Wilson CM, Durako SJ, Muenz LR, Belzer M. Antiretroviral medication adherence among the REACH HIV-infected adolescent cohort in the USA. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2001;13(1):27-40. doi:10.1080/09540120020018161
- 230.** Kang E, Delzell DAP, Chhabra M, Oberdorfer Factors associated with high rates of antiretroviral medication adherence among youth living with perinatal HIV in Thailand. *International Journal of STD and AIDS*. 2015;26(8):534-541. doi:10.1177/0956462414545524
- 231.** Capilla M, Montes M, Gómez M, Barrio V. Primera adaptación del CDI-S a población española. *Acción psicológica*, ISSN 1578-908X, Vol 1, No 3, 2002, pags 263-272. 2002;1.
- 232.** Masip A, Amador-Campos J, Cebollero M. Características psicométricas de la Reynolds Adolescent Depression Scale en población comunitaria y clínica. *International Journal of Clinical and Health* 2008;8.
- 233.** Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, de Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*. 2003;25(4):277-283. doi:10.1016/S0163-8343(03)00043-4
- 234.** Richardson LP, Rockhill C, Russo JE, et Evaluation of the PHQ-2 as a brief screen for detecting major depression among adolescents. *Pediatrics*. 2010;125(5). doi:10.1542/peds.2009-2712
- 235.** Berger BE, Ferrans CE, Lashley Measuring stigma in people with HIV: Psychometric assessment of the HIV stigma scale. *Research in Nursing and Health*. 2001;24(6):518-529. doi:10.1002/nur.10011
- 236.** Bussing R, Fernandez M, Harwood M, et al. Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: Psychometric properties and normative ratings from a school district Assessment. 2008;15(3):317-328. doi:10.1177/1073191107313888
- 237.** Duncan L, Georgiades K, Wang L, et al. Psychometric evaluation of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *Psychological Assessment*. 2018;30(7):916-928. doi:10.1037/pas0000541
- 238.** Malhotra S, Padhy SK. Challenges in Providing Child and Adolescent Psychiatric Services in Low Resource Countries. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2015;24(4):777- doi:10.1016/j.chc.2015.06.007
- 239.** Philbin MM, Tanner AE, Chambers BD, et Transitioning HIV-infected adolescents to adult care
- 240.** Skeen SA, Sherr L, Croome N, et al. Interventions to improve psychosocial well-being for children affected by HIV and AIDS: a systematic review. *Vulnerable Children and Youth Studies*. 2017;12(2):91-116. doi:10.1080/17450128.2016.1276656
- 241.** McKay MM, Chasse KT, Paikoff R, et al. Family-level impact of the CHAMP family program: A community collaborative effort to support urban families and reduce youth HIV risk exposure. *Family* 2004;43(1):79-93. doi:10.1111/j.1545-5300.2004.04301007.x
- 242.** Brown LK, Kennard BD, Emslie GJ, et al. Effective Treatment of Depressive Disorders in Medical Clinics for Adolescents and Young Adults Living with HIV: A Controlled Trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency* 2016;71(1):38-46. doi:10.1097/QAI.0000000000000803
- 243.** Kennard BD, Brown LT, Hawkins L, et Development and implementation of health and wellness CBT for individuals with depression and HIV. *Cognitive and Behavioral Practice*. 2014;21(2):237- 246. doi:10.1016/j.cbpra.2013.07.003
- 244.** Bhana A, McKay MM, Mellins C, Petersen I, Bell C. Family-based HIV prevention and intervention services for youth living in poverty-affected contexts: The CHAMP model of collaborative, evidence- informed programme *Journal of the International AIDS Society*. 2010;13(SUPPL. 2). doi:10.1186/1758-2652-13-S2-S8
- 245.** Belfer ML. Critical review of world policies for mental healthcare for children and adolescents. *Current Opinion in* 2007;20(4):349-352. doi:10.1097/YCO.0b013e3281bc0cf4
- 246.** Transitioning HIV-infected youth into adult health *Pediatrics*. 2013;132(1):192-197. doi:10.1542/ peds.2013-1073



## 5. TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS ASOCIADOS AL VIH

### Índice:

- 5.2. Etiopatogenia
- 5.3. Epidemiología
- 5.4. Factores de riesgo
- 5.5. Manifestaciones clínicas
- 5.6. Diagnóstico
- 5.7. Tratamiento
- 5.8. ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LOS TNAV (Tabla 9)

La principal complicación producida por el VIH a nivel del SNC son los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (TNAV). El desarrollo de un TNAV condiciona una pérdida progresiva de funcionalidad que se puede asociar con una peor calidad y esperanza de vida. Por este motivo, la identificación, la prevención y el tratamiento precoz de los TNAV debería formar parte del manejo integral que requieren las personas con VIH.

### 5.2. Etiopatogenia

Los TNAV son la consecuencia de una serie de procesos patogénicos inducidos, de forma directa o indirecta, por el VIH que alteran la homeostasis cerebral. El VIH es un virus neurotrópico y como tal es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y de infectar diferentes tipos celulares en el SNC, desde el momento mismo de la infección<sup>245</sup>. Por lo general, el VIH en el SNC suele estar confinado en los espacios perivasculares del cerebro, donde infecta principalmente linfocitos y en menor medida macrófagos perivasculares. Durante los ciclos de replicación del virus, el VIH puede sufrir mutaciones en su envuelta que van a aumentar su afinidad por las células microgliales y, cuando esto ocurre, el VIH aumenta su capacidad para infiltrar el parénquima cerebral y para producir cuadros de encefalitis<sup>246</sup>.

Tanto en las formas leves, como en la encefalitis, el daño neuronal no va a ser directo, al carecer el VIH de capacidad para infectar neuronas adultas<sup>247</sup>, sino la consecuencia de un aumento de la inflamación cerebral (aumento del estrés oxidativo y de los radicales libres), de la producción de sustancias neurotóxicas (por el virus y el sistema inmune) y del depósito de esfingolípidos y beta-amiloide<sup>248</sup>. En las fases iniciales de la infección, estos fenómenos van a alterar de forma leve la función neuronal y a producir síntomas cognitivos leves<sup>249</sup>. En las fases avanzadas de la infección, la inflamación y la neurotoxicidad son tan intensas que la neurona no puede responder a la agresión e inicia su apoptosis, lo que favorece que los síntomas cognitivos sean más graves<sup>250</sup>.

En los pacientes con TNAV, el inicio del TAR produce una disminución de la inflamación y de la neurotoxicidad que contribuye a normalizar el funcionamiento neuronal y glial, lo que se traduce en una mejoría de los síntomas cognitivos del paciente. La persistencia de déficits cognitivos a pesar del TAR ha sido motivo de estudio los últimos 20 años<sup>248</sup>. Al respecto se han propuesto dos hipótesis, no excluyentes: La primera plantea al cerebro como un santuario donde algunos TAR no penetrarían lo suficiente como para controlar la replicación viral de forma

efectiva<sup>251,252</sup>. La segunda hipótesis sugiere que los TNAV son consecuencia de la persistencia de fenómenos inflamatorios y neurotoxicidad no inducidos por la replicación del VIH sino por disfunción astrocitaria<sup>248,253,254</sup> y activación microglia persistente inducida por la translocación bacteriana<sup>255</sup> o la reconstitución inmune<sup>256</sup>.

Ya sea por replicación viral persistente, por fenómenos inflamatorios o por otras causas indirectas como alteraciones a nivel de la vascular cerebral o el uso de fármacos neurotóxicos<sup>257,258</sup>, la alteración de la homeostasis cerebral va a producir disfunción neuronal (retracción axonal y dendrítica<sup>259</sup> alteración del potencial de membrana y desregulación en la liberación o recaptación de neurotransmisores) cuyo correlato clínico serán los TNAV.

### 5.3. Epidemiología

La prevalencia y la incidencia de los TNAV ha cambiado de forma sustancial desde el comienzo de la epidemia del SIDA hasta el momento actual. Debido a este cambio continuo, consecuencia de la mejoría progresiva del TAR y del cambio en el perfil sociodemográfico de los nuevos contagios, muchos de los estudios realizados para estimar la prevalencia e incidencia de los TNAV se han quedado desfasados y es posible que sus resultados sobrestimen la prevalencia e incidencia actual de los TNAV.

#### Prevalencia

La prevalencia de los TNAV ha sido estimada en diversos estudios. Los más relevantes se han incluido en la (Tabla 1). De ellos, el estudio de mayor calidad metodológica es el realizado por la cohorte CNS HIV *Anti-Retroviral Therapy Effect Research* (CHARTER)<sup>260</sup>. En este estudio se observó que la prevalencia de los TNAV dependía de la proporción de comorbilidades detectadas en la población, así como de sus características clínico- demográficas. En personas sin comorbilidades, con un buen control inmunoviroológico de su infección VIH, la prevalencia de TNAV en este estudio fue del 30% el 83% observado en personas con comorbilidades severas y un control deficiente del VIH.

Abreviaturas: ACTG, *AIDS Clinical Trial Group*; DE, *Desviación Estándar*;

HAART, *Highly Active Antiretroviral Therapy*; TAR, *Tratamiento Antirretroviral*.

En España, los estudios publicados adolecen de limitaciones metodológicas. Dos estudios, realizados en Madrid (n=191) y Alicante (n=84), siguiendo las Recomendaciones para el diagnóstico establecidas en el consenso de Frascati<sup>261</sup>, han estimado que la proporción de TNAV en pacientes en TAR, con buen control virológico y sin comorbilidades significativas rondaría el 20-40%<sup>262,263</sup>. Un tercer estudio realizado en Cataluña (n=331), utilizando una metodología similar, estimó proporciones entorno al 40% en naïve y del 50% en pacientes pretratados<sup>264</sup>. Utilizando técnicas de cribado, un estudio realizado a nivel nacional (n=825) estimó que el 42,5% de las mujeres y el 33,7% de los hombres presentaban, en el Brief

Neurocognitive Screen, resultados compatibles con un posible TNAV 265. Otro estudio catalán (n=106), detectó con el NEU niveles ligeramente superiores (48%)<sup>264</sup>.

### **Incidencia**

Establecer una tasa de incidencia para los TNAV es complicado al tratarse de un proceso dinámico en el que, el grado de deterioro cognitivo necesario para establecer el diagnóstico pueden fluctuar a lo largo del tiempo. Por esta razón, en general se prefiere hablar de tendencias que de tasas de incidencia. En la cohorte CHARTER (n=436), se estimó que, a lo largo del tiempo (mediana 35 meses), el 22,7% de las personas con VIH iban a desarrollar un declinar de su función cognitiva (vs. el 16,5% que iban a mejorar su funcionamiento cognitivo)<sup>266</sup>.

A pesar de estas limitaciones, disponemos estudios en los que se ha evaluado la incidencia de los TNAV. El más representativo es el estudio ALLRT (n=1166) en el que se estimó, utilizando una prueba de cribado (BNCS), que la incidencia de TNAV era del 21%<sup>261</sup>. En España, en personas con VIH bien controladas y sin comorbilidades significativas (n=134), la incidencia de TNAV fue del 8,2%<sup>267</sup>.

## **5.4. Factores de riesgo**

La detección de aquellos factores asociados con los TNAV es un elemento clave para establecer las medidas de prevención y el tratamiento de esta entidad. Por este motivo, el número de estudios publicados y de factores identificados (>20) es muy extenso. De cara a unas guías de práctica clínica, consideramos relevante centrarnos en aquellos que tienen un mayor impacto clínico.

Si para ello nos basamos en los datos de la cohorte CHARTER, el declinar cognitivo se asoció fundamentalmente con dos factores, la coexistencia de comorbilidades y el control de la infección con el TAR<sup>266</sup>.

### **5.3.1. Comorbilidades**

La detección y el tratamiento de las comorbilidades es un elemento relevante a la hora de prevenir y tratar los TNAV. A continuación, comentaremos las más relevantes:

#### **Enfermedad mental**

Como se ha avanzado en el punto 4 de estas guías, la enfermedad mental, en general, y la sintomatología depresiva, en particular, se han relacionado con un peor rendimiento cognitivo y un mayor riesgo de desarrollar TNAV.

#### **Consumo de drogas**

El consumo de alcohol, cocaína y metanfetamina son factores de riesgo para los TNAV. A este respecto, se han identificado efectos neurotóxicos sinérgicos entre la proteína Tat, la cocaína y la metanfetamina<sup>268,269</sup>, y entre el alcohol y la gp120<sup>270</sup>. También se ha sugerido un mecanismo

común por el que las drogas, al aumentar los niveles de dopamina, pueden favorecer los TNAV al estimular la replicación del VIH en los macrófagos del SNC<sup>271,272</sup>.

### **Coinfección por el VHC**

En el pasado la coinfección VIH/VHC, con independencia del grado de afectación hepática<sup>273,274</sup>, se ha relacionado un mayor riesgo de presentar TNAV<sup>275</sup>. Actualmente esta asociación no está tan clara.

### **Alteraciones metabólicas y enfermedad vascular**

La obesidad central se ha postulado como uno de los factores metabólicos más relevante asociado a los TNAV<sup>276</sup>. Otros factores que se han asociado con un mayor riesgo de TNAV son los factores de riesgo clásico<sup>277,278</sup>, así como la enfermedad aterosclerótica<sup>278,289</sup>.

## **5.3.2. Tratamiento antirretroviral**

---

En la cohorte CHARTER los participantes que no recibían TAR presentaron el doble de riesgo de declinar cognitivo, con independencia del grado de supresión viral proporcionado por el TAR<sup>266</sup>. Este papel protector del TAR puede deberse tanto al efecto directo del control de la replicación viral en el SNC como a la prevención de los fenómenos asociados con la inmunodepresión.

### **Control de la replicación viral**

Diversos estudios han observado una relación directa entre los niveles de replicación del VIH y la proporción de TNAV<sup>279</sup>. Por el contrario, en el estudio prospectivo realizado por la cohorte CHARTER, el grado de control viral de los pacientes que recibían TAR no se relacionó con el riesgo de presentar declinar cognitivo. Esto podría deberse a dos factores: 1) que el efecto deletéreo de un control viral menos intenso a nivel del SNC sea bajo y por tanto imperceptible durante un periodo de seguimiento relativamente corto como el de la cohorte CHARTER. O 2) que este potencial efecto se vea compensado, como se explica de forma detallada en el punto 7º de esta guía, por una reducción en la potencial neurotoxicidad asociada al TAR.

### **Inmunosupresión**

Diversos estudios han observado una relación inversa entre el nadir de CD4 y el riesgo de presentar un TNAV<sup>280</sup>. Dentro de los fenómenos asociados con la inmunodepresión que podrían contribuir a los TNAV, se ha postulado la activación inmune secundaria a fenómenos de translocación bacteriana<sup>281</sup>.

## **5.5. Manifestaciones clínicas**

---

Las manifestaciones clínicas producidas por la infección VIH a nivel del SNC pueden englobarse en tres categorías: alteraciones cognitivas (concentración, atención, memoria...), alteraciones del comportamiento (apatía, pérdida del impulso sexual, desregulación emocional...) y alteraciones motoras. Desde que disponemos del TAR, las mas relevantes y las que en la



actualidad guían el diagnóstico de los TNAV son las alteraciones cognitivas<sup>282</sup>. La queja cognitiva de los TNAV se puede confundir con frecuencia con la de otros trastornos psiquiátricos como la depresión. Un aspecto diferenciador entre ambas entidades es que en los TNAV no suele observarse disforia ni episodios de llanto o tristeza<sup>283,284</sup>.

En la actualidad, la mayoría de las personas con VIH que son diagnosticadas de un TNAV suelen encontrarse asintomáticos o presentar síntomas cognitivos leves<sup>3</sup>. La afectación cognitiva más común en estos casos suele observarse a nivel de la memoria de trabajo, la atención y las funciones ejecutivas. La mayoría de estos casos suele tener una situación clínica estable durante muchos años y no es infrecuente que en algunos puedan observarse mejorías a nivel cognitivo<sup>285</sup>. Es infrecuente encontrar alteraciones a nivel motor, si bien, en algunos casos, se pueden identificar alteraciones en la marcha y en la coordinación motriz fina. Por el contrario, no es infrecuente detectar trastornos afectivos (apatía, pérdida del impulso sexual y disminución de la respuesta emocional)<sup>286</sup>. Desde el punto de vista funcional, los pacientes con TNAV leves no suelen reportar déficits o los atribuyen al estrés o la fatiga. Cuando se detectan alteraciones funcionales, estas suelen ser: dificultad para leer, para realizar tareas complejas o para mantener la concentración en actividades o conversaciones<sup>286</sup>.

Los pacientes con TNAV severos suelen detectarse en personas con infecciones por VIH avanzadas (CD4 <200 células/mm<sup>3</sup>)<sup>284,280</sup>. El inicio de los síntomas suele ser subagudo (déficit de atención y concentración, síntomas depresivos y afectación de la psicomotricidad fina), y su curso fluctuante. Una vez instaurado el cuadro, se suele observar un perfil de afectación subcortical caracterizado por déficits severos a nivel de la memoria, la atención, la concentración, el procesamiento de la información y/o las funciones ejecutivas. Las funciones corticales suelen estar preservadas, siendo excepcional observar fenómenos de afasia, agnosia y apraxia. A nivel motor, las alteraciones durante la exploración neurológica son la norma (movimientos oculares sacádicos, disdiadococinesia, hiperreflexia y aparición de signos de liberación frontal tales como el reflejo de prensión, de succión, hociqueo o los reflejos glabulares), pudiendo en fases terminales observarse un retraso psicomotor severo o cuadros de mutismo. A nivel del comportamiento, suelen evidenciarse alteraciones conductuales y del estado anímico, apatía, abulia, insomnio, irritabilidad y/o ansiedad. En algunos casos, estos cuadros pueden progresar a psicosis y/o trastornos bipolares. De forma característica estos déficits conllevan una afectación severa del funcionamiento diario del individuo. No siendo infrecuente que, los afectados no sean capaces de percibir estos déficits funcionales y sean las personas del entorno del paciente las que los pongan en evidencia<sup>282</sup>.

## 5.6. Diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico de los TNAV fueron establecidos por primera vez por la Asociación Americana de Neurología en 1991<sup>287</sup> y modificados en el documento de consenso de expertos de Frascati de 2007<sup>282</sup>. A pesar de contar con más de 10 años de antigüedad, estos criterios siguen estando vigentes. Desde 2007, han surgido iniciativas como la del

*Mind Exchange Working Group* en 2013<sup>288</sup>, con el objetivo completar y actualizar aspectos no contemplados o desactualizados del documento de consenso de Frascati.

El diagnóstico de los TNAV se establece en base a la presencia de un cuadro de deterioro cognitivo adquirido en al menos dos áreas cognitivas y a la ausencia otras etiologías a las que pueda atribuirse el deterioro<sup>282</sup>. Para poder establecer el diagnóstico serán por tanto necesario que el paciente sea evaluado neuropsicológica y médicamente por profesionales expertos.

La clasificación de Frascati gradúa los TNAV en base a los criterios recogidos en la (Tabla 2) en TNAV asintomáticos, TNAV leves y demencia VIH. Igualmente establece tres categorías para clasificar las comorbilidades identificadas durante la evaluación médica: Incidentales, contribuyentes y confusoras. Las comorbilidades confusoras serán aquellas cuya presencia pueda justificar per se el cuadro de deterioro cognitivo y cuya presencia no nos permitirá establecer un diagnóstico de TNAV. Por el contrario, las incidentales y contribuyentes serán aquellas cuya presencia no es suficiente para justificar el deterioro y por lo tanto permitirán establecer un diagnóstico de TNAV.

### 5.5.1. Criterios de selección y cribado

Definir qué pacientes VIH deben ser evaluados a nivel neurocognitivo y cuáles no es un aspecto controvertido sobre el que no existe consenso. Mientras las guías EACS proponen limitar el diagnóstico a pacientes sintomáticos que no presenten comorbilidades confusoras ni cuadros de depresión no tratados<sup>49</sup>, las Recomendaciones del *Mind Exchange Working Group* establecían el uso de instrumentos de cribado en todos los pacientes VIH como mínimo al inicio del tratamiento, al cambiar de tratamiento o en presencia de cualquier síntoma neuropsiquiátrico<sup>288</sup> y el documento de consenso de GeSIDA de 2012, abogaba por aplicar una prueba de cribado cada 6 meses a todos los pacientes con quejas cognitivas y/o factores de riesgo (edad >50 años, CD4 actual <200 cels/mm<sup>3</sup>, nadir de CD4 <350 cels/mm<sup>3</sup>, SIDA actual o pasado, nivel de escolarización bajo, interrupción del TAR o coinfección por el VIH). Esta disparidad de criterios es consecuencia principalmente de una falta de consenso sobre la entidad de los TNAV asintomáticos y sobre la utilidad y validez de los instrumentos de cribado.

### Relevancia de los trastornos asintomáticos

Mientras que para algunos expertos los TNAV asintomáticos tienen la misma trascendencia y pronóstico que los TNAV leves, para otros solo son el resultado de un exceso de sensibilidad de los criterios diagnósticos<sup>289,290,291</sup> y proponen el uso de métodos de evaluación alternativos como el método llamado *Comparaciones Multivariadas Normativas* (MNC, por sus siglas en inglés, *Multivariate Normative Comparisons*), que ha sido desarrollado para intentar controlar el número de falsos positivos sin disminuir la sensibilidad<sup>292</sup>. En el momento actual, la evidencia existente no permite recomendar estos abordajes alternativos a los criterios establecidos por el consenso de Frascati en 2007.

Respecto a si existen diferencias clínicas y pronósticas entre los TNAV asintomáticos y los leves, para Blackstone y cols. la diferencia entre ambas entidades solo radica en el grado

de requerimiento cognitivo del individuo y en lo exhaustiva que sea la evaluación funcional<sup>293</sup>. Teniendo en cuenta esto y que ambas entidades mostraron el mismo riesgo de declinar cognitivo en la cohorte CHARTER<sup>294</sup>, no hay datos que sustenten una diferenciación clara entre ambas entidades.

### **Instrumentos de cribado**

Debido a la complejidad que conlleva el proceso de diagnóstico de los TNAV se han ensayado distintas estrategias para su cribado, de las cuales las más relevantes se incluyen en la (Tabla 3).

La mayor parte de estos instrumentos se basan en la selección y aplicación de una batería breve de pruebas neurocognitivas con alta sensibilidad para la detección de aquellas alteraciones neurocognitivas que son más prevalentes entre los pacientes con un TNAV. Analizando la evidencia disponible, un metaanálisis publicado por Zipursky y col. en AIDS en 2013, identificaba la publicación de estudios de validación para 39 instrumentos de cribado de los TNAV<sup>295</sup>. Los autores de este metaanálisis concluyeron indicando que ninguna de las estrategias evaluadas dispone de la suficiente sensibilidad y capacidad diagnóstica como para recomendar su uso de forma generalizada. Este metaanálisis también identificó deficiencias metodológicas en la mayoría de los estudios analizados.

En lengua castellana, desde 2013 se han publicado nuevos estudios de validación para alguna de las herramientas ya incluidas en el metaanálisis de Zipursky y col, como la *HIV Dementia Scale (HDS)* y la *International HIV Dementia Scale (IHDS)*<sup>296</sup>, así como para otras nuevas como el *Neurocognitive (NEU) Screen*<sup>297</sup>. Como era de esperar, los resultados de sensibilidad (S) y especificidad (E) para el HDS (S: 68,2%, E: 62,7%) y el IHDS (S: 41,3%, E: 75%) fueron modestos y similares a los ya reportados<sup>296</sup>. Los resultados obtenidos por el NEU Screen fueron mejores y adecuados a los deseables para una prueba de cribado en todos los estratos de edad a partir de los 30 años, siendo esta prueba especialmente sensible en >60 años (S: 91%, E: 92,3%)<sup>297</sup>. La principal limitación para recomendar el uso del NEU Screen como herramienta de cribado para los TNAV es la ausencia de estudios que confirmen su validez externa.

### **Recomendaciones:**

- No se recomienda el uso rutinario de instrumentos de cribado para los TNAV con el objetivo de establecer una indicación de evaluación neuropsicológica, en ningún perfil de pacientes (**A-I**).
- En centros con un acceso limitado al diagnóstico neuropsicológico de los TNAV, los instrumentos de cribado pueden ser de utilidad, en pacientes con quejas cognitivas, para establecer criterios de derivación a otros centros con capacidad diagnóstica (**C-III**).
- De los instrumentos de cribado disponibles, serían de elección aquellos con sensibilidades y especificidades >70%, validados en población VIH española (como el NEU Screen) (**A-III**).
- Los instrumentos de cribado son de utilidad en estudios epidemiológicos cuyo objetivo sea realizar estimaciones groseras de la posible prevalencia de los TNAV (**C-III**).

## 5.5.2. Diagnóstico neuropsicológico

El diagnóstico neuropsicológico de los TNAV comprende la evaluación tanto del funcionamiento cognitivo como del grado de afectación funcional que puedan presentar los pacientes diagnosticados de deterioro cognitivo, a nivel profesional, en el hogar y/o a nivel social.

### Evaluación del funcionamiento neurocognitivo

De los métodos para evaluar el funcionamiento cognitivo el que cuenta con un mayor grado de evidencia es el establecido en el documento de consenso de Frascati<sup>282</sup>. El diagnóstico de deterioro neurocognitivo en base a estos criterios ha sido relacionado en diversos estudios tanto con variables clínicas relacionadas con el VIH, como con marcadores de alteración cerebral asociadas al VIH<sup>298,299</sup>. A continuación, resumimos los aspectos clave a la hora de aplicar estas Recomendaciones.

La evaluación neurocognitiva deberá realizarla un profesional que cuente con la suficiente formación y para su correcta interpretación deberán tenerse en cuenta no solo los resultados de la evaluación sino también del despistaje de comorbilidades médicas. Antes de someter a un paciente a una evaluación cognitiva se debe garantizar que su estado mental no se encuentra alterado por ningún factor externo como por ejemplo un trastorno psiquiátrico activo grave o un cuadro de intoxicación aguda. Cuando se identifiquen alguno de estos factores las guías recomiendan que se posponga la evaluación hasta que estos factores hayan sido tratados.

Siempre que sea posible, la evaluación del funcionamiento cognitivo se realizará mediante el uso de baterías neuropsicológicas amplias, que evalúen el funcionamiento en al menos las siguientes áreas cognitivas: Verbal/lenguaje, atención/memoria de trabajo, abstracción/funciones ejecutivas, memoria (aprendizaje y recuerdo), velocidad de procesamiento de la información, percepción sensorial y habilidades motoras<sup>282</sup>.

*Abreviaturas: WAIS-IV - Wechsler adult intelligence scale IV. TMT - trail making test. SDMT – symbol digit modalities test. TAVEC – test de aprendizaje verbal España-complutense. CVLT – California verbal learning test. PMR – Variante de la prueba de COWAT (controlled oral word association) con las letras P, M y R en lugar de F, A y S. GP - grooved pegboard.*

\* El color trails test sería la alternativa al TMT B en pacientes que no manejen el alfabeto.

El funcionamiento a nivel de cada área se evaluará con al menos dos pruebas diferentes, preferiblemente validadas en población española, y normalizadas por edad, género y/o nivel educativo. No existe consenso sobre cuales deberían de ser esas pruebas. En la (Tabla 4) se incluyen algunas de las pruebas que cuentan con mayor consenso de uso en el diagnóstico de los TNAV en población española.

Cuando el resultado obtenido en una prueba o en el estudio de un área neurocognitiva es inferior a una desviación estándar por debajo de la media normativa establecida se entiende que un paciente presenta deterioro neurocognitivo en esa prueba o área. Para establecer que un paciente presenta deterioro neurocognitivo es necesario evidenciar deterioro en al menos dos áreas o dominios cognitivos. En el caso de que se desee realizar una estimación del grado

de deterioro será necesario utilizar métodos de evaluación cuantitativos como el *global déficit score* o los *clinical ratings*<sup>293</sup>.

Siempre que se pueda habrá que intentar realizar una evaluación prospectiva del deterioro cognitivo. De esta forma se podrán diferenciar aquellos pacientes que, con independencia de su nivel de funcionamiento, presenten un deterioro progresivo de aquellos en los que el deterioro se encuentre estabilizado. Desafortunadamente la evidencia disponible no establece cada cuanto tiempo debemos reevaluar el funcionamiento cognitivo, aunque se recomienda espaciar las evaluaciones al menos 6 meses para minimizar el aprendizaje relacionado con la repetición (efecto de la práctica). Para evitar este efecto, existen normas de corrección ajustadas por el mismo, pero lamentablemente no han sido validadas en población española<sup>300</sup>.

En entornos donde la evaluación del funcionamiento cognitivo no se pueda realizar con una batería neuropsicológica amplia, aplicada por un psicólogo con experiencia, cualquier clínico podrá establecer un diagnóstico de presunción utilizando una herramienta estandarizada validada para examinar el estado mental del paciente: Mini-Mental<sup>301</sup> y instrumentos de cribado. Los puntos de corte para establecer un diagnóstico de deterioro cognitivo con los principales instrumentos de cribado se pueden consultar en la (Tabla 3). El punto de corte recomendado para el mini-mental es de 25-26 puntos para el deterioro cognitivo leve y <25 puntos para el deterioro moderado-severo<sup>302</sup>. Estos puntos de corte deben utilizarse con precaución al no haber sido todavía validados para el diagnóstico de TNAV en población VIH española.

### Evaluación de la funcionalidad

De forma complementaria a la evaluación neurocognitiva, para poder categorizar los TNAV será necesario realizar una evaluación de la funcionalidad del paciente, ya sea mediante el uso de cuestionarios de síntomas funcionales, como el Patient's Assessment of Own Functioning Inventory (PAOFI) o el instrumental activities of daily living (IADL), o, añadiendo a estos, alguna prueba objetiva como la de manejo de la medicación (MMT). El uso de pruebas objetivas aumenta la sensibilidad para detectar las alteraciones funcionales a costa de aumentar el tiempo de evaluación en al menos 10 minutos<sup>303</sup>.

### Recomendaciones:

- La identificación de la queja cognitiva debería realizarse de forma proactiva al diagnóstico y al menos una vez cada 1-2 años (**A-III**).
- Siempre que se sospeche la existencia de un TNAV se recomienda la realización de una evaluación neuropsicológica reglada, basada en los criterios establecidos en el Consenso de Frascati de 2007 (**A-III**).
- Para el diagnóstico de los TNAC se recomienda la utilización de pruebas neuropsicológicas validadas en población española (**C-III**).
- Se recomienda hacer un control evolutivo de los TNAV en un plazo de tiempo de entre 6 meses y 1-2 años (**A-III**).
- Cuando no se tenga acceso a una evaluación neurológica reglada, se podrá establecer el diagnóstico posible TNAV si se identifica un resultado alterado en el Mini-Mental o en algún instrumento de cribado (**C-III**).

- Las pruebas más utilizadas para la evaluación funcional de los TNAV son el PAOFI y el IADL. Se recomienda asociar a estas pruebas subjetivas otra objetiva como la prueba de manejo de la medicación (**B-II**).

### 5.5.3. Despistaje de comorbilidades

---

El diagnóstico de los TNAV, al tratarse de un diagnóstico de exclusión, requiere para su confirmación que se excluya la existencia de comorbilidades que puedan por sí mismas justificar el grado de deterioro neurocognitivo evidenciado en la evaluación neuropsicológica del paciente. El documento de consenso de Frascati enumeraba cuales son las principales comorbilidades que hay que evaluar y establece los parámetros para, en presencia de alguna de ellas, poder establecer o no el diagnóstico de TNAV<sup>282</sup>. En la (Tabla 5) se incluyen las situaciones en las que no se podría establecer un diagnóstico de TNAV en base a la presencia de comorbilidades confusoras.

La evaluación de comorbilidades debe ser un proceso clínico que se base en la anamnesis y en los signos detectados durante una exploración neurológica exhaustiva del paciente. Aspectos claves que debe incluir la anamnesis son: la caracterización del perfil del deterioro cognitivo: cortical, subcortical o mixto; La evaluación de antecedentes personales relevantes: rendimiento académico, factores de riesgo cardiovascular, consumo de tóxicos y salud mental, traumatismos craneoencefálicos y enfermedades médicas relevantes (enfermedades definitorias de SIDA, infecciones del sistema nervioso central, neuropatías, coinfección por la hepatitis C, infecciones como el CMV o la sífilis...).

Respecto a la indicación de pruebas complementarias, hay algunas que se recomienda solicitar de rutina y otras de forma dirigida en función de los hallazgos de la anamnesis y la exploración física. En todo paciente con un TNAV se debería disponer de una analítica básica con serologías (hepatitis C, hepatitis B, CMV y sífilis), TSH, testosterona y niveles de vitamina B y folato, un electrocardiograma, una placa de tórax y una ecografía abdominal.

A todos los pacientes se les debería realizar una resonancia magnética cerebral, con el objetivo de evaluar la presencia de atrofia y su perfil y descartar la existencia de lesiones ocupantes de espacio y alteraciones de señal, y una extracción de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) para descartar que no existe escape viral del VIH en el LCR. A demás de la carga viral en el LCR, recomendamos evaluar en el LCR la existencia de un patrón compatible con meningitis, serologías de sífilis (si procede), PCR de virus herpes, JC y BK y marcadores de la EA: proteína TAU, fosfo-TAU y beta-amiloide.

De forma no rutinaria en algunas ocasiones podría estar también indicado solicitar otras pruebas como un MAPA para despistaje de hipertensión, una evaluación de la agudeza visual y/o auditiva, un electroneurograma para valorar neuropatía o un EEG para valorar cuadros comiciales.

#### Recomendaciones:

- Todo paciente VIH diagnosticado de deterioro cognitivo debe someterse a una evaluación médica para detectar comorbilidades que puedan alterar el funcionamiento neurocognitivo (**A-III**).



- Siempre que técnicamente sea factible, se deberá ofrecer al paciente con VIH y deterioro cognitivo completar estudio con al menos una resonancia magnética cerebral y una punción lumbar (B-III).

## 5.7. Tratamiento

---

El tratamiento de los TNAV debe buscar, como primer objetivo, revertir el deterioro neurocognitivo y, cuando esto no sea posible, prevenir el declinar neurocognitivo. Para ello, habrá que intentar controlar tanto los efectos directos e indirectos que el VIH produce en el SNC como los producidos por otras comorbilidades neurocognitivas.

El tratamiento actual de los TNAV es principalmente farmacológico. La única medida que ha demostrado ser altamente eficaz en la prevención y tratamiento de los TNAV más severos es el TAR. La persistencia de TNAV leves a pesar del TAR ha favorecido la proliferación de estudios que han evaluado sin gran éxito el beneficio de añadir al TAR un fármaco neuroprotector frente a la acción del VIH. En los últimos años, se están comenzando a evaluar estrategias no farmacológicas como el manejo de comorbilidades con capacidad de deteriorar el funcionamiento cognitivo, la instauración de hábitos de vida saludables o la neurorehabilitación cognitiva; estrategias cuyos resultados son prometedores, pero todavía no son concluyentes.

### 5.6.1. Tratamiento farmacológico

---

#### 5.6.1.1. El tratamiento anitrretroviral

---

La supresión de la carga viral de VIH es la medida que ha demostrado ser más efectiva, tanto a nivel terapéutico como preventivo, en el tratamiento de los TNAV. El TAR se ha relacionado con una reducción notable en la prevalencia e incidencia de la demencia VIH<sup>248</sup>, pero no de los TNAV asintomático y leves<sup>261,284</sup>. La persistencia de estas formas leves de TNAV en pacientes tratados con TAR de forma efectiva parece deberse a diversos factores como por ejemplo el inicio del TAR en fases tardías de la infección en las que ya se ha producido un daño neurológico irreversible<sup>280</sup>.

Un aspecto controvertido sobre el papel del TAR en los TNAV es si todas las pautas de fármacos antirretrovirales (ARV) tienen la misma eficacia en la prevención y tratamiento de los TNAV. Desde los primeros años de uso del TAR se comenzaron a detectar casos de pacientes en los que a pesar de recibir TAR, la carga viral de VIH en LCR se mantenía detectable. El estudio de estos casos mostró que los niveles en LCR para algunos de los ARV que recibían estos pacientes eran inferiores a los necesarios para conseguir una supresión eficaz del VIH. Esto, junto a la constatación en estos pacientes de correlación entre la carga viral en LCR y la presencia de TNAV<sup>304</sup>, hizo que algunos expertos planteasen que la persistencia de los TNAV a pesar del TAR se debía al uso de ARV con una penetrabilidad en LCR insuficiente para controlar completamente la replicación del VIH en el SNC<sup>305</sup>. Y que para tratar los TNAV se abogase por el uso de aquellas pautas de TAR con una mayor penetrabilidad en LCR.

## Penetrabilidad del TAR en LCR

Múltiples son los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos que se han realizado para caracterizar el perfil de penetrabilidad de los distintos ARV en LCR (Tabla 6). En general, el objetivo de estos estudios ha sido estimar el nivel de ARV que se alcanza en LCR y su relación con el nivel plasmático. Las principales limitaciones de estos estudios son: 1) Que en general incluyen un número reducido de casos. 2) Que usan distintas medidas para evaluar la actividad antiviral (concentraciones inhibitorias o efectivas 50 o 90). 3) Que la dosificación estudiada para algunos ARV está obsoleta. Y 4) que en muchos estudios se asumió erróneamente que los ARV en el LCR no se unían a proteínas.

*Abreviaturas. LA= Long Acting*

*\*En los casos en que ha habido más de dos estudios, se han seleccionado aquellos con mayor número de muestras, siendo los rangos el menor valor de ambos estudios y el mayor valor de ambos estudios.*

*\*\*En algunos estudios no estaba reflejado si la IC50 en plasma estaba ajustada o no a proteínas.  
# Todas las concentraciones de TAF estaban por debajo de la sensibilidad del ensayo*

1) *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:896-9. 2) *CROI* 2001. Abst. 614. 3) *Top HIV Med* 2008;16:94- 8. 4) *AIDS* 1998;12:1941-55. 5) *Clin Infect Dis* 2005;41:1787-93. 6) *AIDS* 2011;25:1437-9. 7) *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59:376-81. 8) *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2504-6. 9) *J Antimicrob Chemother* 2011;66:354-7. 10) *J Antimicrob Chemother* 2011;66:354-7. 11)

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) .

12) *PLoS One*. 2009;1;4<sup>9</sup>:e6877. 13) *Antimicrob Agents Chemothe*. 2010;54:5156-60. 14) *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:606-9. 15) *AIDS* 2012;26:890-3. 16) *AIDS* 2012 Jul 31;26<sup>12</sup>:1529-33. 17) *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25:457-61. 18) *AIDS* 2005;19:949-52. 19) *AIDS* 2009;23:83-7. 20) *Clin Infect Dis* 2019;ciz926. 21) *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:813-2. 22) *J Infect Dis* 2020;221<sup>9</sup>:1425-1428. 23) *J Antimicrob Chemother* 2020;75<sup>3</sup>:648-655.

En general, en la actualidad, todos los ARV tienen una penetrabilidad alta en LCR y las concentraciones que alcanzan son suficientemente elevadas como para suprimir la replicación de cepas de VIH salvajes. La única excepción sería Tenofovir, que en LCR alcanza niveles muy inferiores a los plasmáticos (<5%) que no superan la concentración inhibitoria (IC) 50 del VIH en un 23% de los pacientes<sup>306</sup>. El hallazgo en muestras cerebrales obtenidas de pacientes post- mortem de niveles muy elevados de Tenofovir en el tejido cerebral<sup>307</sup> ponen en cuestión que la penetrabilidad de Tenofovir en SNC sea baja y por tanto la capacidad de predecir la penetrabilidad en SNC de un ARV en base a sus concentraciones en LCR.

## Traslación clínica de la penetrabilidad de ARV en LCR

Con el objetivo de trasladar los resultados de los estudios de penetrabilidad de los ARV en LCR a la práctica clínica se ha desarrollado scores de penetración del TAR en LCR. El más relevante es



el *Central Nervous System penetration and effectiveness* (CPE) score desarrollado entre 2004 y 2008 en la cohorte CHARTER a partir de las características fisicoquímicas y farmacocinéticas de los distintos ARV. En 2008 fue publicada una primera aproximación que fue corregida en 2010<sup>308,309</sup>. Desde 2010 el CPE score no ha sido revisado. En un estudio publicado en 2019 otros autores han publicado una versión actualizada cuya utilidad no ha sido validada<sup>310</sup>.

El CPE score demostró predecir el riesgo de presentar replicación viral persistente en LCR<sup>311</sup> pero ha sido incapaz de demostrar en la propia cohorte CHARTER su utilidad para predecir los cuadros de escape viral en LCR, la presencia de deterioro cognitivo o el declinar cognitivo<sup>266,284,312</sup>. Tampoco ha demostrado su utilidad como herramienta que guíe la selección del TAR en pacientes con TNAV<sup>313</sup>. La utilidad del CPE score también ha sido evaluada fuera de CHARTER con resultados contradictorios<sup>310,314,317</sup>.

La falta de eficacia del CPE score en muchos estudios se ha sugerido que podría deberse a la buena penetrabilidad que tienen todos los ARV actuales o a factores diferentes al control de la replicación viral como puede ser la neurotoxicidad del TAR<sup>318</sup>.

### Recomendaciones:

- El inicio precoz del TAR y el control de comorbilidades que puedan favorecer negativamente sobre el funcionamiento neurocognitivo son las medidas más efectivas para prevenir el desarrollo de TNAV (**A-I**).
- En pacientes sin síntomas neurocognitivos, la penetrabilidad en LCR no debe ser uno de los criterios que guíen la elección del TAR (**A-II**).
- En pacientes con sospecha de encefalitis VIH, de una enfermedad oportunista del SNC o con escape viral en LCR se recomienda iniciar un TAR que incluya fármacos activos y con alta penetrabilidad en LCR (**A-II**).
- Los pacientes, diagnosticados de TNAV y tratados con fármacos ARV con baja penetrabilidad en LCR, podría beneficiarse del cambio a una pauta de TAR con mayor penetrabilidad en LCR, siempre que el perfil de tolerabilidad del nuevo TAR sea similar o mejor al del previo (**C-I**).
- La interrupción del tratamiento antirretroviral está desaconsejada también a nivel de protección del SNC y, por tanto, se debería promover una correcta adherencia a la terapia antiviral (**B-III**).

#### 5.6.1.2. Tratamiento coadyuvantes

---

La falta de una eficacia del TAR en el tratamiento de los TNAV ha favorecido el estudio de estrategias terapéuticas adyuvantes con moléculas con propiedades neuroprotectoras in vitro. En general, la mayoría de estos estudios fueron estudios piloto de corta duración, sin potencia para demostrar el beneficio de la molécula evaluada. Por ello sus resultados deben ser interpretados con cautela.

#### Rivastigmina

La Rivastigmina, un inhibidor de la colinesterasa utilizado como tratamiento sintomático en la enfermedad de Alzheimer (EA), fue evaluada en 27 personas con VIH y deterioro cognitivo,

durante entre 20-48 semanas, en dos ensayos clínicos piloto. En ambos, no se observaron beneficios a nivel cognitivo relevantes y sí un porcentaje elevado de efectos adversos y discontinuaciones relacionadas con el fármaco<sup>319,320</sup>.

### **Minociclina**

La Minociclina, por su capacidad para reducir los niveles de óxido nítrico a nivel cerebral, fue evaluada en un ensayo clínico randomizado y doble ciego a 24 semanas en 107 participantes. El uso de minociclina fue seguro, pero no demostró ningún beneficio a nivel cognitivo<sup>321</sup>.

### **Memantina**

La Memantina, por su capacidad protectora frente a la excitotoxicidad de la glicoproteína 120, fue evaluada en dos ensayos clínicos, también con resultados negativos a nivel cognitivo<sup>322,323</sup>.

### **Selegilina**

La Selegilina, por su capacidad de reducir la oxidación de radicales libres a nivel cerebral, fue evaluada por vía transdérmica en el ACTG 5090. En este ensayo clínico, ciego a 24 semanas y abierto de semana 24 a 48, el uso de selegilina fue seguro, pero no demostró ningún beneficio a nivel cognitivo<sup>324,325</sup>.

### **Litio**

El Litio, por su capacidad protectora frente a la excitotoxicidad de la glicoproteína 120, ha sido evaluado en tres ensayos clínicos con resultados a nivel cognitivo contradictorios<sup>320,326,327</sup>.

### **Ácido valproico**

El ácido valproico, por su capacidad neuroprotectora in vitro frente al VIH, fue evaluado, sin demostrar beneficios a nivel cognitivo, en 22 pacientes en un ensayo clínico doble ciego piloto de 10 semanas<sup>328</sup>.

### **Eritropoyetina**

La Eritropoyetina ha demostrado capacidad neuroprotectora in vitro<sup>329</sup> y en modelos animales<sup>330</sup> frente a la excitotoxicidad producida por las proteínas de la envuelta del VIH.

### **Lexipafant**

El Lexipafant, por su efecto como inhibidor del factor activador de las plaquetas (marcador de inflamación asociado al daño neuronal), demostró que podría tener efecto beneficio a nivel cognitivo en un pequeño (n=13) ensayo clínico piloto doble ciego<sup>331</sup>.

### **CPI-1189**

El CPI-1189, por su efecto antioxidante neuroprotector in vitro, fue evaluado, sin demostrar beneficios a nivel cognitivo frente a placebo, en 64 individuos VIH en un ensayo clínico de 10 semanas<sup>332</sup>.

### **Nimodipino**

El Nimodipino, por su capacidad como antagonista voltaje-dependiente de los canales de calcio, fue evaluado, sin demostrar beneficios a nivel cognitivo frente a placebo, en 41 pacientes con deterioro cognitivo moderado-severo en un ensayo clínico de 16 semanas<sup>333</sup>.

### **Estatinas**

El papel de las estatinas, por su capacidad in vitro de modular la respuesta inmune y reducir la replicación del VIH, han sido evaluado en dos estudios, sin demostrar beneficios a nivel cognitivo o de reducción de la carga viral en LCR<sup>302,334</sup>.

### **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs)**

El papel de los ISRSs, por su capacidad in vitro inhibitoria de la replicación del VIH, ha sido evaluado en un estudio de cohortes en 658 pacientes. Este estudio demostró niveles más bajos de carga viral en LCR y un mejor rendimiento cognitivo en los pacientes tratados con ISRS<sup>334</sup>.

### **Péptido T**

El péptido T (D-ala-péptido T-amida), por su papel protector frente a la excitotoxicidad de la glicoproteína 120, fue evaluado frente a placebo en 143 pacientes en un ensayo clínico doble ciego de 6 meses. Los resultados del estudio solo demostraron un potencial beneficio en el subgrupo de pacientes con un mayor grado de deterioro cognitivo y/o mejor situación inmunológica basal<sup>335</sup>.

### **Recomendaciones:**

- En pacientes diagnosticados de TNAV no se recomienda el uso de ninguna medida farmacológica adyuvante al TAR (A-I).

## **5.6.2. Intervenciones no farmacológicas**

---

Los estudios indican que nuestro cerebro y funciones cognitivas pueden ser influidos por factores modificables a través de mecanismos de neuroplasticidad sobre los que podemos intervenir con el objetivo de prevenir o tratar los TNAV<sup>336</sup>. Dentro de estas intervenciones, que denominamos no farmacológicas, tenemos la prevención de las comorbilidades, la mejora del estilo de vida y la rehabilitación neurocognitiva (Tabla 7). De forma general, el manejo de estos factores no difiere de forma sustancial entre los pacientes VIH y la población general.

### **5.6.2.1. Prevención de las comorbilidades**

---

Como ya se comentó en el punto 5.3, el virus no es la única condición capaz de favorecer el deterioro cognitivo de los pacientes infectados por VIH<sup>337</sup>. Como veremos a continuación, actuar sobre aquellas de estas condiciones que son modificables podría prevenir el declinar de la función cognitiva en los pacientes con TNAV:

#### **Prevención cardiovascular**

La hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus tipo 2 (DM) y la dislipemia (DL) son comorbilidades muy prevalentes en el VIH, asociadas con un aumento del riesgo de enfermedad

microvascular cerebral y deterioro neurocognitivo. Por ejemplo, en pacientes VIH de edad avanzada, se ha identificado relación directa entre un mayor riesgo cardiovascular, estimado por ASCVD y Framingham, y una peor evolución cognitiva tras 4 años de seguimiento<sup>338</sup>.

Respecto a la HTA, el control de la tensión arterial con hipotensores en pacientes hipertensos con<sup>278</sup> y sin<sup>338</sup> VIH se ha asociado con menores tasas de demencia y, en población general, con menos riesgo de desarrollo de declinar cognitivo<sup>339</sup>, pero solo en pacientes sin enfermedad cerebrovascular previa<sup>340</sup>. Para la DM, aunque no hay evidencia de que el control glucémico prevenga el deterioro cognitivo, sabemos que la hiperglucemia se ha asociado con un efecto deletéreo sobre el funcionamiento cognitivo, tanto en población general<sup>341</sup> como en VIH<sup>342</sup>. Finalmente, la DL se ha asociado tanto en población general<sup>343</sup> como VIH<sup>344</sup> con un riesgo aumentado de deterioro neurocognitivo. Como ya se ha comentado las estatinas podrían tener un papel tanto en el control de la DL como en la prevención de los TNAV<sup>345</sup>.

### **Curación de la hepatitis C**

En población general, la curación de la hepatitis C se ha asociado con mejorías a nivel del funcionamiento cognitivo y del metabolismo cerebral<sup>346</sup>. En VIH, no disponemos de datos sobre el efecto neurocognitivo de curar la hepatitis C. Aunque la evidencia del papel de la hepatitis C sobre la función cognitiva es controvertida<sup>347</sup> sería de esperar que los efectos a nivel cognitivo de curar la hepatitis C fueran similares a los evidenciados en población general.

### **Trastornos mentales**

En general, tanto los trastornos mentales como los fármacos utilizados para su tratamiento se han relacionado con tasas elevadas de deterioro neurocognitivo.

Por ejemplo, para la depresión, existe una clara asociación entre esta entidad y la presencia de diversas alteraciones cognitivas (velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas, aprendizaje-memoria y motricidad)<sup>348</sup>. Aunque no está claro el efecto cognitivo a largo plazo que tiene el control de la depresión, a corto plazo sabemos que la depresión va a disminuir el rendimiento cognitivo por lo que se recomienda su tratamiento antes de evaluar a un paciente de un TNAV.

### **Miscelánea**

Existen otras comorbilidades en las que se ha señalado una posible asociación con los TNAV<sup>337</sup>; dadas su menor prevalencia o el menor grado de evidencia solo las reseñamos: insuficiencia renal crónica, déficit de vitamina B12; déficit de vitamina D, deficiencia de testosterona, disfunción tiroidea subclínica, estrógenos, hipotiroidismo subclínico, síndrome metabólico, obesidad.

---

#### **5.6.2.2. Intervenciones sobre los factores asociados al estilo de vida**

---

Existe una evidencia creciente de que nuestro estilo de vida contribuye a la capacidad del cerebro para afrontar las enfermedades y reaccionar a los desafíos<sup>349</sup>. Diversos estudios, la mayoría realizados en población general, han demostrado que la modificación de los principales

factores asociados al estilo de vida puede producir beneficios a nivel del funcionamiento cognitivo.

### **Dieta**

Aunque no existe evidencia específica en población VIH, la llamada dieta mediterránea podría tener un efecto protector frente a los TNAV<sup>350</sup>. Un estudio ha observado una reducción del riesgo de deterioro cognitivo leve del 28% tras 4,5 años de seguimiento en pacientes que seguían una dieta mediterránea<sup>351</sup>. Respecto a los ácidos grasos omega-3, la última revisión Cochrane de 2016 sobre su valor en la prevención de la demencia no encontró pruebas suficientes para recomendar su uso<sup>352</sup>.

### **Actividad física**

En población general, el ejercicio físico regular se ha relacionado con menores tasas de deterioro neurocognitivo leve<sup>353</sup>. En VIH, aunque no se dispone de estudios longitudinales que hayan evaluado el efecto cognitivo de la actividad física, la evidencia sugiere que el ejercicio regular mejora la salud general del cerebro<sup>354</sup>.

### **Actividades de ocio**

En población general, las actividades de ocio (leer, dibujar, jugar al ajedrez o a las cartas, visitar un museo, tocar música, jardinería, cocinar o realizar actividades sociales, etc...) a lo largo de la vida y especialmente durante la mediana edad y la vejez podrían ser beneficiosas para prevenir la demencia<sup>355</sup>. Sin embargo, con la evidencia actual, que no incluye estudios específicos para VIH, no podemos establecer una relación causal directa entre ocio y función cognitiva<sup>356</sup>.

### **Reducción del estrés**

El estrés causa una serie de adaptaciones neuronales y endocrinas complejas que puede comprometer la supervivencia neuronal y disminuir la capacidad plástica del cerebro. En general, los pacientes infectados por VIH suelen tener un mayor estrés psicológico, menor calidad de vida y mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos<sup>357</sup>. Aunque son numerosos los programas de reducción del estrés en pacientes VIH publicados con resultados positivos a nivel de cambios a nivel emocional y calidad de vida<sup>358</sup>, ninguno ha analizado la repercusión de estas intervenciones sobre el funcionamiento cognitivo.

### **Tabaquismo**

El consumo de tabaco parece asociarse en población general con aumento de riesgo de demencia<sup>359,360</sup>. En VIH, disponemos de un estudio comparativo en el que los fumadores VIH (n=103) tuvieron peores resultados a nivel de la memoria de trabajo y de la velocidad de procesamiento<sup>94</sup>. En cuanto a actuaciones, ningún estudio longitudinal ha valorado los efectos del abandono tabáquico sobre la cognición.

### **Consumo de alcohol**

La evidencia disponible respecto al efecto del consumo de alcohol sobre la función cognitiva no es concluyente, pero sugiere que un consumo bajo – moderado (<12g de alcohol) podría

tener un efecto protector sobre el rendimiento cognitivo, mientras que para consumos mayores el efecto sería negativo<sup>361</sup>. En VIH, los pacientes con dependencia al alcohol tienen mayores tasas de TNAV<sup>362</sup>.

### Uso de sustancias tóxicas

Respecto al consumo de sustancias, la evidencia es contradictoria<sup>363,364</sup> y su efecto a nivel cognitivo va a depender del grado de consumo y del efecto neurotóxico directo e indirecto de cada sustancia (consultar punto 4.4). Con independencia de ello, se ha objetivado que el aumento de los niveles de dopamina que producen sustancias como la cocaína, la heroína o la metanfetamina produce una desregulación inmune de los monocitos y de la microglia que podría favorecer el desarrollo de los TNAV<sup>365</sup>.

#### 5.6.2.3. Rehabilitación cognitiva

La neurorehabilitación se define como el proceso que se ocupa de la mejorar los déficits cognitivos, emocionales, psicosociales y conductuales causados por un daño en el cerebro<sup>366</sup>. Los objetivos de estas estrategias son minimizar el impacto del deterioro cognitivo, optimizar las capacidades residuales, compensar la incapacidad ya instalada y promover un envejecimiento saludable preservando la dignidad del paciente.

Los programas de neurorehabilitación cognitiva han demostrado ser útiles en varias patologías que cursan con deterioro neurocognitivo como el daño cerebral adquirido<sup>367</sup> o la esquizofrenia<sup>368</sup>. Igualmente, estas técnicas han sido aplicadas con resultados menos claros, aunque alentadores, en la EA, en otras demencias<sup>369</sup> y más recientemente en gente mayor sana y con deterioro cognitivo leve<sup>370</sup>.

En el campo del VIH se han publicado muy pocos estudios que evalúen la eficacia de diferentes técnicas de intervención cognitiva<sup>371,372</sup>. Todos estos trabajos aplican técnicas de entrenamiento cognitivo y muestran efectos positivos, aunque varían mucho en su metodología y la muestra (**Tabla 8**).

Aunque la evidencia sobre su utilidad es aún limitada diversos grupos de expertos abogan por el uso de estrategias de neurorehabilitación cognitiva tanto en el campo de la EA<sup>373</sup> como del VIH<sup>374</sup> con el objetivo de intentar mejorar la cognición del individuo, su funcionalidad y su entorno.

#### Recomendaciones:

- En el tratamiento de los TNAV:

Se recomienda el manejo de todas las comorbilidades, susceptibles de ser modificadas, que puedan afectar la función cognitiva del individuo (**A-II**). Se recomiendan las intervenciones encaminadas a favorecer hábitos de vida saludable como el ejercicio físico, la dieta mediterránea y el abandono de tóxicos (**A-II**). Otras medidas que podrían ser eficaces son favorecer las actividades de ocio y las estrategias de reducción del estrés (**B-III**). Podrían ser de utilidad los programas de rehabilitación y estimulación cognitiva (**B-II**).

## 5.8. ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LOS TNAV (Tabla 9)

### Tablas:

**Tabla 1.** Prevalencia de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH

AUTORES (REVISTA)	AÑO	N	DISEÑO/ POBLACIÓN	PREVALENCIA	EVALUACIÓN/ DEFINICIÓN	OBSERVACIONES
Cysique et al ( <i>Journal of Neurovirology</i> )	2004	90	Estudio de cohortes (análisis transversal), cohorte en HAART	38%	14 medidas, 10 dominios ≤ -2 DE, ≤ 2 dominios	- Muestra pequeña - Estudio > 15 años
Tozzi et al ( <i>Journal of Neurovirology</i> )	2005	432	Estudio de cohortes (análisis transversal), cohorte pre- y post-HAART	55%	17 medidas, 6 dominios ≤ -1 DE, ≤ 2 dominios	- Cohorte urbana - Estudio > 15 años
Robertson et al ( <i>AIDS</i> )	2007	1.160	Estudio de cohortes (análisis longitudinal), ACTG en HAART	39%	3 medidas, 3 dominios ≤ -1 DE, ≤ 1 dominio	- Análisis longitudinal - Bateria breve
Heaton et al ( <i>Neurology</i> )	2010	1.555	Estudio de cohortes (análisis transversal), cohorte en TARV	52%	15 medidas, 7 dominios ≤ -1 DE, ≤ 2 dominios	- Muestra amplia - Bateria extensa
Simioni et al ( <i>AIDS</i> )	2010	100	Estudio de cohortes (análisis transversal), cohorte en TARV (avirémicos)	69%	10 medidas, 8 dominios ≤ -1 DE, ≤ 2 dominios	- Muestra pequeña - Prevalencia estimada
Winston et al ( <i>PLOS ONE</i> )	2013	557	Estudio de cohortes (análisis transversal), ensayo clínico en TARV	31%	5 medidas, 5 dominios ≤ -1 DE, ≤ 2 dominios	- Rigor datos normativos - Bateria breve
Heaton et al ( <i>Clinical Infectious Diseases</i> )	2015	436	Estudio de cohortes (análisis longitudinal), cohorte en TARV	46%	15 medidas, 7 dominios ≤ -1 DE, ≤ 2 dominios	- Análisis longitudinal - Bateria extensa

Abreviaturas: ACTG, AIDS Clinical Trial Group; DE, Desviación Estándar; HAART, Highly Active Antiretroviral Therapy; TAR, Tratamiento Antirretroviral.



**Tabla 2.** Categorías clínicas de los TNAV

<b>ALTERACIÓN COGNITIVA ASINTOMÁTICA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alteración de <math>\geq 2</math> dominios neurocognitivos* con <math>\geq 1</math> SD debajo de la media**</li> <li>■ La alteración cognitiva no interfiere con las actividades de la vida diaria, incluidas en el trabajo, tareas del hogar y actividades sociales evaluadas a través del propio sujeto o de medidas objetivas estandarizadas</li> <li>■ El deterioro cognitivo está presente desde hace al menos un mes</li> <li>■ No cumple criterios para diagnosticar demencia o delirio asociados al VIH</li> <li>■ No se evidencia otra causa preexistente para la alteración, incluida enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas</li> </ul>
<b>TRASTORNO COGNITIVO LEVE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mismos criterios clasificatorios que las alteraciones cognitivas asintomáticas, pero con leve-moderada interferencia con las actividades de la vida diaria: incluidas en el trabajo, tareas del hogar y actividades sociales evaluadas a través del propio sujeto o de medidas objetivas estandarizadas</li> </ul>
<b>DEMENCIA VIH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Existe un marcado empeoramiento adquirido en el funcionamiento cognitivo con alteración en <math>\geq 2</math> dominios neurocognitivos* con <math>\geq 2</math> SD debajo de la media**.</li> <li>■ Marcada interferencia con las actividades de la vida diaria incluidas en el trabajo, tareas del hogar y actividades sociales evaluadas a través del propio sujeto o de medidas objetivas estandarizadas</li> <li>■ El empeoramiento cognitivo está presente desde hace al menos un mes</li> <li>■ No cumple criterios para diagnosticar delirio</li> <li>■ No existe otra causa que lo justifique</li> </ul>



**Tabla 3.** Instrumentos de cribado de los TNAV comunes en VIH

Escala	Referencia	Duración	Propiedades estadísticas en estudio original	Propiedades estadísticas en población española	Ventajas	Limitaciones
<b>HNRC Screen</b>	<i>Carey et al, Clin Neuropsychol, 2004</i>	5-10 min	S: 78% E: 85%	S: 47% E: 91%	- Elevada precisión en estudio original - 2 medidas	- Uso instrumental - Baja sensibilidad en población española
<b>BNC Screen</b>	<i>Ellis et al, J Neurovirol, 2005</i>	5-10 min	S: 65% E: 72%	S: 66% E: 85%	- Uso en papel - Diversos estudios en VIH	- Baja sensibilidad (65%) - Coste económico (copyright)
<b>CogState</b>	<i>Cysique et al, J Int Neuropsych Soc, 2006</i>	10-15 min	S: 81% E: 70%	-	- 4 dominios evaluados - Medida cuantitativa	- Uso instrumental - Coste económico (copyright)
<b>MoCA</b>	<i>Overton et al, J Neurovirol, 2013</i>	5-10 min	S: 90% E: 42%	-	- Uso en papel - Medida cuantitativa	- No diseñado para VIH - Baja especificidad (42%)
<b>NEU Screen</b>	<i>Muñoz-Moreno et al, JAIDS, 2013</i>	5-10 min	S: 74% E: 81%	S: 74% E: 81%	- Uso en papel - Datos en población española	- Limitado a población española - No medida cuantitativa

BNC, Brief Neurocognitive; HNRC, E, Especificidad; HIV Neurobehavioral Research Center; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; NEU, Neurocognitive; S, Sensibilidad.

**Tabla 4.** Batería neuropsicológica tipo para el diagnóstico de los TNAV en población española.

DOMINIO COGNITIVO	PRUEBA	REFERENCIA DE LOS BAREMOS A UTILIZAR
Atención / memoria de trabajo	WAIS-IV Dígitos directos WAIS-IV Dígitos inversos	Wechsler, D. (2012). WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual de aplicación y corrección. Madrid: NCS Pearson, Inc. Ed. Original, 2008.
Velocidad de procesamiento	TMT A	<b>18 a 49 años:</b> Neurología 2012;27(6):319-29. <b>50-90 años:</b> Arch Clin Neuropsychol 2009;24(4):321-41
	SDMT	
Memoria	TAVEC CVLT	Benedet, MJ y Alejandro MA. Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC). Manual de aplicación y corrección Madrid. TEA- Edición original.  Delis DC, Kaplan E, Kramer JH, Ober BA. California Verbal Learning Test. Second Edition (CVLT-II). San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2000
Funciones ejecutivas	TMT B (o color trails test)*	<b>18 a 49 años:</b> Neurología 2012;27(6):319-29. <b>50-90 años:</b> Arch Clin Neuropsychol 2009; 24(4):321-41
	Torre de Londres	<b>18 a 49 años:</b> Neurología 2013;28(2):73-80. <b>50 a 90 años:</b> Arch Clin Neuropsychol 2009;24(4):413-29.
Fluidez verbal	PMR	<b>18 a 49 años:</b> Neurología 2013;28(1):33- 40. <b>50 a 90 años:</b> Arch Clin Neuropsychol 2009;24(4):395-411.
	Animales	
Habilidades motoras	GP mano dominante GP mano no dominante	Grooved Pegboard Test. User instructions. Lafayette: Lafayette Instrument Company, 2002

Abreviaturas: WAIS-IV - Wechsler adult intelligence scale IV. TMT - trail making test. SDMT – symbol digit modalities test. TAVEC – test de aprendizaje verbal España-complutense. CVLT – California verbal learning test. PMR – Variante de la prueba de COWAT (controlled oral word association) con las letras P, M y R en lugar de F, A y S. GP - grooved pegboard. \* El color trails test sería la alternativa al TMT B en pacientes que no manejen el alfabeto.

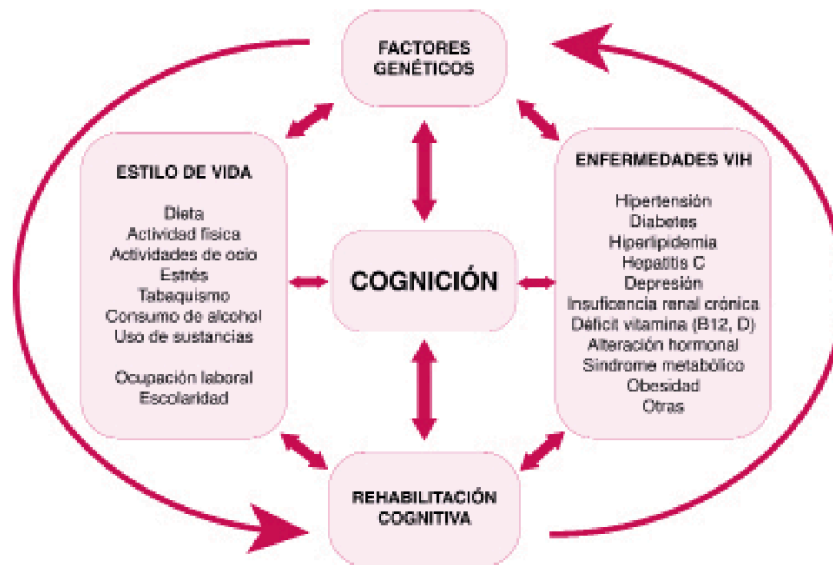
**Tabla 5.** Comorbilidades confusoras que no permitirían establecer en un paciente con deterioro cognitivo un diagnóstico de TNAV

- 
- Evidencia de una ejecución subóptima, intoxicación o abstinencia durante la realización de la evaluación neuropsicológica.
  - Trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos.
  - Traumatismo craneoencefálico (leve o severo) con secuelas funcionales que imposibiliten al paciente volver a trabajar o estudiar con normalidad.
  - Retraso mental o retraso educativo severo.
  - Trastorno por uso de sustancias con un impacto significativo en el funcionamiento diario del paciente.
  - Enfermedad oportunista del sistema nervioso central aguda: Meningitis, encefalitis, tumores, abscesos.
  - Enfermedades neurológicas activas: Esclerosis múltiple progresiva, epilepsia, accidente cerebrovascular agudo (ACVA), demencia de otras etiologías.
  - Enfermedades sistémicas agudas definitorias de SIDA o no definitorias que cursen con un síndrome constitucional o con malnutrición (déficit de tiamina o vitamina B12).
  - Hepatopatía por virus C severa (Child-Pugh B o C).
-

**Tabla 6.** Características PK/PD de los fármacos antirretrovirales

FÁRMACO	% UNIÓN A PROTEÍNAS	RATIO LCR/ PLASMA	MEDIANA NIVELES EN LCR (NG/ML)	IC50 / EC50 EN PLASMA (NG/ ML)**
AZT <sup>1,2</sup>	34-38	0,3-1,35	38(18-66)	IC50: 2,67-130
3TC <sup>1,4,5</sup>	<16-36	0,23	46(36-87)	IC50: 0,68-20,61
FTC <sup>6</sup>	<4	0,26	68-109(2,5-386)	IC50: 70
TDF <sup>6,7</sup>	0,7-7,2	0,057	5,5-6(2,7-11,1)	IC50: 11,5
TAF <sup>20</sup>	#	#	#	IC50: 11,5
ABC <sup>1,8</sup>	49	0,36	128(37-384)	IC50: 70
NVP <sup>1,2,3</sup>	60	0,28-0,45	932(219-1837)	IC50: 6,11-16,75
EFV <sup>9</sup>	99,5-99,7	0,005	13,9(4,1-21,2)	IC50: 0,51
ETR <sup>10</sup>	99,9	0,01	7,24(3,59-17,9)	IC50: 0,3-2,4
RPV vo <sup>11</sup>	99,7	0,014	0,8 (0,7-1)	EC50: 0,27
RGV <sup>12,13</sup>	83	0,058	14,5-18,4(<2-126)	IC50: 3,2
MVC <sup>14,15</sup>	76	0,022	2,58-3(1,5-7,2)	IC50: 0,26
DRV/r QD <sup>16</sup>	76	0,0032	10,7(6,7-23)	IC50: 2,75
DRV/r BID <sup>16,17</sup>	95	0,009	38,2(30,2-52,3)	IC50: 2,75
LPV/r BID <sup>18</sup>	99	0,0023	17(12,1-22,7)	IC50: 1,9
ATZ/r <sup>19</sup>	0,86	0,009	10,3(<5-21,1)	IC50: 1,01-11
EVG/c <sup>20</sup>	98-99	0,003	5,90 (4,44-6,60)	IC50: 0,76
DTG <sup>21</sup>	98,8	0,005	13,2 (3,7-18,3)	IC50 3,1 / EC50: 0,2
BIC <sup>22</sup>	99	0.003	6,9 (4,8-10,9)	IC50 3,5 / EC50: 1,1
CAB LA <sup>23</sup>	>99	Q8W=0,030 Q4W=0,034	Q8w= 0,0106 Q4w= 0,0127	EC50: 0,10
RPV LA <sup>23</sup>	>99	Q8w= 0,107 Q4w= 0,132	Q8w= 1,84 Q4w= 1,67	EC50: 0,27

**Tabla 7.** Enfermedades, intervenciones psicológicas y hábitos saludables que tienen efecto sobre la cognición.

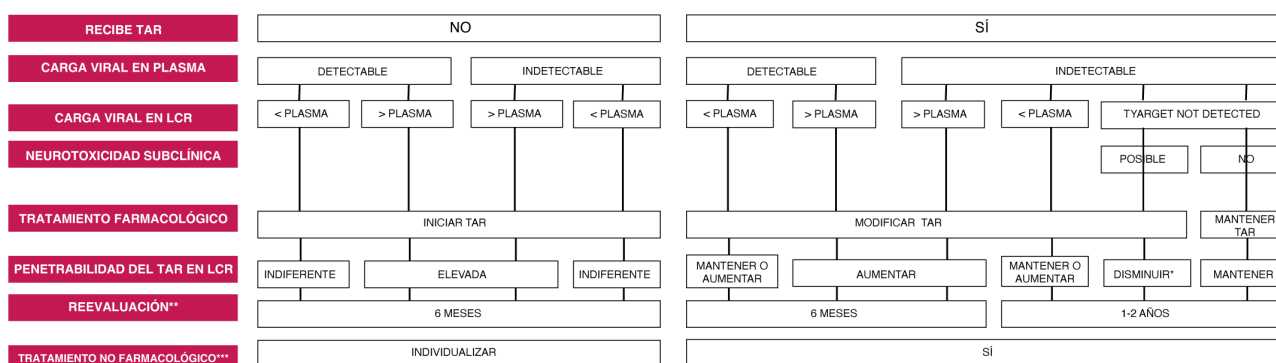


Valorar la retirada de fármacos que a sus concentraciones terapéuticas se hayan asociado con neurotoxicidad (clínica o in vitro). \*\* Se recomienda que se incluya una reevaluación neuropsicológica del estatus cognitivo y médica de las comorbilidades. \*\*\* De aplicación universal: Control de comorbilidades neurocognitivas asociadas e intervenciones en mejorar del estilo de vida. Opcional: Programas de neurorehabilitación, individuales o grupales, o de estimulación neurocognitiva online.

**Tabla 8.** Principales estudios de intervención cognitiva en VIH

AUTOR	TIPO DE PROGRAMA	TIPO DE ESTUDIO	NÚMERO DE SUJETOS	RESULTADO
<b>Becker<sup>1</sup></b>	Informatizado (SmartBrain®)	Aleatorizado (24 semanas)	N = 60 (mixto) Con: 14 (9 VIH+) Exp: 46 (21 VIH+)	Mayor mejoría cognitiva en el grupo experimental
<b>Vance<sup>2</sup></b>	Informatizado (Posit Sci)	Aleatorizado (5-6 semanas)	N = 46 (VIH+) Con: 22 Exp: 24	Mejoría en cognitiva (VP) y funcional en el grupo Exp.
<b>Livelli<sup>3</sup></b>	Mixto (36 sesiones)	Aleatorizado (4 meses)	N = 32 (VIH+) Con: 16 (8 TNAV) Exp: 16 (8 TNAV)	Mejoría en 5/6 dominios cognitivos
<b>Cody<sup>4</sup></b>	Informatizado (Posit Sci)	No aleatorizado	N = 20 (VIH+)	Mejoría cognitiva (VP) pre-post
<b>Chang<sup>5</sup></b>	Informatizado (CWMT)	Aleatorizado (5-8 semanas)	N = 173 (mixto) Con: 56 (30 VIH+) Exp: 117 (53 VIH+)	Mejoría a nivel de la MT en el grupo Exp.
<b>Vance<sup>6</sup></b>	Informatizado (Posit Sci)	Aleatorizado (2 años)	N = 264 (TNAV) Con: 88 Exp: 166	Estudio aún activo
<b>Frain<sup>7</sup></b>	Informatizado (Brain HQ)	Aleatorizado (16 semanas)	N = 22 (TNAV) Con: 12 Exp: 10	Mayor mejoría cognitiva en el grupo experimental (MoCA)
<b>Towe<sup>8</sup></b>	Informatizado (PSScogRehab)	Aleatorizado (10 semanas)	N = 21 (VIH+) Con: 10 (DC - MT) Exp: 11 (DC - MT)	Mejoría a nivel de la memoria de trabajo solo en el grupo Exp.
<b>Vance<sup>9</sup></b>	Informatizado (Posit Sci)	Aleatorizado (20 horas)	N = 146 (TNAV) Con: 73 Exp: 73	Estudio aún activo

Abreviaturas: Con: Grupo control, Exp: Grupo experimental, VP: Velocidad de procesamiento. MT: Memoria de trabajo. DC: Deterioro cognitivo. TNAV: Trastornos neurocognitivos asociados al VIH. CWMT: Cogmed Working Memory Training. 1) Disability and Rehabilitation 2012;34(21):1848–1852. 2) J Assoc Nurses AIDS Care 2012;23(6):500–510. 3) Front Behav Neurosci 2015;9:306. 4) J Neurosci Nurs 2015;47(4):247-54. 5) Ann Neurol 2017;81(1):17-34. 6) JMIR Res Protoc 2017 ;6(4):e68. 7) Ther Adv Infect Dis 2018;5(1):19- 28. 8) J Assoc Nurses AIDS Care 2017;28(4):633-643. 9) Res Nurs Health 2018;41(1):11-18. En los estudios más recientes, está primando la estimulación cognitiva de funciones típicamente afectadas por el VIH. Cabe señalar que, aunque los primeros estudios muestren que podría ser una herramienta útil en personas VIH, se necesitan más trabajos para confirmar su eficacia en esta población y conocer qué programas serían los más adecuados.

**Tabla 9. ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LOS TNAV**

Valorar la retirada de fármacos que a sus concentraciones terapéuticas se hayan asociado con neurotoxicidad (clínica o in vitro). \*\* Se recomienda que se incluya una reevaluación neuropsicológica del estatus cognitivo y médica de las comorbilidades. \*\*\* De aplicación universal: Control de comorbilidades neurocognitivas asociadas e intervenciones en mejorar del estilo de vida. Opcional: Programas de neurorehabilitación, individuales o grupales, o de estimulación neurocognitiva online.

## Bibliografía:

- Cantú Guzmán R, Álvarez Bermúdez J, Torres López E, Martínez Sulvarán O. Impacto psicosocial asociado al diagnóstico de infección por vih/SIDA: apartados cualitativos de medición. *Revista Electrónica Medicina, Salud y Published online* 2012.
- Flowers P, Davis MM, Larkin M, Church S, Marriott C. Understanding the impact of HIV diagnosis amongst gay men in Scotland: An interpretative phenomenological *Psychology & Health*. 2011;26(10):1378-1391. doi:10.1080/08870446.2010.551213
- Zeligman M, Wood AW. Conceptualizing an HIV Diagnosis Through a Model of Grief and *Adultspan Journal*. 2017;16(1):18-30. doi:10.1002/adsp.12031
- Richard Lazarus MVMSF. *Estrés y Procesos Cognitivos*. (Martinez Roca, ed.); 1986.
- Milena Gaviria A, Quiceno JM, Vinaccia S, Martínez LA, Otalvaro Estrategias de afrontamiento y ansiedad-depresión en pacientes diagnosticados con VIH/SIDA. *Terapia Psicológica*. 2009;27(1):5-13. doi:10.4067/s0718-48082009000100001
- Carrobes JA, Remor E, Rodríguez-Alzamora Afrontamiento, apoyo social percibido y distrés emocional en pacientes con infección por VIH. [Relationship of coping and perceived social support to emotional distress in people living with HIV.]. *Psicothema*. 2003;15(3):420-426.
- Chida Y, Vedhara Adverse psychosocial factors predict poorer prognosis in HIV disease: A meta-analytic review of prospective investigations. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2009;23(4):434-445. doi:10.1016/j.bbi.2009.01.013
- Ironson GH, O'Cleirigh C, Weiss A, Schneiderman N, Costa PT. Personality and HIV Disease Progression: Role of NEO-PI-R Openness, Extraversion, and Profiles of *Psychosomatic Medicine*. 2008;70(2):245-253. doi:10.1097/PSY.0b013e31816422fc
- Lee RS, Kochman A, Sikkema Internalized Stigma Among People Living with HIV-AIDS. *AIDS*
- Guevara-Sotelo Y, Hoyos-Hernández Vivir con VIH: experiencias de estigma sentido en
- Chan RCH, Mak WWS. Cognitive, Regulatory, and Interpersonal Mechanisms of HIV Stigma on the Mental and Social Health of Men Who Have Sex With Men Living With HIV. *American Journal of Men's* 2019;13(5):155798831987377. doi:10.1177/1557988319873778
- Travaglini LE, Himelhoch SS, Fang LJ. HIV Stigma and Its Relation to Mental, Physical and Social Health Among Black Women Living with HIV/AIDS. *AIDS and Behavior*. 2018;22(12):3783-3794. doi:10.1007/s10461-018-2037-1
- Atkinson JS, Nilsson Schönnesson L, Williams ML, Timpson Associations among correlates of schedule adherence to antiretroviral therapy (ART): A path analysis of a sample of crack cocaine using sexually active African-Americans with HIV infection. *AIDS Care*. 2008;20(2):253-262. doi:10.1080/09540120701506788
- Johnson CJ, Heckman TG, Hansen NB, Kochman A, Sikkema KJ. Adherence to antiretroviral medication in older adults living with HIV/AIDS: a comparison of alternative models. *AIDS Care*. 2009;21(5):541-551. doi:10.1080/09540120802385611
- Santoro Pablo CF. Tipos de problemas de adherencia entre las personas con VIH y tendencias emergentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR). *Revista Multidisciplinaria del* 2013;1(1):41-58.
- Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Atención Primaria*. 2009;41(6):342-348. doi:10.1016/j. 2008.09.031



17. Owe-Larsson M, Säll L, Salamon E, Allgulander HIV infection and psychiatric illness. *African*
18. Dyer JG and Reducing HIV risk among people with serious mental illness. *J*
19. Parhami I, Fong TW, Siani A, Carlotti C, Khanlou H. Documentation of Psychiatric Disorders and Related Factors in a Large Sample Population of HIV-Positive Patients in California. *AIDS* and 2013;17(8):2792-2801. doi:10.1007/s10461-012-0386-8
20. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, et al. Psychiatric Disorders and Drug Use Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(8):721. doi:10.1001/archpsyc.58.8.721
21. Lopes M, Olfson M, Rabkin J, et Gender, HIV Status, and Psychiatric Disorders. *The Journal of*
22. Brandt The mental health of people living with HIV/AIDS in Africa: A systematic review. *African*
23. Burnam MA, Bing EG, Morton SC, et Use of mental health and substance abuse treatment services among adults with HIV in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(8):729-736. doi:10.1001/archpsyc.58.8.729
24. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(6):617. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617
25. Schadé A, van Grootheest G, Smit JH. HIV-infected mental health patients: Characteristics and comparison with HIV-infected patients from the general population and non-infected mental health *BMC Psychiatry*. 2013;13. doi:10.1186/1471-244X-13-35
26. Gallego L, Barreiro P, Lopez-Ibor Diagnosis and Clinical Features of Major Neuropsychiatric
27. Pence BW, O'Donnell JK, Gaynes Falling through the cracks. *AIDS*. 2012;26(5):656-658.
28. Beer L, Tie Y, Padilla M, Shouse Generalized anxiety disorder symptoms among persons with diagnosed HIV in the United States. *AIDS*. 2019;33(11):1781-1787. doi:10.1097/QAD.0000000000002286
29. Rane MS, Hong T, Govere S, et al. Depression and Anxiety as Risk Factors for Delayed Care- Seeking Behavior in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals in South Africa. *Clinical Infectious* 2018;67(9):1411-1418. doi:10.1093/cid/ciy309
30. Glynn TR, Safren SA, Carrico AW, et al. High Levels of Syndemics and Their Association with Adherence, Viral Non-suppression, and Biobehavioral Transmission Risk in Miami, a S. City with an HIV/AIDS Epidemic. *AIDS and Behavior*. 2019;23(11):2956-2965. doi:10.1007/s10461-019- 02619-0
31. Been SK, Schadé A, Bassant N, Kastelijns M, Pogány K, Verbon A. Anxiety, depression and treatment adherence among HIV-infected *AIDS Care*. 2019;31(8):979-987. doi:10.1080/ 09540121.2019.1601676
32. Zigmond AS, Snaith The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica*
33. Ferrando L, Bobes J Gibert M, Soto M, Soto M.I.N.I. Mini International Neuropsychiatric
34. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2005;19(6):567-596. doi:10.1177/0269881105059253
35. Rabkin HIV and depression: 2008 review and update. *Current HIV/AIDS Reports*. 2008;5(4):163-
36. doi:10.1007/s11904-008-0025-1
37. Leserman HIV disease progression: depression, stress, and possible mechanisms. *Biological*
38. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et Association Between Efavirenz as Initial Therapy for HIV- 1 Infection and Increased Risk for Suicidal Ideation or Attempted or Completed Suicide. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(1):1. doi:10.7326/M14-0293
39. Slot M, Sodemann M, Gabel C, Holmskov J, Laursen T, Rodkjaer Factors associated with risk of depression and relevant predictors of screening for depression in clinical practice: a cross- sectional study among HIV-infected individuals in Denmark. *HIV Medicine*. 2015;16(7):393-402. doi:10.1111/hiv.12223
40. Robertson K, Bayon C, Molina J-M, et al. Screening for neurocognitive impairment, depression, and anxiety in HIV-infected patients in Western Europe and *AIDS Care*. 2014;26(12):1555- 1561. doi:10.1080/09540121.2014.936813
41. Morrison MF, Petitto JM, Have T ten, et al. Depressive and Anxiety Disorders in Women With HIV
42. Rao D, Feldman BJ, Fredericksen RJ, et al. A Structural Equation Model of HIV-Related Stigma, Depressive Symptoms, and Medication Adherence. *AIDS and Behavior*. 2012;16(3):711-716. doi:10.1007/s10461-011-9915-0
43. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-Analysis of the Relationship Between HIV Infection and Risk for Depressive Disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(5):725-730. doi:10.1176/appi. 158.5.725
44. Tegger MK, Crane HM, Tapia KA, Uldall KK, Holte SE, Kitahata MM. The Effect of Mental Illness, Substance Use, and Treatment for Depression on the Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy among HIV-Infected Individuals. *AIDS Patient Care and STDs*. 2008;22(3):233-243. doi:10.1089/apc.2007.0092
45. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren Depression and HIV/AIDS Treatment Nonadherence: A Review and Meta-analysis. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;58(2):181-187. doi:10.1097/QAI.0B013E31822D490A

46. Springer SA, Dushaj A, Azar MM. The Impact of DSM-IV Mental Disorders on Adherence to Combination Antiretroviral Therapy Among Adult Persons Living with HIV/AIDS: A Systematic AIDS and Behavior. 2012;16(8):2119-2143. doi:10.1007/s10461-012-0212-3
47. Sherr L, Clucas C, Harding R, Sibley E, Catalan J. HIV and Depression – a systematic review of Psychology, Health & Medicine. 2011;16(5):493-527. doi:10.1080/13548506.2011.579990
48. Leserman Role of Depression, Stress, and Trauma in HIV Disease Progression. Psychosomatic
49. So#Armah K, Gupta S, Kundu S, et Depression and all#cause mortality risk in HIV#infected and HIV#uninfected US veterans: a cohort study. HIV Medicine. 2019;20(5):317-329. doi:10.1111/hiv.12726
50. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 10.0 — EACS. Published November Accessed June 25, 2020. [https://www.eacsociety.org/files/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf).
51. Treisman GJ, Soudry O. Neuropsychiatric Effects of HIV Antiviral Medications. Drug Safety. 2016;39(10):945-957. doi:10.1007/s40264-016-0440-y
52. Aragonès E, Roca M, Mora F. Abordaje Compartido de La Depresión: Consenso Multidisciplinar ; 2018. Accessed June 25, 2020. Ebook disponible en: [www.semfy.com/wp-content/uploads/2018/05/Consenso\\_depresion.pdf](http://www.semfy.com/wp-content/uploads/2018/05/Consenso_depresion.pdf).
53. Laperriere A, Ironson GH, Antoni MH, et al. Decreased Depression Up to One Year Following CBSM+ Intervention in Depressed Women with AIDS: The Smart/EST Women's Project. Journal of Health 2005;10(2):223-231. doi:10.1177/1359105305049772
54. Carrico AW, Antoni MH, Durán RE, et Reductions in depressed mood and denial coping during
55. Paulus DJ, Brandt CP, Lemaire C, Zvolensky MJ. Trajectory of change in anxiety sensitivity in relation to anxiety, depression, and quality of life among persons living with HIV/AIDS following transdiagnostic cognitive-behavioral therapy. Cognitive Behaviour Therapy. 2020;49(2):149-163. doi:10.1080/16506073.2019.1621929
56. Freudenreich O, Goforth HW, Cozza KL, et Psychiatric treatment of persons with HIV/AIDS: An HIV-psychiatry consensus survey of current practices. Psychosomatics. 2010;51(6):480-488. doi:10.1176/appi.psy.51.6.480
57. Ferrando SJ, Freyberg Treatment of depression in HIV positive individuals: A critical review.
58. Chandra PS, Desai G, Ranjan HIV & Psychiatric Disorders. Vol 121.; 2005.
59. de Sousa Gurgel W, da Silva Carneiro AH, Barreto Rebouças D, Negreiros de Matos KJ, do Menino Jesus Silva Leitão T, de Matos e Souza FG. Prevalence of bipolar disorder in a HIV- infected outpatient AIDS Care. 2013;25(12):1499-1503. doi:10.1080/09540121.2013.779625
60. Kiebertz K, Zettlmaier AE, Ketonen L, Tuite M, Caine Manic syndrome in AIDS. American
61. Ellen SR, Judd FK, Mijch AM, Cockram Secondary Mania in Patients with HIV Infection. Australian
62. Nakimuli-Mpungu E, Musisi S, Mpungu SK, Katabira Primary Mania Versus HIV-Related Secondary Mania in Uganda. American Journal of Psychiatry. 2006;163(8):1349-1354. doi:10.1176/ajp.2006.163.8.1349
63. Robinson Primary Mania Versus Secondary Mania of HIV/AIDS in Uganda. American Journal
64. Nakimuli-Mpungu E, Musisi S, Kiwuwa Mpungu S, Katabira E. Clinical Presentation of Bipolar Mania in HIV-Positive Patients in Psychosomatics. 2009;50(4):325-330. doi:10.1176/appi.psy.50.4.325
65. Lyketsos CG, Hanson AL, Fishman M, Rosenblatt A, McHugh PR, Treisman GJ. Manic syndrome early and late in the course of HIV. American Journal of Psychiatry. 1993;150(2):326-327. doi:10.1176/ajp.150.2.326
66. Nakimuli-Mpungu, Mutamba Brian, Nshemerirwe Slyvia, Kiwuwa Mpungu Steven, Seggane Musisi. Effect of HIV infection on time to recovery from an acute manic HIV/AIDS - Research and Palliative Care. 2010;2:185. doi:10.2147/hiv.s9978
67. Soares Recent advances in the treatment of bipolar mania, depression, mixed states, and rapid cycling. International Clinical Psychopharmacology. 2000;15(4):183-196. doi:10.1097/00004850-200015040-00001
68. American Psychiatric Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5
69. Stolar A. HIV and Psychiatry, Second Edition: A Training and Resource Manual . Cambridge University Press;
70. Newton PJ, Newsholme W, Brink NS, Manji H, Williams IG, Miller RF. Acute meningoencephalitis and meningitis due to primary HIV infection. BMJ (Clinical research ed). 2002;325(7374):1225- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446542>
71. Anguizola-Tamayo D, Bocos-Portillo J, Pardina-Vilella L, et al. Psychosis of dual origin in HIV infection: Viral escape syndrome and autoimmune encephalitis. Neurology Clinical practice. 2019;9(2):178-180. doi:10.1212/CPJ.0000000000000582
72. Laher A, Ariefdien N, Etlouba HIV prevalence among first-presentation psychotic patients. HIV
73. de Ronchi D, Faranca I, Forti P, et al. Development of Acute Psychotic Disorders and HIV-1 The International Journal of Psychiatry in Medicine. 2000;30(2):173-183. doi:10.2190/PLGX-N48F-RBHJ-UF8K
74. Singh AN, Golledge H, Catalan Treatment of HIV-related psychotic disorders with risperidone: A series of 21 cases. Journal of Psychosomatic Research. 1997;42(5):489-493. doi:10.1016/S0022-3999(96)00373-X
75. Fernandez F, Levy JK. The use of molindone in the treatment of psychotic and delirious patients infected with the human immunodeficiency virus. General Hospital Psychiatry. 1993;15(1):31-35. doi:10.1016/0163-8343(93)90088-6
76. Sewell DD, Jeste D, McAdams LA, et al. Neuroleptic Treatment of HIV-Associated Psychosis.

77. Millon Classifying Personality Disorders: An Evolution-Based Alternative to an Evidence-Based
78. Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi Depression in HIV Infected Patients: a
79. Low Y, Goforth H, Preud'homme X, Edinger J, Krystal A. Insomnia in HIV-infected patients: pathophysiologic . *AIDS Reviews*. 2014;16:3-13.
80. Omonuwa TS, Goforth HW, Preud'homme X, Krystal AD. The pharmacologic management of insomnia in patients with *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009;5(3):251-262. <https://Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19960648>
81. Fekete EM, Williams SL, Skinta MD. Internalised HIV-stigma, loneliness, depressive symptoms and sleep quality in people living with *Psychology & Health*. 2018;33(3):398-415. doi:10.1080
82. Rogers BG, Lee JS, Bainter SA, Bedoya CA, Pinkston M, Safren A multilevel examination of sleep, depression, and quality of life in people living with HIV/AIDS. *Journal of health psychology*. Published online March 1, 2018:1359105318765632-1359105318765632. doi:10.1177/1359105318765632
83. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal* 2016;165(2):125. doi:10.7326/M15-2175
84. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: *An Journal of Psychopharmacology*. 2019;33(8):923-947. doi:10.1177/0269881119855343
85. Celesia M., Sofia S. A., Rapisarda L., et al. Anxiety, depression and sleep disturbances in hiv+ patients chronically treated with an Efavirenz-based regimen. *Infectious Diseases & Tropical Medicine* . 2017;3(2):e394.
86. Asboe D, Catalan J, Mandalia S, et Sexual dysfunction in HIV-positive men is multi-factorial: A study of prevalence and associated factors. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2007;19(8):955-965. doi:10.1080/09540120701209847
87. Sandfort TGM, Collier KL, Grossberg R. Addressing sexual problems in HIV primary care: Experiences from patients. *Archives of Sexual Behavior*. 2013;42(7):1357-1368. doi:10.1007/s10508-012-0009-5
88. Waters L, Fisher M, Winston A, et A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo- controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving Efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS*. 2011;25(1):65-71. doi:10.1097/QAD.0b013e328341685b
89. Pinzone MR, Gussio M, Bellissimo F, et Self-Reported Sexual Dysfunction in HIV-Positive
90. Laumann EO, Paik A, Rosen Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors.
91. Shamloul R, Ghanem Erectile dysfunction. *The Lancet*. 2013;381(9861):153-165. doi:10.1016/
92. Santi D, Brigante G, Zona S, Guaraldi G, Rochira Male sexual dysfunction and HIV-a clinical
93. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et Impotence in Medical Clinic Outpatients. *JAMA*. 1983;249(13):1736-1740. doi:10.1001/jama.1983.03330370046029
94. Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, et al. Oral Phosphodiesterase-5 Inhibitors and Hormonal Treatments for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal* 2009;151(9):650. doi:10.7326/0003-4819-151-9-200911030-00150
95. Brock G, Heiselman D, Maggi M, et al. Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled *Journal of Urology*. 2016;195(3):699-705. doi:10.1016/j.juro.2015.10.083
96. Cai T, Palumbo F, Liguori G, et al. The intra-meatal application of alprostadil cream (Vitaros®) improves drug efficacy and patient's satisfaction: results from a randomized, two-administration route, cross-over clinical *International Journal of Impotence Research*. 2019;31(2):119-125. doi:10.1038/s41443-018-0087-6
97. Derouet H, Caspari D, Rohde V, Rommel G, Ziegler Treatment of erectile dysfunction with
98. Zhu Z, Zhao R, Hu Y. Symptom Clusters in People Living With HIV: A Systematic Review. *Journal*
99. Jong E, Oudhoff LA, Epskamp C, et Predictors and treatment strategies of HIV-related fatigue in the combined antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2010;24(10):1387-1405. doi:10.1097/QAD.0b013e328339d004
100. Bengtson AM, Pence BW, Crane HM, et Disparities in depressive symptoms and antidepressant treatment by gender and race/ethnicity among people living with HIV in the United States. *PLoS ONE*. 2016;11(8). doi:10.1371/journal.pone.0160738
101. Weibel AR, Perazzo J, Decker M, Horvat-Davey C, Sattar A, Voss J. Physical activity is associated with reduced fatigue in adults living with HIV/AIDS. *Journal of Advanced* 2016;72(12):3104- 3112. doi:10.1111/jan.13084
102. Bertholet N, Cheng DM, Samet JH, Quinn E, Saitz R. Alcohol consumption patterns in HIV- infected adults with alcohol problems. *Drug and Alcohol Dependence*. 2010;112(1-2):160-163. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.05.009
103. Braithwaite RS, Conigliaro J, Roberts MS, et al. Estimating the impact of alcohol consumption on survival for HIV+ individuals. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2007;19(4):459-466. doi:10.1080/09540120601095734

- 104.** Lucas GM, Mullen BA, Weidle PJ, Hader S, McCaul ME, Moore RD. Directly Administered Antiretroviral Therapy in Methadone Clinics Is Associated with Improved HIV Treatment Outcomes, Compared with Outcomes among Concurrent Comparison Groups. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42(11):1628-1635. doi:10.1086/503905
- 105.** Andersen R, Bozzette S, Shapiro M, et al. Access of vulnerable groups to antiretroviral therapy among persons in care for HIV disease in the United States. HCSUS Consortium. HIV Cost and Services Utilization Study. *Health services research*. 2000;35(2):389-416. <https://pubmed.ncbi.nih.gov/10857469>
- 106.** Cook RL, Sereika SM, Hunt SC, Woodward WC, Erlen JA, Conigliaro J. Problem drinking and medication adherence among persons with HIV infection. *Journal of General Internal Medicine*. 2001;16(2):83-88. doi:10.1111/j.1525-1497.2001.00122.x
- 107.** Azar MM, Springer SA, Meyer JP, Altice FL. A systematic review of the impact of alcohol use disorders on HIV treatment outcomes, adherence to antiretroviral therapy and health care Drug and Alcohol Dependence. 2010;112(3):178-193. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.06.014
- 108.** Wu ES, Metzger DS, Lynch KG, Douglas Association between alcohol use and HIV viral load. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;56(5). doi:10.1097/QAI.0b013e31820dc1c8
- 109.** Stein MD, Hanna L, Natarajan R, et al. Alcohol use patterns predict high-risk HIV behaviors among active injection drug users. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2000;18(4):359-363. doi:10.1016/S0740-5472(99)00070-7
- 110.** Mathews WC, McCutchan JA, Asch S, et National estimates of HIV-related symptom prevalence from the HIV cost and services utilization study. *Medical Care*. 2000;38(7):750-761. doi:10.1097/00005650-200007000-00007
- 111.** Shacham E, Agbebi A, Stamm K, Overton ET. Alcohol consumption is associated with poor health in HIV clinic patient population: A behavioral surveillance *AIDS and Behavior*. 2011;15(1):209- 213. doi:10.1007/s10461-009-9652-9
- 112.** Palepu A, Horton NJ, Tibbetts N, Meli S, Samet Substance abuse treatment and hospitalization among a cohort of HIV-infected individuals with alcohol problems. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2005;29(3):389-394. doi:10.1097/01.ALC.0000156101.84780.45
- 113.** Korthuis PT, Tozzi MJ, Nandi V, et Improved quality of life for opioid-dependent patients receiving buprenorphine treatment in HIV clinics. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;56(SUPPL. 1). doi:10.1097/QAI.0b013e318209754c
- 114.** Lucas GM, Griswold M, Gebo KA, Keruly J, Chaisson RE, Moore Illicit Drug Use and HIV- 1 Disease Progression: A Longitudinal Study in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *American Journal of Epidemiology*. 2006;163(5):412-420. doi:10.1093/aje/kwj059
- 115.** Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: Results from the HIV cost and services utilization *Journal of Studies on Alcohol*. 2002;63(2):179-186. doi:10.15288/jsa.2002.63.179
- 116.** Bagby GJ, Amedee AM, Siggins RW, Molina PE, Nelson S, Veazey Alcohol and HIV Effects on the Immune System. *Alcohol research : current reviews*. 2015;37(2):287-297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695751>
- 117.** Amedee A, Nichols W, Robichaux S, Bagby G, Nelson S. Chronic Alcohol Abuse and HIV Disease Progression: Studies with the Non-Human Primate *Current HIV Research*. 2014;12(4):243- 253. doi:10.2174/1570162x12666140721115717
- 118.** Ludford KT, Vagenas P, Lama JR, et al. Screening for Drug and Alcohol Use Disorders and Their Association with HIV-Related Sexual Risk Behaviors among Men Who Have Sex with Men in *PLoS ONE*. 2013;8(8). doi:10.1371/journal.pone.0069966
- 119.** Parry CD, Blank MB, Pithey AL. Responding to the threat of HIV among persons with mental illness and substance abuse. *Current Opinion in Psychiatry*. 2007;20(3):235-241. doi:10.1097/0b013e3280ebb5f0
- 120.** Kader R, Govender R, Seedat S, Koch JR, Parry C. Understanding the impact of hazardous and harmful use of alcohol and/or other drugs on ARV adherence and disease progression. *PLoS* 2015;10(5). doi:10.1371/journal.pone.0125088
- 121.** Pellowski JA, Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C. Alcohol-antiretroviral therapy interactive toxicity beliefs and daily medication adherence and alcohol use among people living with HIV. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2016;28(8):963-970. doi:10.1080/09540121.2016.1154134
- 122.** Williams EC, Hahn JA, Saitz R, Bryant K, Lira MC, Samet Alcohol Use and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: Current Knowledge, Implications, and Future Directions. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016;40(10):2056-2072. doi:10.1111/acer.13204
- 123.** Kelso NE, Sheps DS, Cook RL. The association between alcohol use and cardiovascular disease among people living with HIV: A systematic *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2015;41(6):479-488. doi:10.3109/00952990.2015.1058812
- 124.** McGinnis KA, Fultz SL, Skanderson M, Conigliaro J, Bryant K, Justice Hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma: The roles of HIV, hepatitis C infection, and alcohol abuse. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(31):5005-5009. doi:10.1200/JCO.2006.05.7984
- 125.** Fein G, Biggins CA, MacKay S. Alcohol abuse and HIV infection have additive effects on frontal cortex function as measured by auditory evoked potential P3A latency. *Biological Psychiatry*. 1995;37(3):183-195. doi:10.1016/0006-3223(94)00119-N



- 126.** Gongvatana A, Morgan EE, Iudicello JE, Letendre SL, Grant I, Woods SP. A history of alcohol dependence augments HIV-associated neurocognitive deficits in persons aged 60 and older. *Journal of* 2014;20(5):505-513. doi:10.1007/s13365-014-0277-z
- 127.** Pérez-Molina JA, Polo R, López-Aldeguer J, et al. Executive summary of the GeSIDA/National AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2018). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2019;37(3):195-202. doi:10.1016/j.eimc.2018.02.010
- 128.** Mcdowell JA, Chittick GE, Stevens CP, Edwards KD, Stein DS. Pharmacokinetic interaction of Abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrobial Agents and* 2000;44(6):1686-1690. doi:10.1128/AAC.44.6.1686-1690.2000
- 129.** McCance-Katz EF, Gruber VA, Beatty G, Lum PJ, Rainey Interactions between alcohol and the antiretroviral medications Ritonavir or Efavirenz. *Journal of Addiction Medicine.* 2013;7(4):264- 270. doi:10.1097/ADM.0b013e318293655a
- 130.** Gruber VA, Rainey PM, Lum PJ, Beatty GW, Aweeka FT, McCance-Katz Interactions between
- 131.** Lifson AR, Neuhaus J, Arribas JR, van Berg-Wolf M den, Labriola AM, Read TRH. Smoking- related health risks among persons with HIV in the strategies for management of antiretroviral therapy clinical trial. *American Journal of Public Health.* 2010;100(10):1896-1903. doi:10.2105/ 2009.188664
- 132.** Lifson AR, Lando HA. Smoking and HIV: Prevalence, health risks, and cessation strategies. *Current HIV/AIDS* 2012;9(3):223-230. doi:10.1007/s11904-012-0121-0
- 133.** Zyambo CM, Burkholder GA, Cropsey KL, et al. Predictors of smoking cessation among people living with HIV receiving routine clinical care. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV.* 2019;31(11):1353-1361. doi:10.1080/09540121.2019.1619659
- 134.** Helleberg M, May MT, Ingle SM, et Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS.* 2015;29(2):221-229. doi:10.1097/ QAD.0000000000000540
- 135.** Petoumenos K, Worm S, Reiss P, et Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: Results from the D:A:D study. *HIV Medicine.* 2011;12(7):412-421. doi:10.1111/j.1468-1293.2010.00901.x
- 136.** Shepherd L, Ryom L, Law M, et al. Cessation of Cigarette Smoking and the Impact on Cancer Incidence in Human Immunodeficiency Virus–infected Persons: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Clinical Infectious Diseases. 2018;68(4):650-657. doi:10.1093/cid/ cij508
- 137.** Vidrine DJ, Arduino RC, Gritz ER. The effects of smoking abstinence on symptom burden and quality of life among persons living with HIV/AIDS. *AIDS Patient Care and* 2007;21(9):659- 666. doi:10.1089/apc.2007.0022
- 138.** Reddy KP, Parker RA, Losina E, et Impact of Cigarette Smoking and Smoking Cessation on Life Expectancy Among People With HIV: A US-Based Modeling Study. *The Journal of Infectious Diseases.* 2016;214(11):1672-1681. doi:10.1093/infdis/jiw430
- 139.** Tait RJ, Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clinical Toxicology.* 2016;54(1):1-13. doi:10.3109/15563650.2015.1110590
- 140.** Fogarty A, Rawstorne P, Prestage G, Crawford J, Grierson J, Kippax S. Marijuana as therapy for people living with HIV/AIDS: Social and health aspects. *AIDS Care - Psychological and Socio- Medical Aspects of AIDS/HIV.* 2007;19(2):295-301. doi:10.1080/09540120600841930
- 141.** Furler MD, Einarson TR, Millson M, Walmsley S, Bendayan R. Medicinal and Recreational Marijuana Use by Patients Infected with HIV. *AIDS Patient Care and STDs.* 2004;18(4):215-228. doi:10.1089/108729104323038892
- 142.** Prentiss D, Power R, Balmas G, Tzuang G, Israelski Patterns of Marijuana Use among Patients with HIV/AIDS Followed in a Public Health Care Setting. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2004;35(1):38-45. doi:10.1097/00126334-200401010-00005
- 143.** Woolridge E, Barton S, Samuel J, Osorio J, Dougherty A, Holdcroft A. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2005;29(4):358- doi:10.1016/j.jpainsymman.2004.07.011
- 144.** Bonn-Miller MO, Oser ML, Bucossi MM, Trafton Cannabis use and HIV antiretroviral therapy adherence and HIV-related symptoms. *Journal of Behavioral Medicine.* 2014;37(1):1-10. doi:10.1007/s10865-012-9458-5
- 145.** Lake S, Kerr T, Capler R, Shoveller J, Montaner J, Milloy High-intensity cannabis use and HIV clinical outcomes among HIV-positive people who use illicit drugs in Vancouver, Canada. *International Journal of Drug Policy.* 2017;42:63-70. doi:10.1016/j.drugpo.2017.02.009
- 146.** Sinha S, McCaul ME, Hutton HE, et al. Marijuana use and HIV treatment outcomes among PWH receiving care at an urban HIV clinic. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 2017;82:102-106. doi:10.1016/j.jsat.2017.09.009
- 147.** Fuster-RuizdeApodaca MJ, Castro-Granell V, Garin N, et al. Prevalence and patterns of illicit drug use in people living with HIV in Spain: A cross-sectional PLoS ONE. 2019;14(6). doi:10.1371/ journal.pone.0211252
- 148.** Baum MK, Rafie C, Lai S, Sales S, Page B, Campa A. Crack-cocaine use accelerates HIV disease progression in a cohort of HIV-positive drug users. *Journal of Acquired Immune Deficiency* 2009;50(1):93-99. doi:10.1097/QAI.0b013e3181900129

- 149.** Shoptaw S, Stall R, Bordon J, et al. Cumulative exposure to stimulants and immune function outcomes among HIV-positive and HIV-negative men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *International Journal of STD and 2012*;23(8):576-580. doi:10.1258/ijsa.2012.011322
- 150.** Mukerji S, Haghghat R, Misra V, et al. Longitudinal Modeling of Depressive Trajectories Among HIV-Infected Men Using AIDS and Behavior. 2017;21(7):1985-1995. doi:10.1007/s10461-017-1801-y
- 151.** European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Emergency health consequences of cocaine use in Europe. A review of the monitoring of drug-related acute emergencies in 30 European countries | emcdda.europa.eu. Published 2014. Accessed June 19, 2020. [https://www.emcdda.europa.eu/publications/scientific-studies/2014/cocaine-emergencies\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/scientific-studies/2014/cocaine-emergencies_en)
- 152.** Informe Europeo sobre Drogas Tendencias y doi:10.2810/295940
- 153.** Montain J, Ti L, Hayashi K, Nguyen P, Wood E, Kerr T. Impact of length of injecting career on HIV incidence among people who inject Addictive Behaviors. 2016;58:90-94. doi:10.1016/j.addbeh.2016.02.020
- 154.** Peters PJ, Pontones P, Hoover KW, et HIV infection linked to injection use of oxymorphone in Indiana, 2014-2015. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(3):229-239. doi:10.1056/NEJMoa1515195
- 155.** Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Weatherburn P. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: Findings from a qualitative study. *Sexually Transmitted Infections*. 2015;91(8):564-568. doi:10.1136/sextrans-2015-052052
- 156.** Fernández Dávila "Sesión de sexo, morbo y vicio": una aproximación holística para entender la aparición del fenómeno ChemSex entre hombres gais, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres en España. *Revista Multidisciplinar del SIDA*. 2016;4:41-65.
- 157.** Payancé A, Scotto B, Perarnau JM, de Muret A, Bacq Y. Severe chronic hepatitis secondary to prolonged use of ecstasy and cocaine. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2013;37(5). doi:10.1016/j.clinre.2013.06.003
- 158.** Rodríguez Salgado B. Fenetilaminas Clásicas: MDMA y Sus Análogos, p-Metoxianfetaminas y En: *Nuevas Drogas Psicoactivas*. . Entheos; 2015.
- 159.** Dolengevich-Segal H, Rodríguez Salgado B, Ramírez JGA, Sánchez-Mateos D. *Nuevas Drogas Vol Cap 5*. Entheos; 2015. doi:10.20882/adicciones.709
- 160.** Swanson Unifying theories of psychedelic drug effects. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9(MAR). doi:10.3389/fphar.2018.00172
- 161.** Vollenweider Brain mechanisms of hallucinogens and entactogens. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2001;3:265-279.
- 162.** Nichols D, Grob Is LSD toxic? *Forensic science international*. 2018;284:141-145. doi:10.1016/j.forsciint.2018.01.006
- 163.** Hildebrand M. The psychometric properties of the drug use disorders identification test (DUDIT): A review of recent *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2015;53:52-59. doi:10.1016/j.jsat.2015.01.008
- 164.** Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de La Fuente JR, Grant Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption#II. *Addiction*. 1993;88(6):791-804. doi:10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x
- 165.** Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, le Foll B, Gowing Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(5). doi:10.1002/14651858.CD005336.pub4
- 166.** Wechsberg WM, Golin C, El-Bassel N, Hopkins J, Zule W. Current interventions to reduce sexual risk behaviors and crack cocaine use among HIV-infected individuals. *Current HIV/AIDS Reports*. 2012;9(4):385-393. doi:10.1007/s11904-012-0131-y
- 167.** Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an  $\alpha 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release Bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2006;296(1):47-55. doi:10.1001/296.1.47
- 168.** West R, Baker CL, Cappelleri JC, Bushmakin AG. Effect of varenicline and Bupropion SR on craving, nicotine withdrawal symptoms, and rewarding effects of smoking during a quit attempt. 2008;197(3):371-377. doi:10.1007/s00213-007-1041-3
- 169.** Amodei N, Lamb RJ. The Role of Nicotine Replacement Therapy in Early Quitting Success. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and 2010*;12(1):1-10. doi:10.1093/NTR/NTP164
- 170.** World Health Organisation. Consolidated ARV guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Published 2013. Accessed June 19, 2020. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/>
- 171.** Beauverie P, Taburet AM, Dessalles MC, Furlan V, Touzeau D. Therapeutic Drug Monitoring of Methadone in HIV-infected Patients Receiving Protease Inhibitors. *AIDS*. 1998;12(18):2510-2511.
- 172.** Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of Opioid Withdrawal Symptoms in Patients Receiving Methadone and the Protease Inhibitor Lopinavir/Ritonavir. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(8):1143-1145. doi:10.1086/339541
- 173.** Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et al. Pharmacokinetic Interactions of Nevirapine and Methadone and Guidelines for Use of Nevirapine to Treat Injection Drug Users. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(9):1595-1597. doi:10.1086/322519

174. Ostrow DG, Plankey MW, Cox C, et al. Specific sex drug combinations contribute to the majority of recent HIV seroconversions among MSM in the MACS. *Journal of Acquired Immune Deficiency* 2009;51(3):349-355. doi:10.1097/QAI.0b013e3181a24b20
175. Kenyon C, Wouters K, Platteau T, Buyze J, Florence E. Increases in condomless chemsex associated with HIV acquisition in MSM but not heterosexuals attending a HIV testing center in Antwerp, *AIDS Research and Therapy*. 2018;15(1). doi:10.1186/s12981-018-0201-3
176. Dolengevich-Segal H, Gonzalez-Baeza A, Valencia J, et al. Drug-related and psychopathological symptoms in HIV-positive men who have sex with men who inject drugs during sex (slamsex): Data from the U-SEX GeSIDA 9416 *PLoS ONE*. 2019;14(12). doi:10.1371/journal.pone.0220272
177. World Federation for Mental Health SALUD MENTAL EN ATENCIÓN PRIMARIA: MEJORANDO LOS TRATAMIENTOS Y PROMOVIENDO LA SALUD MENTAL. Accessed June 25, 2020. [http://www.infocop.es/view\\_article.asp?id=2582](http://www.infocop.es/view_article.asp?id=2582)
178. Forstein M, Cournos F, Douaihy A, Goodkin K, Wainberg ML, Wapenyi Guideline Watch:
179. Kendall CE, Shoemaker ES, Boucher L, et al. The organizational attributes of HIV care delivery models in Canada: A cross-sectional *PLoS ONE*. 2018;13(6). doi:10.1371/journal.pone.0199395
180. Haggerty JL, Roberge D, Freeman GK, Beaulieu C. Experienced continuity of care when patients see multiple clinicians: A qualitative metasummary. *Annals of Family Medicine*. 2013;11(3):262- doi:10.1370/afm.1499
181. Tran BX, Ho RCM, Ho CSH, et Depression among patients with HIV/AIDS: Research development and effective interventions (gapresearch). *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(10). doi:10.3390/ijerph16101772
182. Eshun-Wilson I, Siegfried N, Akena DH, Stein DJ, Obuku EA, Joska JA. Antidepressants for depression in adults with HIV *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(1). doi:10.1002/14651858.CD008525.pub3
183. Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: Focus on antidepressants and antipsychotics. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47(1):75-89. doi:10.1345/aph.1R343
184. DeSilva KE, le Flore DB, Marston BJ, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and AIDS. 2001;15(10):1281-1285. doi:10.1097/00002030-200107060-00010
185. Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Archives of Neurology*. 2009;66(2):255-258. doi:10.1001/archneuro.2008.557
186. Jann MW, Spratlin V, Momary K, et al. Lack of a pharmacokinetic drug-drug interaction with venlafaxine extended-release/indinavir and desvenlafaxine extended-release/indinavir. *European Journal of Clinical* 2012;68(5):715-721. doi:10.1007/s00228-011-1180-7
187. Park J, Vousden M, Brittain C, et al. Dose-related reduction in Bupropion plasma concentrations by *Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;50(10):1180-1187. doi:10.1177/0091270009359524
188. Pedrol-Clotet E, Deig-Comerma E, Ribell-Bachs M, Vidal-Castell I, García-Rodríguez P, Soler
189. Uso de bupropión en la deshabitación tabáquica en pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2006;24(8):509-511. doi:10.1157/13092468
190. Adams JL, Gaynes BN, McGuinness T, Modi R, Willig J, Pence BW. Treating depression within the HIV medical home: A guided algorithm for antidepressant management by HIV clinicians. *AIDS Patient Care and* 2012;26(11):647-654. doi:10.1089/apc.2012.0113
191. Petterson A, Boström KB, Gustavsson P, Ekselius Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2015;69(7):497-508. doi:10.3109/08039488.2015.1008568
192. Newville H, Roley J, Sorensen Prescription medication misuse among HIV-infected individuals taking antiretroviral therapy. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2015;48(1):56-61. doi:10.1016/j.jsat.2014.07.013
193. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: Relations between mechanisms of action and clinical *CNS Drugs*. 2008;22(1):27-47. doi:10.2165/00023210-200822010-00003
194. HIV Drug University of Liverpool. Accessed June 26, 2020. [https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing\\_resources/pdfs/000/000/023/original/TS\\_Antipsychotic\\_2019\\_Oct.pdf?1571043424](https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing_resources/pdfs/000/000/023/original/TS_Antipsychotic_2019_Oct.pdf?1571043424)
195. Owen-Smith A, Depadilla L, Diclemente R. The assessment of complementary and alternative medicine use among individuals with HIV: A systematic review and recommendations for future *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2011;17(9):789-796. doi:10.1089/acm.2010.0669
196. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Documento de Consenso de GeSIDA/ Plan Nacional Sobre El SIDA Respecto al Tratamiento Antirretroviral En Adultos Infectados Por El Virus de La Inmunodeficiencia Humana.; 2019. Accessed June 25, 2020. [http://GeSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/GeSIDA\\_DC\\_TAR\\_2019\\_v\\_final.pdf](http://GeSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/GeSIDA_DC_TAR_2019_v_final.pdf)
197. Thomas Mulet V, Aguado Taberna C, Fidalgo González S, et La infección por el VIH/SIDA y atención primaria. *Atención Primaria*. 2004;33(1):3-5. Accessed June 23, 2020. <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-la-infeccion-por-el-vih-sida-13056498>
198. Gallego Deike L, Gordillo Álvarez-Valdés M v. Trastornos mentales en pacientes infectados por el
199. Gordillo V. Trastornos psicológicos y aspectos psicosociales. *Manual del SIDA*. Published online 1999:605-620.



200. Casanova Colominas JM, Carmen Rodríguez Fernández M, Gómez García Manejo del paciente con VIH en Atención Primaria. *AMF*. 2013;9:306-315.
201. Núñez Rojas AC, Tobón S, Vinaccia Diseño de Un Modelo de Intervención Psicoterapéutica En El Área de La Salud a Partir Del Enfoque Procesal Del Estrés. Vol 13. Universidad de los Andes.; 2006. Accessed June 23, 2020. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-885X2004000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-885X2004000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
202. Jin Y, Potthoff A, Xu J, et al. Evaluation of Mental Status HIV-Infected Patients: Implications for Treatment. *Current HIV Research*. 2012;10(6):546-551. doi:10.2174/157016212802429857
203. Balfour L, Kowal J, Silverman A, et al. A randomized controlled psycho-education intervention trial: Improving psychological readiness for successful HIV medication adherence and reducing depression before initiating HAART. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2006;18(7):830-838. doi:10.1080/09540120500466820
204. Hill S, Kavookjian J. Motivational interviewing as a behavioral intervention to increase HAART adherence in patients who are HIV-positive: A systematic review of the literature. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2012;24(5):583-592. doi:10.1080/0954012011.630354
205. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(4):417- doi:10.1001/archpsyc.62.4.417
206. Parikh S v., Segal Z v., Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *Journal of Affective* 2009;117(SUPPL. 1). doi:10.1016/j.jad.2009.06.042
207. Spies G, Asmal L, Seedat S. Cognitive-behavioural interventions for mood and anxiety disorders in HIV: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2013;150(2):171-180. doi:10.1016/j.jad.2013.04.018
208. Brown JL, Venable PA. Cognitive-behavioral stress management interventions for persons living with HIV: A review and critique of the *Annals of Behavioral Medicine*. 2008;35(1):26-40. doi:10.1007/s12160-007-9010-y
209. Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B, et al. Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55(5):452-457. doi:10.1001/archpsyc.55.5.452
210. Markowitz J, Spielman L, Sullivan M, Fishman An Exploratory Study of Ethnicity and Psychotherapy Outcome Among HIV-Positive Patients With Depressive Symptoms. *The Journal of psychotherapy practice and research*. 2000;9:226-231.
211. Gayner B, Esplen MJ, de Roche P, et A randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction to manage affective symptoms and improve quality of life in gay men living with HIV. *Journal of Behavioral Medicine*. 2012;35(3):272-285. doi:10.1007/s10865-011-9350-8
212. Creswell JD, Myers HF, Cole SW, Irwin MR. Mindfulness meditation training effects on CD4+ T lymphocytes in HIV-1 infected adults: A small randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and* 2009;23(2):184-188. doi:10.1016/j.bbi.2008.07.004
213. Seyedalinaghi S, Jam S, Foroughi M, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction delivered to human immunodeficiency virus-positive patients in Iran: Effects on CD4 + T lymphocyte count and medical and psychological symptoms. *Psychosomatic Medicine*. 2012;74(6):620-627. doi:10.1097/PSY.0b013e31825abfaa
214. Gonzalez-Garcia M, Ferrer MJ, Borrás X, et al. Effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy on the quality of life, emotional status, and CD4 cell count of patients aging with HIV AIDS and Behavior. 2014;18(4):676-685. doi:10.1007/s10461-013-0612-z
215. World Health Risks to Mental Health : An Overview of Vulnerabilities and Risk
216. Vreeman RC, McCoy BM, Lee S. Mental health challenges among adolescents living with HIV. *Journal of the International AIDS* 2017;20(Suppl 3). doi:10.7448/IAS.20.4.21497
217. Donenberg GR, Pao Youths and HIV/AIDS: Psychiatry's role in a changing epidemic. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2005;44(8):728-747. doi:10.1097/01.chi.0000166381.68392.02
218. González-Scarano F, Martín-García The neuropathogenesis of AIDS. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(1):69-81. doi:10.1038/nri1527
219. Marhefka SL, Lyon M, Koenig LJ, et Emotional and behavioral problems and mental health service utilization of youth living with HIV acquired perinatally or later in life. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2009;21(11):1447-1454. doi:10.1080/09540120902883085
220. García-Navarro C, García I, Medín G, et Aspectos psicosociales en una cohorte de adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana por transmisión vertical. *NeuroCoRISpeS. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32(10):631-637. doi:10.1016/j.eimc.2013.11.008
221. Mellins CA, Brackis-Cott E, Leu CS, et al. Rates and types of psychiatric disorders in perinatally human immunodeficiency virus-infected youth and *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2009;50(9):1131-1138. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02069.x
222. Mellins CA, Malee Understanding the mental health of youth living with perinatal HIV infection: Lessons learned and current challenges. *Journal of the International AIDS Society*. 2013;16(1). doi:10.7448/IAS.16.1.18593

- 223.** le Prevost M, Arenas-Pinto A, Melvin D, et al. Anxiety and depression symptoms in young people with perinatally acquired HIV and HIV affected young people in AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV. 2018;30(8):1040-1049. doi:10.1080/09540121.2018.144 1972
- 224.** Kapetanovic S, Wiegand RE, Dominguez K, et Associations of medically documented psychiatric diagnoses and risky health behaviors in highly active antiretroviral therapy-experienced perinatally HIV-infected youth. AIDS Patient Care and STDs. 2011;25(8):493-501. doi:10.1089/apc.2011.0107
- 225.** Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive Neuropsychology Review. 2009;19(2):152-168. doi:10.1007/s11065-009- 9102-5
- 226.** van den Hof M, ter Haar AM, Scherpbier HJ, et al. Neurocognitive Development in Perinatally Human Immunodeficiency Virus-infected Adolescents on Long-term Treatment, Compared to Healthy Matched Controls: A Longitudinal Study. Clinical Infectious Diseases. 2020;32:21-29. doi:10.1093/cid/ciz386
- 227.** Robbins RN, Zimmerman R, Korich R, et al. Longitudinal trajectories of neurocognitive test performance among individuals with perinatal HIV-infection and -exposure: adolescence through young adulthood. AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV. 2020;32(1):21-29. doi:10.1080/09540121.2019.1626343
- 228.** Williams PL, Storm D, Montepiedra G, et al. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. Pediatrics. 2006;118(6). doi:10.1542/peds.2006- 0493
- 229.** Murphy DA, Wilson CM, Durako SJ, Muenz LR, Belzer M. Antiretroviral medication adherence among the REACH HIV-infected adolescent cohort in the USA. AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV. 2001;13(1):27-40. doi:10.1080/09540120020018161
- 230.** Kang E, Delzell DAP, Chhabra M, Oberdorfer Factors associated with high rates of antiretroviral medication adherence among youth living with perinatal HIV in Thailand. International Journal of STD and AIDS. 2015;26(8):534-541. doi:10.1177/0956462414545524
- 231.** Capilla M, Montes M, Gómez M, Barrio V. Primera adaptación del CDI-S a población española. Acción psicológica, ISSN 1578-908X, Vol 1, No 3, 2002, pags 263-272. 2002;1.
- 232.** Masip A, Amador-Campos J, Cebollero M. Características psicométricas de la Reynolds Adolescent Depression Scale en población comunitaria y clínica. International Journal of Clinical and Health 2008;8.
- 233.** Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, de Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. General Hospital Psychiatry. 2003;25(4):277-283. doi:10.1016/S0163-8343(03)00043-4
- 234.** Richardson LP, Rockhill C, Russo JE, et Evaluation of the PHQ-2 as a brief screen for detecting major depression among adolescents. Pediatrics. 2010;125(5). doi:10.1542/peds.2009-2712
- 235.** Berger BE, Ferrans CE, Lashley Measuring stigma in people with HIV: Psychometric assessment of the HIV stigma scale. Research in Nursing and Health. 2001;24(6):518-529. doi:10.1002/nur.10011
- 236.** Bussing R, Fernandez M, Harwood M, et al. Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: Psychometric properties and normative ratings from a school district Assessment. 2008;15(3):317-328. doi:10.1177/1073191107313888
- 237.** Duncan L, Georgiades K, Wang L, et al. Psychometric evaluation of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). Psychological Assessment. 2018;30(7):916-928. doi:10.1037/pas0000541
- 238.** Malhotra S, Padhy SK. Challenges in Providing Child and Adolescent Psychiatric Services in Low Resource Countries. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. 2015;24(4):777- doi:10.1016/j.chc.2015.06.007
- 239.** Philbin MM, Tanner AE, Chambers BD, et Transitioning HIV-infected adolescents to adult care
- 240.** Skeen SA, Sherr L, Croome N, et al. Interventions to improve psychosocial well-being for children affected by HIV and AIDS: a systematic review. Vulnerable Children and Youth Studies. 2017;12(2):91-116. doi:10.1080/17450128.2016.1276656
- 241.** McKay MM, Chasse KT, Paikoff R, et al. Family-level impact of the CHAMP family program: A community collaborative effort to support urban families and reduce youth HIV risk exposure. Family 2004;43(1):79-93. doi:10.1111/j.1545-5300.2004.04301007.x
- 242.** Brown LK, Kennard BD, Emslie GJ, et al. Effective Treatment of Depressive Disorders in Medical Clinics for Adolescents and Young Adults Living with HIV: A Controlled Trial. Journal of Acquired Immune Deficiency 2016;71(1):38-46. doi:10.1097/QAI.0000000000000803
- 243.** Kennard BD, Brown LT, Hawkins L, et Development and implementation of health and wellness CBT for individuals with depression and HIV. Cognitive and Behavioral Practice. 2014;21(2):237- 246. doi:10.1016/j.cbpra.2013.07.003
- 244.** Bhana A, McKay MM, Mellins C, Petersen I, Bell C. Family-based HIV prevention and intervention services for youth living in poverty-affected contexts: The CHAMP model of collaborative, evidence- informed programme Journal of the International AIDS Society. 2010;13(SUPPL. 2). doi:10.1186/1758-2652-13-S2-S8
- 245.** Belfer ML. Critical review of world policies for mental healthcare for children and adolescents. Current Opinion in 2007;20(4):349-352. doi:10.1097/YCO.0b013e3281bc0cf4
- 246.** Transitioning HIV-infected youth into adult health Pediatrics. 2013;132(1):192-197. doi:10.1542/ peds.2013-1073
- 247.** Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, et Central Nervous System Viral Invasion and

- 248.** doi:10.1093/infdis/jis326
- 249.** Gras G, Kaul M. Molecular mechanisms of neuroinvasion by monocytes-macrophages in HIV-1 Retrovirology. 2010;7. doi:10.1186/1742-4690-7-30
- 250.** Vitkovic L, Tardieu M. Neuropathogenesis of HIV-1 infection. Outstanding questions. *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences - Serie III.* 1998;321(12):1015-1021. doi:10.1016/S0764- 4469(99)80057-2
- 251.** Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, et al. HIV-associated neurocognitive disorder - Pathogenesis and prospects for treatment. *Nature Reviews Neurology.* 2016;12(4):234-248. doi:10.1038/ 2016.27
- 252.** Lindl KA, Marks DR, Kolson DL, Jordan-Sciutto KL. HIV-associated neurocognitive disorder: Pathogenesis and therapeutic *Journal of Neuroimmune Pharmacology.*
- 253.** Vago L, Bonetto S, Nebuloni M, et al. Pathological findings in the central nervous system of AIDS patients on assumed antiretroviral therapeutic regimens: Retrospective study of 1597 autopsies. 2002;16(14):1925-1928. doi:10.1097/00002030-200209270-00009
- 254.** Fois AF, Brew The Potential of the CNS as a Reservoir for HIV-1 Infection: Implications for HIV Eradication. *Current HIV/AIDS Reports.* 2015;12(2):299-303. doi:10.1007/s11904-015-0257-9
- 255.** Canestri A, Lescure F, Jaureguierry S, et al. Discordance Between Cerebral Spinal Fluid and Plasma HIV Replication in Patients with Neurological Symptoms Who Are Receiving Suppressive Antiretroviral Clinical Infectious Diseases. 2010;50(5):773-778. doi:10.1086/650538
- 256.** Churchill MJ, Gorry PR, Cowley D, et al. Use of laser capture microdissection to detect integrated HIV-1 DNA in macrophages and astrocytes from autopsy brain tissues. *Journal of NeuroVirology.* 2006;12(2):146-152. doi:10.1080/13550280600748946
- 257.** Cassol E, Misra V, Dutta A, Morgello S, Gabuzda D. Cerebrospinal fluid metabolomics reveals altered waste clearance and accelerated aging in HIV patients with neurocognitive impairment. 2014;28(11):1579-1591. doi:10.1097/QAD.0000000000000303
- 258.** Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS ONE.* 2008;3(6). doi:10.1371/journal. 0002516
- 259.** Fauci AS, Marston Ending the HIV-AIDS pandemic - Follow the science. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(23):2197-2199. doi:10.1056/NEJMp1502020
- 260.** Etherton MR, Lyons JL, Ard KL. HIV-associated Neurocognitive Disorders and Antiretroviral Therapy: Current Concepts and Controversies. *Current Infectious Disease Reports.* 2015;17(6). doi:10.1007/s11908-015-0485-6
- 261.** Robertson K, Liner J, Meeker RB. Antiretroviral neurotoxicity. *Journal of NeuroVirology.* 2012;18(5):388-399. doi:10.1007/s13365-012-0120-3
- 262.** Rojas-Celis V, Valiente-Echeverría F, Soto-Rifo R, Toro-Ascuy D. New Challenges of HIV-1 Infection: How HIV-1 Attacks and Resides in the Central Nervous Cells. 2019;8(10):1245. doi:10.3390/cells8101245
- 263.** Antinori A, Arendt G, Becker JT, et Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology.* 2007;69(18):1789-1799. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
- 264.** Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART AIDS. 2007;21(14):1915-1921. doi:10.1097/QAD.0b013e32828e4e27
- 265.** Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, et al. Neurocognitive Impairment in Patients Treated with Protease Inhibitor Monotherapy or Triple Drug Antiretroviral Therapy. *PLoS ONE.* 2013;8(7). doi:10.1371/journal.pone.0069493
- 266.** Portilla I, Reus S, León R, et al. Neurocognitive Impairment in Well-Controlled HIV-Infected Patients: A Cross-Sectional AIDS Research and Human Retroviruses. 2019;35(7):634- 641. doi:10.1089/aid.2018.0279
- 267.** Muñoz-Moreno JA, Pérez-Álvarez N, Muñoz-Murillo A, et Classification models for neurocognitive impairment in HIV infection based on demographic and clinical variables. *PLoS ONE.* 2014;9(9). doi:10.1371/journal.pone.0107625
- 268.** CASADO JL, BAYÓN C, PÉREZ VALERO I, et Estudio transversal para evaluar y analizar la prevalencia de detección positiva de síntomas de ansiedad, depresión y deterioro neurocognitivo en pacientes infectados por el VIH-1: estudio CRANlum. Subanálisis por sexos de la población española. *SIDA STUDI. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2012;30:26-27. Accessed June 23, 2020. <http://www.sidastudi.org/es/registro/ff8081813b4c32e8013bff80010100d6>
- 269.** Heaton RK, Franklin DR, Deutsch R, et al. Neurocognitive Change in the Era of HIV Combination Antiretroviral Therapy: The Longitudinal CHARTER Clinical Infectious Diseases. 2015;60(3):473-480. doi:10.1093/cid/ciu862
- 270.** Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, et A prospective cohort study of neurocognitive function in aviremic HIV-infected patients treated with 1 or 3 antiretrovirals. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2014;59(11):1627- 1634. doi:10.1093/cid/ciu640
- 271.** Langford D, Grigorian A, Hurford R, Adame A, Crews L, Masliah E. The role of mitochondrial alterations in the combined toxic effects of human immunodeficiency virus Tat protein and methamphetamine on calbindin positive-neurons. *Journal of NeuroVirology.* 2004;10(6):327-337. doi:10.1080/13550280490520961

- 272.** Gandhi N, Saiyed ZM, Napuri J, et al. Interactive role of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) clade-specific Tat protein and cocaine in blood-brain barrier dysfunction: Implications for HIV-1-associated neurocognitive Journal of NeuroVirology. 2010;16(4):295-306. doi:10.3109/13550284.2010.499891
- 273.** Chen W, Tang Z, Fortina P, et al. Ethanol potentiates HIV-1 gp120-induced apoptosis in human neurons via both the death receptor and NMDA receptor Virology. 2005;334(1):59-73. doi:10.1016/j.virol.2005.01.014
- 274.** Gaskill PJ, Calderon TM, Luers AJ, Eugenin EA, Javitch JA, Berman JW. Human immunodeficiency virus (HIV) infection of human macrophages is increased by dopamine: A bridge between HIV-associated neurologic disorders and drug American Journal of Pathology. 2009;175(3):1148-1159. doi:10.2353/ajpath.2009.081067
- 275.** Purohit V, Rapaka R, Shurtleff D. Drugs of abuse, dopamine, and HIV-associated neurocognitive disorders/HIV-associated dementia. Molecular Neurobiology. 2011;44(1):102-110. doi:10.1007/s12035-011-8195-z
- 276.** Aronow HA, Weston AJ, Pezeshki BB, Lazarus TS. Effects of coinfection with HIV and hepatitis C virus on the nervous The AIDS reader. 2008;18(1):43-48. <http://europepmc.org/abstract/MED/18240452>
- 277.** Morgello S, Estanislao L, Ryan E, et al. Effects of hepatic function and hepatitis C virus on the nervous system assessment of advanced-stage HIV-infected individuals. AIDS. 2005;19(SUPPL. 3). doi:10.1097/01.aids.0000192079.49185.f9
- 278.** Cherner M, Letendre S, Heaton RK, et al. Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. Neurology. 2005;64(8):1343-1347. doi:10.1212/01.WNL.0000158328.26897.0D
- 279.** McCutchan JA, Marquie-Beck JA, FitzSimons CA, et al. Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive Neurology. 2012;78(7):485-492. doi:10.1212/WNL.0b013e3182478d64
- 280.** Valcour VG, Sacktor NC, Paul RH, et al. Insulin resistance is associated with cognition among HIV-1-infected patients: The Hawaii aging with HIV Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2006;43(4):405-410. doi:10.1097/01.qai.0000243119.67529.f5
- 281.** Wright EJ, Grund B, Robertson K, et al. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. Neurology. 2010;75(10):864-873. doi:10.1212/0b013e3181f11bd8
- 282.** Livelli A, Vaida F, Ellis RJ, et al. Correlates of HIV RNA concentrations in cerebrospinal fluid during antiretroviral therapy: a longitudinal cohort study. The Lancet HIV. 2019;6(7):e456-e462. doi:10.1016/S2352-3018(19)30143-2
- 283.** Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS. 2011;25(14):1747-1751. doi:10.1097/QAD.0b013e3182834a40cd
- 284.** Airoidi M, Bandera A, Trabattoni D, et al. Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Naïve Patients with Advanced Disease: The Role of Virus and Intrathecal Immune Activation. Clinical & developmental 2012;2012:467154. doi:10.1155/2012/467154
- 285.** Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology. 2007;69(18):1789-1799. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
- 286.** Watkins CC, Treisman GJ. Cognitive impairment in patients with Aids – Prevalence and severity. HIV/AIDS - Research and Palliative 2015;7:35-47. doi:10.2147/HIV.S39665
- 287.** Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: Charter Study. Neurology. 2010;75(23):2087-2096. doi:10.1212/0b013e318200d727
- 288.** Heaton RK, Franklin DR, Deutsch R, et al. Neurocognitive Change in the Era of HIV Combination Antiretroviral Therapy: The Longitudinal CHARTER Clinical Infectious Diseases. 2015;60(3):473-480. doi:10.1093/cid/ciu862
- 289.** Cysique LA, Brew Comorbid depression and apathy in HIV-associated neurocognitive disorders in the era of chronic HIV infection. In: Handbook of Clinical Neurology. Vol 165. Elsevier B.V.; 2019:71-82. doi:10.1016/B978-0-444-64012-3.00006-X
- 290.** Janssen RS, Cornblath DR, Epstein LG, et al. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Neurology. 1991;41(6):778-785. doi:10.1212/wnl.41.6.778
- 291.** Antinori A, Arendt G, Grant I, et al. Assessment, Diagnosis, and Treatment of HIV-Associated Neurocognitive Disorder: A Consensus Report of the Mind Exchange Program. Clinical Infectious 2013;56. doi:10.1093/cid/cis975
- 292.** Gisslén M, Price RW, Nilsson The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: Are we overestimating the real prevalence? BMC Infectious Diseases. 2011;11. doi:10.1186/1471-2334-11-356
- 293.** Meyer ACL, John Boscardin W, Kwasa JK, Price RW. Is it time to rethink how neuropsychological tests are used to diagnose mild forms of HIV-associated neurocognitive disorders? Impact of false-positive rates on prevalence and Neuroepidemiology. 2013;41(3-4):208-216. doi:10.1159/000354629
- 294.** Underwood J, de Francesco D, Leech R, Sabin CA, Winston Medicalising normality? Using a simulated dataset to assess the performance of different diagnostic criteria of HIV-associated cognitive impairment. PLoS ONE. 2018;13(4). doi:10.1371/journal.pone.0194760
- 295.** Huizenga HM, Smeding H, Grasman RPPP, Schmand B. Multivariate normative comparisons. 2007;45(11):2534-2542. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.011
- 296.** Blackstone K, Moore DJ, Franklin DR, et al. Defining neurocognitive impairment in HIV: Deficit scores versus clinical ratings. Clinical Neuropsychologist. 2012;26(6):894-908. doi:10.1080/1385.2012.694479



297. Grant I, Franklin DR, Deutsch R, et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic Neurology. 2014;82(23):2055-2062. doi:10.1212/WNL.0000000000000492
298. Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: A systematic review of the literature. AIDS. 2013;27(15):2385-2401. doi:10.1097/QAD.0b013e328363bf56
299. López E, Steiner AJ, Smith K, et al. Diagnostic utility of the HIV dementia scale and the international HIV dementia scale in screening for HIV-associated neurocognitive disorders among Spanish-speaking adults. Applied Neuropsychology:Adult. 2017;24(6):512-521. doi:10.1080/23279095.2016.1214835
300. Prats A, López-Masramon E, Pérez-Álvarez N, et al. NEU Screen Shows High Accuracy in Detecting Cognitive Impairment in Older Persons Living With HIV. The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care : 2019;30(1):35-41. doi:10.1097/JNC.0000000000000003
301. Cherner M, Masliah E, Ellis RJ, et al. Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of
302. Moore DJ, Masliah E, Rippeth JD, et al. Cortical and subcortical neurodegeneration is associated with HIV neurocognitive impairment. AIDS. 2006;20(6):879-887. doi:10.1097/01.aids.0000218552.69834.00
303. Cysique LA, Casaletto KB, Heaton Reliably Measuring Cognitive Change in the Era of Chronic HIV Infection and Chronic HIV-Associated Neurocognitive Disorders. In: Current Topics in Behavioral Neurosciences. Curr Top Behav Neurosci; 2019. doi:10.1007/7854\_2019\_116
304. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
305. Ganesan A, Crum-Cianflone N, Higgins J, et al. High Dose Atorvastatin Decreases Cellular Markers of Immune Activation Without Affecting HIV-1 RNA Levels: Results of a Double-blind Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. The Journal of infectious diseases. 2011;203:756- doi:10.1093/infdis/jiq115
306. Blackstone K, Moore DJ, Heaton RK, et al. Diagnosing symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders: Self-report versus performance-based assessment of everyday functioning. Journal of the International Neuropsychological Society. 2012;18(1):79-88. doi:10.1017/S135561771100141X
307. Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated Neurology. 2004;63(11):2084-2090. doi:10.1212/01.WNL.0000145763.68284.15
308. Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, et al. The role of compartment penetration in PI-Monotherapy: The Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. AIDS. 2007;21(10):1309-1315. doi:10.1097/QAD.0b013e32814e6b1c
309. Best BM, Letendre SL, Koopmans P, et al. Low cerebrospinal fluid concentrations of the nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitor, Tenofovir. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2012;59(4):376-381. doi:10.1097/QAI.0b013e318247ec54
310. Bumpus S, Qing MA, Best Antiretroviral Concentrations in Brain Tissue Are Similar to or Exceed Those in CSF. - CROI Conference. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) . Published 2015. Accessed June 24, 2020. <https://www.croiconference.org/abstract/antiretroviral-concentrations-brain-tissue-are-similar-or-exceed-those-csf/>
311. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. Archives of 2008;65(1):65-70. doi:10.1001/archneurol.2007.31
312. Letendre S, Ellis R, Everall I, Ances B, Bharti A, Mccutchan Neurologic Complications of HIV
313. Santos G, Locatelli I, Metral M, et al. Cross-Sectional and Cumulative Longitudinal Central Nervous System Penetration Effectiveness Scores Are Not Associated With Neurocognitive Impairment in a Well Treated Aging Human Immunodeficiency Virus-Positive Population in Switzerland. Open forum infectious diseases. 2019;6:ofz277. doi:10.1093/ofid/ofz277
314. Letendre S, FitzSimons C, Ellis R, Clifford D, Collier A, Gelman Correlates of CSF Viral Loads in 1,221 volunteers of the CHARTER cohort. CROI Conference. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) . Published 2010. Accessed June 24, 2020. <https://charternmtc.org/content/correlates-csf-viral-loads-1221-volunteers-charter-cohort>
315. Perez-Valero I, Ellis R, Heaton R, et al. Cerebrospinal fluid viral escape in aviremic HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: Prevalence, risk factors and neurocognitive AIDS. 2019;33(3):475-481. doi:10.1097/QAD.0000000000002074
316. Ellis RJ, Letendre S, Vaida F, et al. Randomized Trial of Central Nervous System-Targeted Antiretrovirals for HIV-Associated Neurocognitive Clinical Infectious Diseases. 2014;58(7):1015-1022. doi:10.1093/cid/cit921
317. 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. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2009;52(1):56-63. doi:10.1097/QAI.0b013e3181af83d6
318. Smurzynski M, Wu K, Letendre S, et al. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. AIDS. 2011;25(3):357-365. doi:10.1097/QAD.0b013e32834171f8
319. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-
320. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. AIDS. 2009;23(11):1359-1366. doi:10.1097/QAD.0b013e32832c4152

- 321.** Robertson KR, Su Z, Margolis DM, et Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology*. 2010;74(16):1260-1266. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d9ed09
- 322.** Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et Rivastigmine for HIV-associated neurocognitive disorders: A randomized crossover pilot study. *Neurology*. 2013;80(6):553-560. doi:10.1212/WNL.0b013e3182815497
- 323.** Muñoz-Moreno JA, Prats A, Moltó J, et al. Transdermal rivastigmine for HIV-associated cognitive impairment: A randomized pilot PLoS ONE. 2017;12(8). doi:10.1371/journal.pone.0182547
- 324.** Sacktor N, Miyahara S, Deng L, et al. Minocycline treatment for HIV-associated cognitive impairment: results from a randomized trial. *Neurology*. 2011;77(12):1135-1142. doi:10.1212/0b013e31822f0412
- 325.** Zhao Y, Navia BA, Marra CM, et al. Memantine for AIDS dementia complex: Open-label report of actg HIV Clinical Trials. 2010;11(1):59-67. doi:10.1310/hct1101-59
- 326.** Schifitto G, Navia BA, Yiannoutsos CT, et Memantine and HIV-associated cognitive impairment: A neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS*. 2007;21(14):1877-1886. doi:10.1097/QAD.0b013e32813384e8
- 327.** Schifitto G, Zhang J, Evans SR, et al. A multicenter trial of selegiline transdermal system for HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*. 2007;69(13):1314-1321. doi:10.1212/01.wnl.0000268487.78753.0f
- 328.** Evans SR, Yeh TM, Sacktor N, et al. Selegiline Transdermal System (STS) for HIV-associated cognitive impairment: Open-label report of ACTG 5090. *HIV Clinical Trials*. 2007;8(6):437-446. doi:10.1310/hct0806-437
- 329.** Letendre SL, Woods SP, Ellis RJ, et Lithium improves HIV-associated neurocognitive impairment. *AIDS*. 2006;20(14):1885-1888. doi:10.1097/01.aids.0000244208.49123.1b
- 330.** Schifitto G, Zhong J, Gill D, et al. Lithium therapy for human immunodeficiency virus type 1-associated neurocognitive impairment. *Journal of NeuroVirology*. 2009;15(2):176-186. doi:10.1080/13550280902758973
- 331.** Schifitto G, Peterson DR, Zhong J, et al. Valproic acid adjunctive therapy for HIV-associated cognitive impairment: A first trial. *Neurology*. 2006;66(6):919-921. doi:10.1212/01.wnl.0000204294.28189.03
- 332.** Digicaylioglu M, Kaul M, Fletcher L, Downen R, Lipton Erythropoietin protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment. *Annals of Neurology*. 2010;68(3):342-352. doi:10.1002/ana.22070
- 333.** Kang YJ, Digicaylioglu M, Russo R, et al. Erythropoietin plus insulin-like growth factor-I protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive impairment. *Annals of Neurology*. 2010;68(3):342-352. doi:10.1002/ana.22070
- 334.** Schifitto G, Sacktor N, Marder K, et Randomized trial of the platelet-activating factor antagonist lexipafant in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*. 1999;53(2):391-396. doi:10.1212/wnl.53.2.391
- 335.** Clifford DB, McArthur JC, Schifitto G, et al. A randomized clinical trial of CPI-1189 for HIV-associated cognitive-motor impairment. *Neurology*. 2002;59(10):1568-1573. doi:10.1212/01.wnl.0000034177.47015.DA
- 336.** Navia BA, Dafni U, Simpson D, et al. A phase I/II trial of nimodipine for HIV-related neurologic impairment. *Neurology*. 1998;51(1):221-228. doi:10.1212/WNL.51.1.221
- 337.** Letendre SL, Marquie-Beck J, Ellis RJ, et al. The role of cohort studies in drug development: Clinical evidence of antiviral activity of serotonin reuptake inhibitors and HMG-CoA reductase inhibitors in the central nervous system. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2007;2(1):120-129. doi:10.1007/s11481-006-9054-y
- 338.** Heseltine PNR, Goodkin K, Atkinson JH, et Randomized double-blind placebo-controlled trial of peptide T for HIV-associated cognitive impairment. *Archives of Neurology*. 1998;55(1):41-51. doi:10.1001/archneur.55.1.41
- 339.** Kleim JA, Jones TA. Principles of Experience-Dependent Neural Plasticity: Implications for Rehabilitation After Brain Damage. *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR*. 2008;51(1). doi:10.1044/1092-4388(2008/018)
- 340.** Plassman BL, Williams JW, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: Factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. In: *Annals of Internal Medicine*. Vol 153. American College of Physicians; 2010:182-193. doi:10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00258
- 341.** Chow FC, Lyass A, Mahoney TF, et Baseline 10-Year Cardiovascular Risk Scores Predict Cognitive Function in Older Persons, and Particularly Women, Living With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. Published online January 3, 2020. doi:10.1093/cid/ciz1214
- 342.** Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(9):1069-1075. doi:10.1001/archinte.163.9.1069
- 343.** McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;2009(4). doi:10.1002/14651858.CD004034.pub3
- 344.** Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(1):71-77. doi:10.2337/diacare.28.1.71
- 345.** McCutchan A, Marquie-Beck J, Letendre Contributions of metabolic syndrome to neurocognitive impairment. . Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Published February 2009. Accessed June 26, 2020. <https://www.thebodypro.com/article/croi-2009-highlights-review-cardiovascular-disease-hiv>

- 346.** Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP, et al. Apolipoprotein E #4 Allele, Elevated Midlife Total Cholesterol Level, and High Midlife Systolic Blood Pressure Are Independent Risk Factors for Late-Life Alzheimer Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137(3):149. doi:10.7326/0003-4819-137-3-200208060-00006
- 347.** Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive Topics in antiviral medicine. 2011;19(4):137-142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22156215>
- 348.** Yadav A, Betts MR, Collman M. Statin modulation of monocyte phenotype and function: implications for HIV-1-associated neurocognitive disorders. *Journal of NeuroVirology*. 2016;22(5):584-596. doi:10.1007/s13365-016-0433-8
- 349.** Byrnes V, Miller A, Lowry D, et al. Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on
- 350.** Clifford DB, Vaida F, Kao YT, et al. Absence of neurocognitive effect of hepatitis C infection in HIV-coinfected people. *Neurology*. 2015;84(3):241-250. doi:10.1212/WNL.0000000000001156
- 351.** Rubin LH, Maki H. HIV, Depression, and Cognitive Impairment in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *Current HIV/AIDS Reports*. 2019;16(1):82-95. doi:10.1007/s11904-019-00421-0
- 352.** Vance DE, Eagerton G, Harnish B, McKie P, Fazeli PL. Cognitive prescriptions: A nursing approach to increasing cognitive reserve. *Journal of Gerontological Nursing*. 2011;37(4):22-31. doi:10.3928/00989134-20101202-03
- 353.** Féart C, Samieri C, Barberger-Gateau P. Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2010;13(1):14-18. doi:10.1097/MCO.0b013e3283331fe4
- 354.** Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*. 2009;66(2):216-225. doi:10.1001/archneurol.2008.536
- 355.** Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(4). doi:10.1002/14651858.CD009002.pub3
- 356.** Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine*. 2010;72(3):239-252. doi:10.1097/PSY.0b013e3181d14633
- 357.** Monroe AK, Zhang L, Jacobson L, et al. The association between physical activity and cognition in men with and without HIV infection. *HIV Medicine*. 2017;18. doi:10.1111/hiv.12490
- 358.** Kåreholt I, Lennartsson C, Gatz M, Parker MG. Baseline leisure time activity and cognition more than two decades later. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2011;26(1):65-74. doi:10.1002/gps.2490
- 359.** Stern C, Munn Z. Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia: a systematic review. *International journal of evidence-based healthcare*. 2010;8(1):2-17. doi:10.1111/j.1744-1609.2010.00150.x
- 360.** Catz SL, Gore-Felton C, McClure JB. Psychological distress among minority and low-income women living with HIV. *Behavioral Medicine*. 2002;28(2):53-60. doi:10.1080/08964280209596398
- 361.** Duncan LG, Moskowitz JT, Neilands TB, Dilworth SE, Hecht FM, Johnson MO. Mindfulness-based stress reduction for HIV treatment side effects: A randomized, wait-list controlled trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012;39(1):e1-7. doi:10.1097/QAI.0b013e318229ba41
- 362.** Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *American Journal of Epidemiology*. 2007;166(4):367-378. doi:10.1093/aje/kwm116
- 363.** Harrison JD, Dochney JA, Blazekovic S, et al. The nature and consequences of cognitive deficits among tobacco smokers with HIV: a comparison to tobacco smokers without HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2017;23(4):550-557. doi:10.1007/s13365-017-0526-z
- 364.** Kim JW, Lee DY, Lee BC, et al. Alcohol and cognition in the elderly: A review. *Psychiatry*. 2012;9(1):8-16. doi:10.4306/pi.2012.9.1.8
- 365.** Martin-Thormeyer EM, Paul R. Drug abuse and hepatitis C infection as comorbid features of HIV-associated neurocognitive disorder: Neurocognitive and neuroimaging features. *Neuropsychology Review*. 2009;19(2):215-231. doi:10.1007/s11065-009-9101-6
- 366.** Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorder: Pathophysiology in relation to drug addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1187:122-128. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05277.x
- 367.** Byrd DA, Fellows RP, Morgello S, et al. Neurocognitive impact of substance use in HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;58(2):154-162. doi:10.1097/QAI.0b013e318229ba41
- 368.** Gaskill PJ, Calderon TM, Coley JS, Berman JW. Drug-induced increases in CNS dopamine alter monocyte, macrophage and T cell functions: Implications for HAND. *Journal of Neuroimmune*. 2013;8(3):621-642. doi:10.1007/s11481-013-9443-y
- 369.** *Neuropsychological* Routledge; 2017. doi:10.4324/9781315629537
- 370.** Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: Updated review of the literature from 2003 through 2013. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2011;92(4):519-530. doi:10.1016/j.apmr.2010.11.015
- 371.** Dickinson D, Tenhula W, Morris S, et al. A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(2):170-180. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09020264
- 372.** Yu F, Rose KM, Burgener SC, et al. Cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and dementia. *Journal of Gerontological Nursing*. 2009;35(3):23-29. doi:10.3928/00989134-20090301-10



- 373.** Martin M, Clare L, Altgassen AM, Cameron MH, Zehnder F. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;(1). doi:10.1002/14651858.cd006220.pub2
- 374.** Becker JT, Dew MA, Aizenstein HJ, et al. A pilot study of the effects of internet-based cognitive stimulation on neuropsychological function in HIV Disability and Rehabilitation. 2012;34(21):1848-1852. doi:10.3109/09638288.2012.667188
- 375.** Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, et Benefits of a Cognitive Rehabilitation Program on Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients. Preliminary Findings. Journal of the International Neuropsychological Society. 2007;13(1 Supplement 1:19).
- 376.** Guideline for Alzheimer`s Disease . California workgroup on Guidelines for Alzheimer`s Disease Management. Published 2008. Accessed June 26, 2020. <http://caalz.org/guidelines.htm>.
- 377.** Cognitive disorders and HIV/AIDS: HIV-associated dementia and delirium. . New York (NY): New York State Department of Published September 12, 2007. Accessed June 25, 2020. [http:// guideline.gov/content.aspx?id=12561](http://guideline.gov/content.aspx?id=12561).
- 378.** Kritsilis M, Rizou S v., Koutsoudaki PN, Evangelou K, Gorgoulis VG, Papadopoulos D. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(10). doi:10.3390/ijms19102937

## 5. 5. TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS ASOCIADOS AL VIH

### Índice:

- 5.2. ETIOPATOGENIA
- 5.3. EPIDEMIOLOGÍA
- 5.4. FACTORES DE RIESGO
- 5.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- 5.6. DIAGNÓSTICO

La principal complicación producida por el VIH a nivel del SNC son los trastornos neurocognitivos asociados al VIH (TNAV). El desarrollo de un TNAV condiciona una pérdida progresiva de funcionalidad que se puede asociar con una peor calidad y esperanza de vida. Por este motivo, la identificación, la prevención y el tratamiento precoz de los TNAV debería formar parte del manejo integral que requieren las personas con VIH.

### 5.2. ETIOPATOGENIA

---

Los TNAV son la consecuencia de una serie de procesos patogénicos inducidos, de forma directa o indirecta, por el VIH que alteran la homeostasis cerebral. El VIH es un virus neurotrópico y como tal es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y de infectar diferentes tipos celulares en el SNC, desde el momento mismo de la infección<sup>(245)</sup>. Por lo general, el VIH en el SNC suele estar confinado en los espacios perivasculares del cerebro, donde infecta principalmente linfocitos y en menor medida macrófagos perivasculares. Durante los ciclos de replicación del virus, el VIH puede sufrir mutaciones en su envuelta que van a aumentar su afinidad por las células microgliales y, cuando esto ocurre, el VIH aumenta su capacidad para infiltrar el parénquima cerebral y para producir cuadros de encefalitis<sup>(246)</sup>.

Tanto en las formas leves, como en la encefalitis, el daño neuronal no va a ser directo, al carecer el VIH de capacidad para infectar neuronas adultas<sup>(247)</sup>, sino la consecuencia de un aumento de la inflamación cerebral (aumento del estrés oxidativo y de los radicales libres), de la producción de sustancias neurotóxicas (por el virus y el sistema inmune) y del depósito de esfingolípidos y beta-amiloide<sup>248</sup>. En las fases iniciales de la infección, estos fenómenos van a alterar de forma leve la función neuronal y a producir síntomas cognitivos leves<sup>(249)</sup>. En las fases avanzadas de la infección, la inflamación y la neurotoxicidad son tan intensas que la neurona no puede responder a la agresión e inicia su apoptosis, lo que favorece que los síntomas cognitivos sean más graves<sup>(250)</sup>.

En los pacientes con TNAV, el inicio del TAR produce una disminución de la inflamación y de la neurotoxicidad que contribuye a normalizar el funcionamiento neuronal y glial, lo que se traduce en una mejoría de los síntomas cognitivos del paciente. La persistencia de déficits cognitivos a pesar del TAR ha sido motivo de estudio los últimos 20 años<sup>(248)</sup>. Al respecto se han propuesto dos hipótesis, no excluyentes: La primera plantea al cerebro como un santuario donde algunos TAR no penetrarían lo suficiente como para controlar la replicación viral de forma efectiva<sup>(251,252)</sup>. La segunda hipótesis sugiere que los TNAV son consecuencia de la persistencia

de fenómenos inflamatorios y neurotoxicidad no inducidos por la replicación del VIH sino por disfunción astrocitaria<sup>(248,253,254)</sup> y activación microglia persistente inducida por la translocación bacteriana<sup>255</sup> o la reconstitución inmune<sup>(256)</sup>.

Ya sea por replicación viral persistente, por fenómenos inflamatorios o por otras causas indirectas como alteraciones a nivel de la vascular cerebral o el uso de fármacos neurotóxicos<sup>(257,258)</sup>, la alteración de la homeostasis cerebral va a producir disfunción neuronal (retracción axonal y dendrítica<sup>259</sup>, alteración del potencial de membrana y desregulación en la liberación o recaptación de neurotransmisores) cuyo correlato clínico serán los TNAV.

### 5.3. EPIDEMIOLOGÍA

---

La prevalencia y la incidencia de los TNAV ha cambiado de forma sustancial desde el comienzo de la epidemia del SIDA hasta el momento actual. Debido a este cambio continuo, consecuencia de la mejoría progresiva del TAR y del cambio en el perfil sociodemográfico de los nuevos contagios, muchos de los estudios realizados para estimar la prevalencia e incidencia de los TNAV se han quedado desfasados y es posible que sus resultados sobrestimen la prevalencia e incidencia actual de los TNAV.

#### Prevalencia

La prevalencia de los TNAV ha sido estimada en diversos estudios. Los más relevantes se han incluido en la Tabla 5. De ellos, el estudio de mayor calidad metodológica es el realizado por la cohorte CNS HIV *Anti-Retroviral Therapy Effect Research* (CHARTER)

<sup>(260)</sup>. En este estudio se observó que la prevalencia de los TNAV dependía de la proporción de comorbilidades detectadas en la población, así como de sus características clínico-demográficas. En personas sin comorbilidades, con un buen control inmunoviológico de su infección VIH, la prevalencia de TNAV en este estudio fue del 30% el 83% observado en personas con comorbilidades severas y un control deficiente del VIH.

En España, los estudios publicados adolecen de limitaciones metodológicas. Dos estudios, realizados en Madrid (n=191) y Alicante (n=84), siguiendo las Recomendaciones para el diagnóstico establecidas en el consenso de Frascati<sup>261</sup>, han estimado que la proporción de TNAV en pacientes en TAR, con buen control virológico y sin comorbilidades significativas rondaría el 20-40%<sup>(262,263)</sup>. Un tercer estudio realizado en Cataluña (n=331), utilizando una metodología similar, estimó proporciones entorno al 40% en naïve y del 50% en pacientes pretratados<sup>(264)</sup>. Utilizando técnicas de cribado, un estudio realizado a nivel nacional (n=825) estimó que el 42,5% de las mujeres y el 33,7% de los hombres presentaban, en el Brief Neurocognitive Screen, resultados compatibles con un posible TNAV 265. Otro estudio catalán (n=106), detectó con el NEU niveles ligeramente superiores (48%)<sup>(264)</sup>.

#### Incidencia

Establecer una tasa de incidencia para los TNAV es complicado al tratarse de un proceso dinámico en el que, el grado de deterioro cognitivo necesario para establecer el diagnóstico pueden fluctuar a lo largo del tiempo. Por esta razón, en general se prefiere hablar de tendencias que de tasas de incidencia. En la cohorte CHARTER (n=436), se estimó que, a lo largo del tiempo (mediana 35 meses), el 22,7% de las personas con VIH iban a desarrollar un declinar de su función cognitiva (vs. el 16,5% que iban a mejorar su funcionamiento cognitivo)<sup>266</sup>.

A pesar de estas limitaciones, disponemos estudios en los que se ha evaluado la incidencia de los TNAV. El más representativo es el estudio ALLRT (n=1166) en el que se estimó, utilizando una prueba de cribado (BNCS), que la incidencia de TNAV era del 21%<sup>(261)</sup>. En España, en personas con VIH bien controladas y sin comorbilidades significativas (n=134), la incidencia de TNAV fue del 8,2%<sup>(267)</sup>.

## 5.4. FACTORES DE RIESGO

---

La detección de aquellos factores asociados con los TNAV es un elemento clave para establecer las medidas de prevención y el tratamiento de esta entidad. Por este motivo, el número de estudios publicados y de factores identificados (>20) es muy extenso. De cara a unas guías de práctica clínica, consideramos relevante centrarnos en aquellos que tienen un mayor impacto clínico.

Si para ello nos basamos en los datos de la cohorte CHARTER, el declinar cognitivo se asoció fundamentalmente con dos factores, la coexistencia de comorbilidades y el control de la infección con el TAR<sup>(266)</sup>.

### 5.1.1. COMORBILIDADES

---

La detección y el tratamiento de las comorbilidades es un elemento relevante a la hora de prevenir y tratar los TNAV. A continuación, comentaremos las más relevantes:

#### **Enfermedad mental**

Como se ha avanzado en el punto 4 de estas guías, la enfermedad mental, en general, y la sintomatología depresiva, en particular, se han relacionado con un peor rendimiento cognitivo y un mayor riesgo de desarrollar TNAV.

#### **Consumo de drogas**

El consumo de alcohol, cocaína y metanfetamina son factores de riesgo para los TNAV. A este respecto, se han identificado efectos neurotóxicos sinérgicos entre la proteína Tat, la cocaína y la metanfetamina<sup>268,269</sup>, y entre el alcohol y la gp120<sup>(270)</sup>. También se ha sugerido un mecanismo

común por el que las drogas, al aumentar los niveles de dopamina, pueden favorecer los TNAV al estimular la replicación del VIH en los macrófagos del SNC<sup>(271,272)</sup>.

### **Coinfección por el VHC**

En el pasado la coinfección VIH/VHC, con independencia del grado de afectación hepática<sup>(273,274)</sup>, se ha relacionado un mayor riesgo de presentar TNAV<sup>(275)</sup>. Actualmente esta asociación no está tan clara.

### **Alteraciones metabólicas y enfermedad vascular**

La obesidad central se ha postulado como uno de los factores metabólicos más relevante asociado a los TNAV<sup>(276)</sup>. Otros factores que se han asociado con un mayor riesgo de TNAV son los factores de riesgo clásico<sup>(277,278)</sup>, así como la enfermedad aterosclerótica<sup>(278,279)</sup>.

## **5.1.2. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

---

En la cohorte CHARTER los participantes que no recibían TAR presentaron el doble de riesgo de declinar cognitivo, con independencia del grado de supresión viral proporcionado por el TAR<sup>(266)</sup>. Este papel protector del TAR puede deberse tanto al efecto directo del control de la replicación viral en el SNC como a la prevención de los fenómenos asociados con la inmunodepresión.

### **Control de la replicación viral**

Diversos estudios han observado una relación directa entre los niveles de replicación del VIH y la proporción de TNAV<sup>(279)</sup>. Por el contrario, en el estudio prospectivo realizado por la cohorte CHARTER, el grado de control viral de los pacientes que recibían TAR no se relacionó con el riesgo de presentar declinar cognitivo. Esto podría deberse a dos factores: 1) que el efecto deletéreo de un control viral menos intenso a nivel del SNC sea bajo y por tanto imperceptible durante un periodo de seguimiento relativamente corto como el de la cohorte CHARTER. O 2) que este potencial efecto se vea compensado, como se explica de forma detallada en el punto 7º de esta guía, por una reducción en la potencial neurotoxicidad asociada al TAR.

### **Inmunosupresión**

Diversos estudios han observado una relación inversa entre el nadir de CD4 y el riesgo de presentar un TNAV<sup>(280)</sup>. Dentro de los fenómenos asociados con la inmunodepresión que podrían contribuir a los TNAV, se ha postulado la activación inmune secundaria a fenómenos de translocación bacteriana<sup>(281)</sup>.

## **5.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

---

Las manifestaciones clínicas producidas por la infección VIH a nivel del SNC pueden englobarse en tres categorías: alteraciones cognitivas (concentración, atención, memoria...), alteraciones del comportamiento (apatía, pérdida del impulso sexual, desregulación emocional...) y alteraciones motoras. Desde que disponemos del TAR, las más relevantes y las que en la actualidad guían el diagnóstico de los TNAV son las alteraciones cognitivas<sup>(282)</sup>. La queja cognitiva de los TNAV se puede confundir con frecuencia con la de otros trastornos psiquiátricos como la depresión. Un aspecto diferenciador entre ambas entidades es que en los TNAV no suele observarse disforia ni episodios de llanto o tristeza<sup>(283,284)</sup>.

En la actualidad, la mayoría de las personas con VIH que son diagnosticadas de un TNAV suelen encontrarse asintomáticas o presentar síntomas cognitivos leves<sup>(3)</sup>. La afectación cognitiva más común en estos casos suele observarse a nivel de la memoria de trabajo, la atención y las funciones ejecutivas. La mayoría de estos casos suele tener una situación clínica estable durante muchos años y no es infrecuente que en algunos puedan observarse mejorías a nivel cognitivo<sup>(285)</sup>. Es infrecuente encontrar alteraciones a nivel motor, si bien, en algunos casos, se pueden identificar alteraciones en la marcha y en la coordinación motriz fina. Por el contrario, no es infrecuente detectar trastornos afectivos (apatía, pérdida del impulso sexual y disminución de la respuesta emocional)<sup>(286)</sup>. Desde el punto de vista funcional, los pacientes con TNAV leves no suelen reportar déficits o los atribuyen al estrés o la fatiga. Cuando se detectan alteraciones funcionales, estas suelen ser: dificultad para leer, para realizar tareas complejas o para mantener la concentración en actividades o conversaciones<sup>(286)</sup>.

Los pacientes con TNAV severos suelen detectarse en personas con infecciones por VIH avanzadas ( $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup>)<sup>(280)</sup>. El inicio de los síntomas suele ser subagudo (déficit de atención y concentración, síntomas depresivos y afectación de la psicomotricidad fina), y su curso fluctuante. Una vez instaurado el cuadro, se suele observar un perfil de afectación subcortical caracterizado por déficits severos a nivel de la memoria, la atención, la concentración, el procesamiento de la información y/o las funciones ejecutivas. Las funciones corticales suelen estar preservadas, siendo excepcional observar fenómenos de afasia, agnosia y apraxia. A nivel motor, las alteraciones durante la exploración neurológica son la norma (movimientos oculares sacádicos, disdiadococinesia, hiperreflexia y aparición de signos de liberación frontal tales como el reflejo de prensión, de succión, hociqueo o los reflejos glabulares), pudiendo en fases terminales observarse un retraso psicomotor severo o cuadros de mutismo. A nivel del comportamiento, suelen evidenciarse alteraciones conductuales y del estado anímico, apatía, abulia, insomnio, irritabilidad y/o ansiedad. En algunos casos, estos cuadros pueden progresar a psicosis y/o trastornos bipolares. De forma característica estos déficits conllevan una afectación severa del funcionamiento diario del individuo. No siendo infrecuente que, los afectados no sean capaces de percibir estos déficits funcionales y sean las personas del entorno del paciente las que los pongan en evidencia<sup>(282)</sup>.

## 5.6. DIAGNÓSTICO

---

Los criterios para el diagnóstico de los TNAV fueron establecidos por primera vez por la Asociación Americana de Neurología en 1991<sup>(287)</sup> y modificados en el documento de consenso de expertos de Frascati de 2007<sup>282</sup>. A pesar de contar con más de 10 años de antigüedad, estos criterios siguen estando vigentes. Desde 2007, han surgido iniciativas como la del *Mind Exchange Working Group* en 2013<sup>(288)</sup>, con el objetivo completar y actualizar aspectos no contemplados o desactualizados del documento de consenso de Frascati.

El diagnóstico de los TNAV se establece en base a la presencia de un cuadro de deterioro cognitivo adquirido en al menos dos áreas cognitivas y a la ausencia otras etiologías a las que pueda atribuirse el deterioro<sup>(282)</sup>. Para poder establecer el diagnóstico serán por tanto necesario que el paciente sea evaluado neuropsicológica y médicamente por profesionales expertos.

La clasificación de Frascati gradúa los TNAV en base a los criterios recogidos en la Tabla 6 en TNAV asintomáticos, TNAV leves y demencia VIH. Igualmente establece tres categorías para clasificar las comorbilidades identificadas durante la evaluación médica: Incidentales, contribuyentes y confusoras. Las comorbilidades confusoras serán aquellas cuya presencia pueda justificar per se el cuadro de deterioro cognitivo y cuya presencia no nos permitirá establecer un diagnóstico de TNAV. Por el contrario, las incidentales y contribuyentes serán aquellas cuya presencia no es suficiente para justificar el deterioro y por lo tanto permitirán establecer un diagnóstico de TNAV.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN Y CRIBADO

---

Definir qué pacientes VIH deben ser evaluados a nivel neurocognitivo y cuáles no es un aspecto controvertido sobre el que no existe consenso. Mientras las guías EACS proponen limitar el diagnóstico a pacientes sintomáticos que no presenten comorbilidades confusoras ni cuadros de depresión no tratados<sup>49</sup>, las Recomendaciones del *Mind Exchange Working Group* establecían el uso de instrumentos de cribado en todos los pacientes VIH como mínimo al inicio del tratamiento, al cambiar de tratamiento o en presencia de cualquier síntoma neuropsiquiátrico<sup>288</sup> y el documento de consenso de GeSIDA de 2012, abogaba por aplicar una prueba de cribado cada 6 meses a todos los pacientes con quejas cognitivas y/o factores de riesgo (edad >50 años, CD4 actual <200 cels/mm<sup>3</sup>, nadir de CD4 <350 cels/mm<sup>3</sup>, SIDA actual o pasado, nivel de escolarización bajo, interrupción del TAR o coinfección por el VIH). Esta disparidad de criterios es consecuencia principalmente de una falta de consenso sobre la entidad de los TNAV asintomáticos y sobre la utilidad y validez de los instrumentos de cribado.

#### Relevancia de los trastornos asintomáticos



Mientras que para algunos expertos los TNAV asintomáticos tienen la misma trascendencia y pronóstico que los TNAV leves, para otros solo son el resultado de un exceso de sensibilidad de los criterios diagnósticos<sup>289-291</sup> y proponen el uso de métodos de evaluación alternativos como el método llamado *Comparaciones Multivariadas Normativas* (MNC, por sus siglas en inglés, *Multivariate Normative Comparisons*), que ha sido desarrollado para intentar controlar el número de falsos positivos sin disminuir la sensibilidad<sup>292</sup>. En el momento actual, la evidencia existente no permite recomendar estos abordajes alternativos a los criterios establecidos por el consenso de Frascati en 2007.

Respecto a si existen diferencias clínicas y pronosticas entre los TNAV asintomáticos y los leves, para Blackstone y cols. la diferencia entre ambas entidades solo radica en el grado de requerimiento cognitivo del individuo y en lo exhaustiva que sea la evaluación funcional<sup>293</sup>. Teniendo en cuenta esto y que ambas entidades mostraron el mismo riesgo de declinar cognitivo en la cohorte CHARTER<sup>294</sup>, no hay datos que sustenten una diferenciación clara entre ambas entidades.

### **Instrumentos de cribado**

Debido a la complejidad que conlleva el proceso de diagnóstico de los TNAV se han ensayado distintas estrategias para su cribado, de las cuales las más relevantes se incluyen en la Tabla 7.

La mayor parte de estos instrumentos se basan en la selección y aplicación de una batería breve de pruebas neurocognitivas con alta sensibilidad para la detección de aquellas alteraciones neurocognitivas que son más prevalentes entre los pacientes con un TNAV. Analizando la evidencia disponible, un metaanálisis publicado por Zipursky y col. en AIDS en 2013, identificaba la publicación de estudios de validación para 39 instrumentos de cribado de los TNAV<sup>295</sup>. Los autores de este metaanálisis concluyeron indicando que ninguna de las estrategias evaluadas dispone de la suficiente sensibilidad y capacidad diagnóstica como para recomendar su uso de forma generalizada. Este metaanálisis también identificó deficiencias metodológicas en la mayoría de los estudios analizados.

En lengua castellana, desde 2013 se han publicado nuevos estudios de validación para alguna de las herramientas ya incluidas en el metaanálisis de Zipursky y col, como la *HIV Dementia Scale (HDS)* y la *International HIV Dementia Scale (IHDS)*<sup>296</sup>, así como para otras nuevas como el *Neurocognitive (NEU) Screen*<sup>297</sup>. Como era de esperar, los resultados de sensibilidad (S) y especificidad (E) para el HDS (S: 68,2%, E: 62,7%) y el IHDS (S: 41,3%, E: 75%) fueron modestos y similares a los ya reportados<sup>296</sup>. Los resultados obtenidos por el NEU Screen fueron mejores y adecuados a los deseables para una prueba de cribado en todos los estratos de edad a partir de los 30 años, siendo esta prueba especialmente sensible en >60 años (S: 91%, E: 92,3%)<sup>297</sup>. La principal limitación para recomendar el uso del NEU Screen como herramienta de cribado para los TNAV es la ausencia de estudios que confirmen su validez externa.

### **Recomendaciones:**

- No se recomienda el uso rutinario de instrumentos de cribado para los TNAV con el objetivo de establecer una indicación de evaluación neuropsicológica, en ningún perfil de pacientes (A-I).
- En centros con un acceso limitado al diagnóstico neuropsicológico de los TNAV, los instrumentos de cribado pueden ser de utilidad, en pacientes con quejas cognitivas, para establecer criterios de derivación a otros centros con capacidad diagnóstica (C-III).
- De los instrumentos de cribado disponibles, serían de elección aquellos con sensibilidades y especificidades >70%, validados en población VIH española (como el NEU Screen) (A-III).
- Los instrumentos de cribado son de utilidad en estudios epidemiológicos cuyo objetivo sea realizar estimaciones groseras de la posible prevalencia de los TNAV (C-III).

### 5.1.1. DIAGNÓSTICO NEUROPSICOLÓGICO

---

El diagnóstico neuropsicológico de los TNAV comprende la evaluación tanto del funcionamiento cognitivo como del grado de afectación funcional que puedan presentar los pacientes diagnosticados de deterioro cognitivo, a nivel profesional, en el hogar y/o a nivel social.

#### Evaluación del funcionamiento neurocognitivo

De los métodos para evaluar el funcionamiento cognitivo el que cuenta con un mayor grado de evidencia es el establecido en el documento de consenso de Frascati<sup>282</sup>. El diagnóstico de deterioro neurocognitivo en base a estos criterios ha sido relacionado en diversos estudios tanto con variables clínicas relacionadas con el VIH, como con marcadores de alteración cerebral asociadas al VIH<sup>298,299</sup>. A continuación, resumimos

los aspectos clave a la hora de aplicar estas Recomendaciones.

La evaluación neurocognitiva deberá realizarla un profesional que cuente con la suficiente formación y para su correcta interpretación deberán tenerse en cuenta no solo los resultados de la evaluación sino también del despistaje de comorbilidades médicas. Antes de someter a un paciente a una evaluación cognitiva se debe garantizar que su estado mental no se encuentra alterado por ningún factor externo como por ejemplo un trastorno psiquiátrico activo grave o un cuadro de intoxicación aguda. Cuando se identifiquen alguno de estos factores las guías recomiendan que se posponga la evaluación hasta que estos factores hayan sido tratados.

Siempre que sea posible, la evaluación del funcionamiento cognitivo se realizará mediante el uso de baterías neuropsicológicas amplias, que evalúen el funcionamiento en al menos las siguientes áreas cognitivas: Verbal/lenguaje, atención/memoria

de trabajo, abstracción/funciones ejecutivas, memoria (aprendizaje y recuerdo), velocidad de procesamiento de la información, percepción sensorial y habilidades motoras<sup>282</sup>.

El funcionamiento a nivel de cada área se evaluará con al menos dos pruebas diferentes, preferiblemente validadas en población española, y normalizadas por edad, género y/o nivel educativo. No existe consenso sobre cuales deberían de ser esas pruebas. En la Tabla 8 se incluyen algunas de las pruebas que cuentan con mayor consenso de uso en el diagnóstico de los TNAV en población española.

Cuando el resultado obtenido en una prueba o en el estudio de un área neurocognitiva es inferior a una desviación estándar por debajo de la media normativa establecida se entiende que un paciente presenta deterioro neurocognitivo en esa prueba o área. Para establecer que un paciente presenta deterioro neurocognitivo es necesario evidenciar deterioro en al menos dos áreas o dominios cognitivos. En el caso de que se desee realizar una estimación del grado de deterioro será necesario utilizar métodos de evaluación cuantitativos como el *global déficit score* o los *clinical ratings*<sup>293</sup>.

Siempre que se pueda habrá que intentar realizar una evaluación prospectiva del deterioro cognitivo. De esta forma se podrán diferenciar aquellos pacientes que, con independencia de su nivel de funcionamiento, presenten un deterioro progresivo de aquellos en los que el deterioro se encuentre estabilizado. Desafortunadamente la evidencia disponible no establece cada cuanto tiempo debemos reevaluar el funcionamiento cognitivo, aunque se recomienda espaciar las evaluaciones al menos 6 meses para minimizar el aprendizaje relacionado con la repetición (efecto de la práctica). Para evitar este efecto, existen normas de corrección ajustadas por el mismo, pero lamentablemente no han sido validadas en población española<sup>300</sup>.

En entornos donde la evaluación del funcionamiento cognitivo no se pueda realizar con una batería neuropsicológica amplia, aplicada por un psicólogo con experiencia, cualquier clínico podrá establecer un diagnóstico de presunción utilizando una herramienta estandarizada validada para examinar el estado mental del paciente: Mini-Mental<sup>301</sup> y instrumentos de cribado. Los puntos de corte para establecer un diagnóstico de deterioro cognitivo con los principales instrumentos de cribado se pueden consultar en la Tabla 7. El punto de corte recomendado para el mini-mental es de 25-26 puntos para el deterioro cognitivo leve y <25 puntos para el deterioro moderado-severo<sup>302</sup>. Estos puntos de corte deben utilizarse con precaución al no haber sido todavía validados para el diagnóstico de TNAV en población VIH española.

### **Evaluación de la funcionalidad**

De forma complementaria a la evaluación neurocognitiva, para poder categorizar los TNAV será necesario realizar una evaluación de la funcionalidad del paciente, ya sea mediante el uso de cuestionarios de síntomas funcionales, como el Patient's Assessment of Own Functioning Inventory (PAOFI) o el instrumental activities of daily living (IADL), o, añadiendo a estos, alguna prueba objetiva como la de manejo de la medicación (MMT). El uso de pruebas objetivas aumenta la sensibilidad para detectar las alteraciones funcionales a costa de aumentar el tiempo de evaluación en al menos 10 minutos<sup>303</sup>.

### **Recomendaciones:**

- La identificación de la queja cognitiva debería realizarse de forma proactiva al diagnóstico y al menos una vez cada 1-2 años (**A-III**).
- Siempre que se sospeche la existencia de un TNAV se recomienda la realización de una evaluación neuropsicológica reglada, basada en los criterios establecidos en el Consenso de Frascati de 2007 (**A-III**).
- Para el diagnóstico de los TNAC se recomienda la utilización de pruebas neuropsicológicas validadas en población española (**C-III**).
- Se recomienda hacer un control evolutivo de los TNAV en un plazo de tiempo de entre 6 meses y 1-2 años (**A-III**).
- Cuando no se tenga acceso a una evaluación neurológica reglada, se podrá establecer el diagnóstico posible TNAV si se identifica un resultado alterado en el Mini-Mental o en algún instrumento de cribado (**C-III**).
- Las pruebas más utilizadas para la evaluación funcional de los TNAV son el PAOFI y el IADL. Se recomienda asociar a estas pruebas subjetivas otra objetiva como la prueba de manejo de la medicación (**B-II**).

### 5.1.1. DESPISTAJE DE COMORBILIDADES

El diagnóstico de los TNAV, al tratarse de un diagnóstico de exclusión, requiere para su confirmación que se excluya la existencia de comorbilidades que puedan por sí mismas justificar el grado de deterioro neurocognitivo evidenciado en la evaluación neuropsicológica del paciente. El documento de consenso de Frascati enumeraba cuales son las principales comorbilidades que hay que evaluar y establece los parámetros para, en presencia de alguna de ellas, poder establecer o no el diagnóstico de TNAV<sup>282</sup>. En la Tabla 9 se incluyen las situaciones en las que no se podría establecer un diagnóstico de TNAV en base a la presencia de comorbilidades confusoras.

**Tabla 9:** Comorbilidades confusoras que no permitirían establecer en un paciente con deterioro cognitivo un diagnóstico de TNAV

- Evidencia de una ejecución subóptima, intoxicación o abstinencia durante la realización de la evaluación neuropsicológica.
- Trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos.
- Traumatismo craneoencefálico (leve o severo) con secuelas funcionales que imposibiliten al paciente volver a trabajar o estudiar con
- Retraso mental o retraso educativo
- Trastorno por uso de sustancias con un impacto significativo en el funcionamiento diario del paciente.
- Enfermedad oportunista del sistema nervioso central aguda: Meningitis, encefalitis, tumores,

- Enfermedades neurológicas activas: Esclerosis múltiple progresiva, epilepsia, accidente cerebrovascular agudo (ACVA), demencia de otras etiologías.
- Enfermedades sistémicas agudas definitorias de SIDA o no definitorias que cursen con un síndrome constitucional o con malnutrición (déficit de tiamina o vitamina B12).
- Hepatopatía por virus C severa (Child-Pugh B o C).

La evaluación de comorbilidades debe ser un proceso clínico que se base en la anamnesis y en los signos detectados durante una exploración neurológica exhaustiva del paciente. Aspectos claves que debe incluir la anamnesis son: la caracterización del perfil del deterioro cognitivo: cortical, subcortical o mixto; La evaluación de antecedentes personales relevantes: rendimiento académico, factores de riesgo cardiovascular, consumo de tóxicos y salud mental, traumatismos craneoencefálicos y enfermedades médicas relevantes (enfermedades definitorias de SIDA, infecciones del sistema nervioso central, neuropatías, coinfección por la hepatitis C, infecciones como el CMV o la sífilis...).

Respecto a la indicación de pruebas complementarias, hay algunas que se recomienda solicitar de rutina y otras de forma dirigida en función de los hallazgos de la anamnesis y la exploración física. En todo paciente con un TNAV se debería disponer de una analítica básica con serologías (hepatitis C, hepatitis B, CMV y sífilis), TSH, testosterona y niveles de vitamina B y folato, un electrocardiograma, una placa de tórax y una ecografía abdominal.

A todos los pacientes se les debería realizar una resonancia magnética cerebral, con el objetivo de evaluar la presencia de atrofia y su perfil y descartar la existencia de lesiones ocupantes de espacio y alteraciones de señal, y una extracción de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) para descartar que no existe escape viral del VIH en el LCR. A demás de la carga viral en el LCR, recomendamos evaluar en el LCR la

existencia de un patrón compatible con meningitis, serologías de sífilis (si procede), PCR de virus herpes, JC y BK y marcadores de la EA: proteína TAU, fosfo-TAU y beta-amiloide.

De forma no rutinaria en algunas ocasiones podría estar también indicado solicitar otras pruebas como un MAPA para despistaje de hipertensión, una evaluación de la agudeza visual y/o auditiva, un electroneurograma para valorar neuropatía o un EEG para valorar cuadros comiciales.

### **Recomendaciones:**

- Todo paciente VIH diagnosticado de deterioro cognitivo debe someterse a una evaluación médica para detectar comorbilidades que puedan alterar el funcionamiento neurocognitivo **(A-III)**.
- Siempre que técnicamente sea factible, se deberá ofrecer al paciente con VIH y deterioro cognitivo completar estudio con al menos una resonancia magnética cerebral y una punción lumbar **(B-III)**.

## 5.1. TRATAMIENTO

---

El tratamiento de los TNAV debe buscar, como primer objetivo, revertir el deterioro neurocognitivo y, cuando esto no sea posible, prevenir el declinar neurocognitivo. Para ello, habrá que intentar controlar tanto los efectos directos e indirectos que el VIH produce en el SNC como los producidos por otras comorbilidades neurocognitivas.

El tratamiento actual de los TNAV es principalmente farmacológico. La única medida que ha demostrado ser altamente eficaz en la prevención y tratamiento de los TNAV más severos es el TAR. La persistencia de TNAV leves a pesar del TAR ha favorecido la proliferación de estudios que han evaluado sin gran éxito el beneficio de añadir al TAR un fármaco neuroprotector frente a la acción del VIH. En los últimos años, se están comenzando a evaluar estrategias no farmacológicas como el manejo de comorbilidades con capacidad de deteriorar el funcionamiento cognitivo, la instauración de hábitos de vida saludables o la neurorehabilitación cognitiva; estrategias cuyos resultados son prometedores, pero todavía no son concluyentes.

### 5.6.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

---

#### • EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

La supresión de la carga viral de VIH es la medida que ha demostrado ser más efectiva, tanto a nivel terapéutico como preventivo, en el tratamiento de los TNAV. El TAR se ha relacionado con una reducción notable en la prevalencia e incidencia de la demencia VIH<sup>248</sup>, pero no de los TNAV asintomático y leves<sup>261,284</sup>. La persistencia de estas formas leves de TNAV en pacientes tratados con TAR de forma efectiva parece deberse a diversos factores como por ejemplo el inicio del TAR en fases tardías de la infección en las que ya se ha producido un daño neurológico irreversible<sup>280</sup>.

Un aspecto controvertido sobre el papel del TAR en los TNAV es si todas las pautas de fármacos antirretrovirales (ARV) tienen la misma eficacia en la prevención y tratamiento de los TNAV. Desde los primeros años de uso del TAR se comenzaron a detectar casos de pacientes en los que a pesar de recibir TAR, la carga viral de VIH en LCR se mantenía detectable. El estudio de estos casos mostró que los niveles en LCR para algunos de los ARV que recibían estos pacientes eran inferiores a los necesarios para conseguir una supresión eficaz del VIH. Esto, junto a la constatación en estos pacientes de correlación entre la carga viral en LCR y la presencia de TNAV<sup>304</sup>, hizo que algunos expertos planteasen que la persistencia de los TNAV a pesar del TAR se debía al uso de ARV con una penetrabilidad en LCR insuficiente para controlar completamente la replicación del VIH en el SNC<sup>305</sup>. Y que para tratar los TNAV se abogase por el uso de aquellas pautas de TAR con una mayor penetrabilidad en LCR.

#### Penetrabilidad del TAR en LCR



Múltiples son los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos que se han realizado para caracterizar el perfil de penetrabilidad de los distintos ARV en LCR (Tabla 10). En general, el objetivo de estos estudios ha sido estimar el nivel de ARV que se alcanza en LCR y su relación con el nivel plasmático. Las principales limitaciones de estos estudios son: 1) Que en general incluyen un número reducido de casos. 2) Que usan distintas medidas para evaluar la actividad antiviral (concentraciones inhibitorias o efectivas 50 o 90). 3) Que la dosificación estudiada para algunos ARV está obsoleta. Y 4) que en muchos estudios se asumió erróneamente que los ARV en el LCR no se unían a proteínas.

En general, en la actualidad, todos los ARV tienen una penetrabilidad alta en LCR y las concentraciones que alcanzan son suficientemente elevadas como para suprimir la replicación de cepas de VIH salvajes. La única excepción sería Tenofovir, que en LCR alcanza niveles muy inferiores a los plasmáticos (<5%) que no superan la concentración inhibitoria (IC) 50 del VIH en un 23% de los pacientes<sup>306</sup>. El hallazgo en muestras cerebrales obtenidas de pacientes post- mortem de niveles muy elevados de Tenofovir en el tejido cerebral<sup>307</sup> ponen en cuestión que la penetrabilidad de Tenofovir en SNC sea baja y por tanto la capacidad de predecir la penetrabilidad en SNC de un ARV en base a sus concentraciones en LCR.

### **Traslación clínica de la penetrabilidad de ARV en LCR**

Con el objetivo de trasladar los resultados de los estudios de penetrabilidad de los ARV en LCR a la práctica clínica se ha desarrollado scores de penetración del TAR en LCR. El más relevante es el *Central Nervous System penetration and effectiveness* (CPE) score desarrollado entre 2004 y 2008 en la cohorte CHARTER a partir de las características fisicoquímicas y farmacocinéticas de los distintos ARV. En 2008 fue publicada una primera aproximación que fue corregida en 2010<sup>308,309</sup>. Desde 2010 el CPE score no ha sido revisado. En un estudio publicado en 2019 otros autores han publicado una versión actualizada cuya utilidad no ha sido validada<sup>310</sup>.

El CPE score demostró predecir el riesgo de presentar replicación viral persistente en LCR<sup>311</sup> pero ha sido incapaz de demostrar en la propia cohorte CHARTER su utilidad para predecir los cuadros de escape viral en LCR, la presencia de deterioro cognitivo o el declinar cognitivo<sup>266,284,312</sup>. Tampoco ha demostrado su utilidad como herramienta que guie la selección del TAR en pacientes con TNAV<sup>313</sup>. La utilidad del CPE score también ha sido evaluada fuera de CHARTER con resultados contradictorios<sup>310,314-317</sup>.

La falta de eficacia del CPE score en muchos estudios se ha sugerido que podría deberse a la buena penetrabilidad que tienen todos los ARV actuales o a factores diferentes al control de la replicación viral como puede ser la neurotoxicidad del TAR<sup>318</sup>.

### **Recomendaciones:**

- El inicio precoz del TAR y el control de comorbilidades que puedan favorecer negativamente sobre el funcionamiento neurocognitivo son las medidas más efectivas para prevenir el desarrollo de TNAV (**A-I**).

- En pacientes sin síntomas neurocognitivos, la penetrabilidad en LCR no debe ser uno de los criterios que guíen la elección del TAR (**A-II**).
- En pacientes con sospecha de encefalitis VIH, de una enfermedad oportunista del SNC o con escape viral en LCR se recomienda iniciar un TAR que incluya fármacos activos y con alta penetrabilidad en LCR (**A-II**).
- Los pacientes, diagnosticados de TNAV y tratados con fármacos ARV con baja penetrabilidad en LCR, podría beneficiarse del cambio a una pauta de TAR con mayor penetrabilidad en LCR, siempre que el perfil de tolerabilidad del nuevo TAR sea similar o mejor al del previo (**C-I**).
- La interrupción del tratamiento antirretroviral está desaconsejada también a nivel de protección del SNC y, por tanto, se debería promover una correcta adherencia a la terapia antiviral (**B-III**).

### 5.6.1.1. TRATAMIENTOS COADYUVANTES

---

La falta de una eficacia del TAR en el tratamiento de los TNAV ha favorecido el estudio de estrategias terapéuticas adyuvantes con moléculas con propiedades neuroprotectoras in vitro. En general, la mayoría de estos estudios fueron estudios piloto de corta duración, sin potencia para demostrar el beneficio de la molécula evaluada. Por ello sus resultados deben ser interpretados con cautela.

#### Rivastigmina

La Rivastigmina, un inhibidor de la colinesterasa utilizado como tratamiento sintomático en la enfermedad de Alzheimer (EA), fue evaluada en 27 personas con VIH y deterioro cognitivo, durante entre 20-48 semanas, en dos ensayos clínicos piloto. En ambos, no se observaron beneficios a nivel cognitivo relevantes y sí un porcentaje elevado de efectos adversos y discontinuaciones relacionadas con el fármaco<sup>319-320</sup>.

#### Minociclina

La Minociclina, por su capacidad para reducir los niveles de óxido nítrico a nivel cerebral, fue evaluada en un ensayo clínico randomizado y doble ciego a 24 semanas en 107 participantes. El uso de minociclina fue seguro, pero no demostró ningún beneficio a nivel cognitivo<sup>321</sup>.

#### Memantina

La Memantina, por su capacidad protectora frente a la excitotoxicidad de la glicoproteína 120, fue evaluada en dos ensayos clínicos, también con resultados negativos a nivel cognitivo<sup>322,323</sup>.

#### Selegilina

La Selegilina, por su capacidad de reducir la oxidación de radicales libres a nivel cerebral, fue evaluada por vía transdérmica en el ACTG 5090. En este ensayo clínico, ciego a 24 semanas y abierto de semana 24 a 48, el uso de selegilina fue seguro, pero no demostró ningún beneficio a nivel cognitivo<sup>324,325</sup>.

### **Litio**

El Litio, por su capacidad protectora frente a la excitotoxicidad de la glicoproteína 120, ha sido evaluado en tres ensayos clínicos con resultados a nivel cognitivo contradictorios<sup>320,326,327</sup>.

### **Ácido valproico**

El ácido valproico, por su capacidad neuroprotectora in vitro frente al VIH, fue evaluado, sin demostrar beneficios a nivel cognitivo, en 22 pacientes en un ensayo clínico doble ciego piloto de 10 semanas<sup>328</sup>.

### **Eritropoyetina**

La Eritropoyetina ha demostrado capacidad neuroprotectora in vitro<sup>329</sup> y en modelos animales<sup>330</sup> frente a la excitotoxicidad producida por las proteínas de la envuelta del VIH.

### **Lexipafant**

El Lexipafant, por su efecto como inhibidor del factor activador de las plaquetas (marcador de inflamación asociado al daño neuronal), demostró que podría tener efecto beneficio a nivel cognitivo en un pequeño (n=13) ensayo clínico piloto doble ciego<sup>331</sup>.

### **CPI-1189**

El CPI-1189, por su efecto antioxidante neuroprotector in vitro, fue evaluado, sin demostrar beneficios a nivel cognitivo frente a placebo, en 64 individuos VIH en un ensayo clínico de 10 semanas<sup>332</sup>.

### **Nimodipino**

El Nimodipino, por su capacidad como antagonista voltaje-dependiente de los canales de calcio, fue evaluado, sin demostrar beneficios a nivel cognitivo frente a placebo, en 41 pacientes con deterioro cognitivo moderado-severo en un ensayo clínico de 16 semanas<sup>333</sup>.

### **Estatinas**

El papel de las estatinas, por su capacidad in vitro de modular la respuesta inmune y reducir la replicación del VIH, han sido evaluado en dos estudios, sin demostrar beneficios a nivel cognitivo o de reducción de la carga viral en LCR<sup>302,334</sup>.

### **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs)**

El papel de los ISRSs, por su capacidad in vitro inhibitoria de la replicación del VIH, ha sido evaluado en un estudio de cohortes en 658 pacientes. Este estudio demostró niveles más bajos de carga viral en LCR y un mejor rendimiento cognitivo en los pacientes tratados con ISRSs<sup>334</sup>.

### **Péptido T**

El péptido T (D-ala-péptido T-amida), por su papel protector frente a la excitotoxicidad de la glicoproteína 120, fue evaluado frente a placebo en 143 pacientes en un ensayo clínico doble ciego de 6 meses. Los resultados del estudio solo demostraron un potencial beneficio en el subgrupo de pacientes con un mayor grado de deterioro cognitivo y/o mejor situación inmunológica basal<sup>335</sup>.

### **Recomendaciones:**

- En pacientes diagnosticados de TNAV no se recomienda el uso de ninguna medida farmacológica adyuvante al TAR (A-I).

## **5.6.2. INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS**

---

Los estudios indican que nuestro cerebro y funciones cognitivas pueden ser influidos por factores modificables a través de mecanismos de neuroplasticidad sobre los que podemos intervenir con el objetivo de prevenir o tratar los TNAV<sup>336</sup>. Dentro de estas intervenciones, que denominamos no farmacológicas, tenemos la prevención de las comorbilidades, la mejora del estilo de vida y la rehabilitación neurocognitiva (Figura 2). De forma general, el manejo de estos factores no difiere de forma sustancial entre los pacientes VIH y la población general.

### **5.6.2.1. PREVENCIÓN DE LAS COMORBILIDADES**

---

Como ya se comentó en el punto 5.3, el virus no es la única condición capaz de favorecer el deterioro cognitivo de los pacientes infectados por VIH<sup>337</sup>. Como veremos a continuación, actuar sobre aquellas de estas condiciones que son modificables podría prevenir el declinar de la función cognitiva en los pacientes con TNAV:

#### **Prevención cardiovascular**

La hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus tipo 2 (DM) y la dislipemia (DL) son comorbilidades muy prevalentes en el VIH, asociadas con un aumento del riesgo de enfermedad microvascular cerebral y deterioro neurocognitivo. Por ejemplo, en pacientes VIH de edad avanzada, se ha identificado relación directa entre un mayor riesgo cardiovascular, estimado por ASCVD y Framingham, y una peor evolución cognitiva tras 4 años de seguimiento<sup>338</sup>.

Respecto a la HTA, el control de la tensión arterial con hipotensores en pacientes hipertensos con<sup>278</sup> y sin<sup>338</sup> VIH se ha asociado con menores tasas de demencia y, en población general, con menos riesgo de desarrollo de declinar cognitivo<sup>339</sup>, pero solo en pacientes sin enfermedad

cerebrovascular previa<sup>340</sup>. Para la DM, aunque no hay evidencia de que el control glucémico prevenga el deterioro cognitivo, sabemos que la hiperglucemia se ha asociado con un efecto deletéreo sobre el funcionamiento cognitivo, tanto en población general<sup>341</sup> como en VIH<sup>342</sup>. Finalmente, la DL se ha asociado tanto en población general<sup>343</sup> como VIH<sup>344</sup> con un riesgo aumentado de deterioro neurocognitivo. Como ya se ha comentado las estatinas podrían tener un papel tanto en el control de la DL como en la prevención de los TNAV<sup>345</sup>.

### **Curación de la hepatitis C**

En población general, la curación de la hepatitis C se ha asociado con mejorías a nivel del funcionamiento cognitivo y del metabolismo cerebral<sup>346</sup>. En VIH, no disponemos de datos sobre el efecto neurocognitivo de curar la hepatitis C. Aunque la evidencia del papel de la hepatitis C sobre la función cognitiva es controvertida<sup>347</sup>, sería de esperar que los efectos a nivel cognitivo de curar la hepatitis C fueran similares a los evidenciados en población general.

### **Trastornos mentales**

En general, tanto los trastornos mentales como los fármacos utilizados para su tratamiento se han relacionado con tasas elevadas de deterioro neurocognitivo.

Por ejemplo, para la depresión, existe una clara asociación entre esta entidad y la presencia de diversas alteraciones cognitivas (velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas, aprendizaje-memoria y motricidad)<sup>348</sup>. Aunque no está claro el efecto cognitivo a largo plazo que tiene el control de la depresión, a corto plazo sabemos que la depresión va a disminuir el rendimiento cognitivo por lo que se recomienda su tratamiento antes de evaluar a un paciente de un TNAV.

### **Miscelánea**

Existen otras comorbilidades en las que se ha señalado una posible asociación con los TNAV<sup>337</sup>; dadas su menor prevalencia o el menor grado de evidencia solo las reseñamos: insuficiencia renal crónica, déficit de vitamina B12; déficit de vitamina D, deficiencia de testosterona, disfunción tiroidea subclínica, estrógenos, hipotiroidismo subclínico, síndrome metabólico, obesidad.

## **5.6.2.2. INTERVENCIONES SOBRE LOS FACTORES ASOCIADOS AL ESTILO DE VIDA**

Existe una evidencia creciente de que nuestro estilo de vida contribuye a la capacidad del cerebro para afrontar las enfermedades y reaccionar a los desafíos<sup>349</sup>. Diversos estudios, la mayoría realizados en población general, han demostrado que la modificación de los principales factores asociados al estilo de vida puede producir beneficios a nivel del funcionamiento cognitivo.

### **Dieta**

Aunque no existe evidencia específica en población VIH, la llamada dieta mediterránea podría tener un efecto protector frente a los TNAV<sup>350</sup>. Un estudio ha observado una reducción del riesgo de deterioro cognitivo leve del 28% tras 4,5 años de seguimiento en pacientes que seguían una dieta mediterránea<sup>351</sup>. Respecto a los ácidos grasos omega-3, la última revisión Cochrane de 2016 sobre su valor en la prevención de la demencia no encontró pruebas suficientes para recomendar su uso<sup>352</sup>.

### **Actividad física**

En población general, el ejercicio físico regular se ha relacionado con menores tasas de deterioro neurocognitivo leve<sup>353</sup>. En VIH, aunque no se dispone de estudios longitudinales que hayan evaluado el efecto cognitivo de la actividad física, la evidencia sugiere que el ejercicio regular mejora la salud general del cerebro<sup>354</sup>.

### **Actividades de ocio**

En población general, las actividades de ocio (leer, dibujar, jugar al ajedrez o a las cartas, visitar un museo, tocar música, jardinería, cocinar o realizar actividades sociales, etc...) a lo largo de la vida y especialmente durante la mediana edad y la vejez podrían ser beneficiosas para prevenir la demencia<sup>355</sup>. Sin embargo, con la evidencia actual, que no incluye estudios específicos para VIH, no podemos establecer una relación causal directa entre ocio y función cognitiva<sup>356</sup>.

### **Reducción del estrés**

El estrés causa una serie de adaptaciones neuronales y endocrinas complejas que puede comprometer la supervivencia neuronal y disminuir la capacidad plástica del cerebro. En general, los pacientes infectados por VIH suelen tener un mayor distrés

psicológico, menor calidad de vida y mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos<sup>357</sup>. Aunque son numerosos los programas de reducción del estrés en pacientes VIH publicados con resultados positivos a nivel de cambios a nivel emocional y calidad de vida<sup>358</sup>, ninguno ha analizado la repercusión de estas intervenciones sobre el funcionamiento cognitivo.

### **Tabaquismo**

El consumo de tabaco parece asociarse en población general con aumento de riesgo de demencia<sup>359,360</sup>. En VIH, disponemos de un estudio comparativo en el que los fumadores VIH (n=103) tuvieron peores resultados a nivel de la memoria de trabajo y de la velocidad de procesamiento<sup>94</sup>. En cuanto a actuaciones, ningún estudio longitudinal ha valorado los efectos del abandono tabáquico sobre la cognición.

### **Consumo de alcohol**

La evidencia disponible respecto al efecto del consumo de alcohol sobre la función cognitiva no es concluyente, pero sugiere que un consumo bajo – moderado (<12g de alcohol) podría



tener un efecto protector sobre el rendimiento cognitivo, mientras que para consumos mayores el efecto sería negativo<sup>361</sup>. En VIH, los pacientes con dependencia al alcohol tienen mayores tasas de TNAV<sup>362</sup>.

### Uso de sustancias tóxica

Respecto al consumo de sustancias, la evidencia es contradictoria<sup>363,364</sup> y su efecto a nivel cognitivo va a depender del grado de consumo y del efecto neurotóxico directo e indirecto de cada sustancia (consultar punto 4.4). Con independencia de ello, se ha objetivado que el aumento de los niveles de dopamina que producen sustancias como la cocaína, la heroína o la metanfetamina produce una desregulación inmune de los monocitos y de la microglia que podría favorecer el desarrollo de los TNAV<sup>365</sup>.

### 5.6.2.3. REHABILITACIÓN COGNITIVA

---

La neurorehabilitación se define como el proceso que se ocupa de la mejorar los déficits cognitivos, emocionales, psicosociales y conductuales causados por un daño en el cerebro<sup>366</sup>. Los objetivos de estas estrategias son minimizar el impacto del deterioro cognitivo, optimizar las capacidades residuales, compensar la incapacidad ya instalada y promover un envejecimiento saludable preservando la dignidad del paciente.

Los programas de neurorehabilitación cognitiva han demostrado ser útiles en varias patologías que cursan con deterioro neurocognitivo como el daño cerebral adquirido<sup>367</sup> o la esquizofrenia<sup>368</sup>. Igualmente, estas técnicas han sido aplicadas con resultados menos claros, aunque alentadores, en la EA, en otras demencias<sup>369</sup> y más recientemente en gente mayor sana y con deterioro cognitivo leve<sup>370</sup>.

En el campo del VIH se han publicado muy pocos estudios que evalúen la eficacia de diferentes técnicas de intervención cognitiva<sup>371,372</sup>. Todos estos trabajos aplican técnicas de entrenamiento cognitivo y muestran efectos positivos, aunque varían mucho en su metodología y la muestra (Tabla 11).

#### Recomendaciones:

- En el tratamiento de los TNAV:

Se recomienda el manejo de todas las comorbilidades, susceptibles de ser modificadas, que puedan afectar la función cognitiva del individuo (**A-II**).

Se recomiendan las intervenciones encaminadas a favorecer hábitos de vida saludable como el ejercicio físico, la dieta mediterránea y el abandono de tóxicos (**A-II**). Otras medidas que podrían ser eficaces son favorecer las actividades de ocio y las estrategias de reducción del estrés (**B-III**). Podrían ser de utilidad los programas de rehabilitación y estimulación cognitiva (**B-II**).

## 6. Neuroenvejecimiento

### Índice:

- 6.2. Enfermedad de Alzheimer
- 6.3. Demencia vascular
- 6.4. Demencias que cursan con parkinsonismo
- 6.5. Demencias frontotemporales

El neuroenvejecimiento es un proceso fisiológico universal multifactorial e irreversible, asociado con fenómenos de senescencia neuronal y con el declinar progresivo de las funciones cognitivas<sup>375</sup>. En algunas personas, factores como el aumento del estrés oxidativo crónico cerebral se ha visto que pueden acelerar el neuroenvejecimiento, amplificar los déficits cognitivos y favorecer el desarrollo de demencia<sup>376</sup>. Estas demencias suelen tener un perfil de afectación cortical y afectan al 5-10% de los mayores de 65 años y al 50% de los mayores de 85<sup>377</sup>.

En las personas con VIH, la identificación de factores neurotóxicos secundarios a la infección y al TAR, como el depósito de beta-amiloide o el aumento del estrés oxidativo a nivel del SNC<sup>378</sup>, junto con la identificación de perfiles de deterioro cognitivo más corticales en mayores de 50 años ha llevado a algunos expertos a plantear la denominada hipótesis cortical. Esta hipótesis sugiere que los procesos neurotóxicos producidos por el VIH y el TAR van a potenciar los déficits cognitivos del neuroenvejecimiento y, por ende, aumentar la prevalencia y el desarrollo precoz de demencias corticales<sup>376</sup>. Aunque existen resultados contradictorios, en la mayoría de los estudios no se han identificado asociaciones significativas entre VIH y edad avanzada<sup>379</sup>. Una limitación importante de estos estudios es que consideraron como edad avanzada a partir de los 50 años, edad a la que los fenómenos de neuroenvejecimiento probablemente no sean aún clínicamente relevantes.

Con independencia de cual sea la prevalencia real de las demencias corticales, la realidad es que solo por el envejecimiento que está sufriendo la población VIH<sup>380</sup>, comentar el número de personas diagnosticadas de demencias asociadas con la edad van a aumentar de forma significativa en los próximos años, lo que va a suponer un reto para los profesionales encargados del cuidado de las personas con VIH. Por este motivo hemos creído indispensable incluir en esta guía aspectos clave sobre el diagnóstico y tratamiento de estas demencias.

### 6.2. Enfermedad de Alzheimer

---

La EA es el prototipo de demencia cortical y la causa más prevalente de demencia asociada a la edad en la población general<sup>67,381</sup>. En el desarrollo de la EA sabemos que van a intervenir factores genéticos y adquiridos, muchos de los cuales aún desconocemos. Uno de los factores que se ha postulado podría favorecer la EA es la infección por VIH, al favorecer el depósito de amiloide y de proteína TAU a nivel cerebral<sup>382</sup>. Por el momento, la ausencia de estudios que

demuestren claramente un aumento de la EA en las personas con VIH no permite confirmar que exista interacción entre ambos factores<sup>383,384,385</sup>.

## Diagnóstico

El curso clínico de la EA suele ser insidioso y progresivo. Se debe sospechar en personas con VIH de edad avanzada con un declinar progresivo de la memoria y, al menos otro déficit cognitivo, que repercuta en su funcionalidad, en ausencia de delirium, psicosis o evidencia de otro tipo de demencia<sup>386</sup>. En 2011 el *National Institute on Aging* y la (NIA-AA) establecieron tres categorías diagnósticas:

- **EA confirmada:** Requiere confirmación histopatológica.
- **EA probable:** deterioro cognitivo, con repercusión funcional significativa, en >1 de los siguientes dominios (memoria, funciones ejecutivas, espacio-visual, lenguaje y cambios en la personalidad, el humor o el comportamiento), de inicio insidioso y progresivo, en ausencia de delirium o de un trastorno psiquiátrico mayor.
- **EA posible:** Cuadro con un curso atípico del deterioro cognitivo y/o cuadro típico con evidencia de otra etiología que pueda causar deterioro

La escala de Montreal (*Montreal Cognitive Assessment - MoCA*) ([www.mocatest.org](http://www.mocatest.org)) puede ser útil para determinar la presencia y la progresión del cuadro clínico<sup>387</sup>. Como ocurre en los TNAV, la confirmación del deterioro cognitivo requerirá la realización de una evaluación neurocognitiva reglada que, a diferencia de lo que ocurre en el VIH, mostrará un patrón de afectación predominantemente cortical. Con el objeto de establecer el diagnóstico diferencial con los TNAV (Tabla 1), se recomienda la realización de una RM cerebral y de una punción lumbar con determinación de beta-amiloide y de las proteínas TAU y fosfo-TAU<sup>388</sup>. En la RM sería esperable observar una reducción del volumen del hipocampo y atrofia a nivel medial de los lóbulos temporales y en el LCR niveles bajos de 42-beta-amiloide y aumentados de TAU y fosfo-TAU31. En casos atípicos, podría ser de utilidad la realización de un PET de 18-fluoroxiglucosa y/o un PET de fotón único (SPET) en los que se esperaría encontrar respectivamente hipometabolismo e hipoperfusión en el hipocampo y en los lóbulos parietales y temporales<sup>389</sup>.

## Manejo y tratamiento

El uso de inhibidores de la colinesterasa (Galantamina, Donepezil, Rivastigmina), de Memantina y/o de vitamina E se han asociado con mejoras modestas en las evaluaciones cognitivas y en la funcionalidad de algunos pacientes con EA<sup>390,391,392</sup>. La seguridad y tolerabilidad de la vitamina E es excelente, siendo la de la Memantina mejor que la de los inhibidores de la colinesterasa. En pacientes con demencias avanzadas, el uso combinado de Donepezil y Memantina podría tener un beneficio modesto a nivel cognitivo y funcional<sup>393</sup>. En pacientes con cuadros más leves, se podría plantear, por su buena tolerabilidad, la asociación de Memantina + vitamina E.

Para el manejo de la sintomatología neuropsiquiátrica, siempre que sea posible, el tratamiento de primera línea sería la psicoterapia<sup>394</sup>. Desde el punto de vista farmacológico se recomienda el tratamiento con dosis bajas de ISRS, siendo de elección el Citalopram o la Sertralina<sup>395</sup>. Se recomienda monitorización del intervalo QT, especialmente en pacientes que tomen antirretrovirales que lo aumenten. El uso de antipsicóticos clásicos debe evitarse ya que se

asocian con un aumento de la mortalidad. De ser necesarios, los antipsicóticos de elección serían Olanzapina o Risperidona<sup>396</sup>. El uso de benzodiazepinas solo estaría indicado si son de vida media corta y se usan de forma breve en periodos estresantes<sup>397</sup>.

Aunque la evidencia es limitada como para establecer una recomendación de uso fuerte, las siguientes medidas no farmacológicas podrían tener efectos beneficiosos en los pacientes con EA: Favorecer una nutrición adecuada<sup>398</sup>, el ejercicio regular<sup>399</sup> y los programas de estimulación cognitiva<sup>397</sup> y/o terapia ocupacional<sup>398</sup>. Igualmente, el control de los factores de riesgo cardiovascular se ha visto que puede ralentizar la progresión de la enfermedad<sup>400</sup>.

### 6.3. Demencia vascular

Se denomina demencia vascular (DV) a cualquier deterioro cognitivo cuyo origen sea la enfermedad cerebrovascular y cuya severidad altere de forma significativa la funcionalidad de una persona<sup>67,401</sup>. La DV se relaciona con el envejecimiento y con los factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM dislipemia, obesidad y tabaquismo)<sup>402,403,404</sup>. En población general, se estima que la DV es la segunda causa de demencia tras la EA, contribuyendo al 25- 50% de todas las demencias<sup>405</sup>. En las personas con VIH, aunque la evidencia es aún limitada, se estima que los cuadros de DV podrían ser más precoces y su prevalencia estar aumentada<sup>4</sup>. La razón argumentada, la elevada prevalencia de factores de riesgo vascular que suelen asociarse a este colectivo<sup>277, 338, 406,407,408,409,410</sup>.

La expresividad clínica de la DV va a depender del tipo de territorio vascular afectado (macro o microvascular) y de su localización. En la DV macrovascular el deterioro aparece tras el accidente cerebrovascular agudo y se caracteriza por una marcada afectación de las funciones ejecutivas junto con signos de afectación cortical, como apraxia o afasia<sup>411</sup>. En la DV microvascular el cuadro clínico suele ser larvado y el perfil de deterioro cognitivo más leve y de predominio subcortical<sup>402</sup>. Este perfil hace que el diagnóstico diferencial con los TNAV en las personas con VIH sea extremadamente difícil por lo que en muchos casos se termina estableciendo un diagnóstico de demencia mixta.

#### Diagnóstico

Como ocurre con los TNAV, el diagnóstico se establece mediante una batería neurocognitiva, que debe evaluar al menos función ejecutiva, memoria, atención, lenguaje y función espacio-visual. Para el cribado se suele recomendar la escala de Montreal con un punto de corte de < 25 puntos<sup>387,412</sup>. A la hora del diagnóstico diferencial, la escala de isquemia de Hachinski puede ser de utilidad a la hora de establecer la probabilidad de que un componente vascular esté contribuyendo en el cuadro de demencia (Tabla 2)<sup>412</sup>. De forma adicional, el diagnóstico de la DV requiere la confirmación mediante una técnica de imagen de lesiones vasculares cerebrales, siendo la RM cerebral la técnica de elección<sup>401</sup> y la clasificación standard la STRIVE<sup>413</sup>.

#### Manejo y tratamiento

El tratamiento de la DV es sintomático. Suele incluir el uso de inhibidores de la colinesterasa (Galantamina, Donepezil, Rivastigmina) o el antagonista de la N-metil-D- aspartato Memantina, aunque su indicación es controvertida por la escasa eficacia de estos fármacos sobre la función cognitiva<sup>402</sup>, siendo el Donepezil el único fármaco que ha demostrado beneficios en las escalas funcionales y de comportamiento<sup>414</sup>. Antes del inicio de cualquiera de estos tratamientos hay que tener en cuenta las posibles interacciones de estos con el TAR. La prevención de la DV es un tema controvertido. Existe poca evidencia derivada de ensayos clínicos randomizados del impacto del control de los factores de riesgo cardiovascular sobre la incidencia de DV y la que hay es contradictoria(339,415-420). A pesar de ello, la *American Stroke Association* (ASA), para prevenir la DV recomienda controlar siete aspectos relacionados con el estilo de vida: tabaquismo, sedentarismo, obesidad, HTA, hipercolesterolemia e intolerancia glucídica en ayunas<sup>418</sup>.

## 6.4. Demencias que cursan con parkinsonismo

Dentro del diagnóstico diferencial de los cuadros de demencia en las personas con VIH, además de los TNAV, la EA y la DV, existen otras demencias que tienen en común, además del deterioro cognitivo, un cuadro de parkinsonismo (temblor, bradicinesia, rigidez y/o inestabilidad postural). Las más relevantes son la demencia de cuerpos de Lewy<sup>421</sup> y la demencia de la enfermedad de Parkinson<sup>422</sup>. La principal diferencia entre ambas es que la demencia de cuerpos de Lewy la demencia y el parkinsonismo aparecen más o menos a la vez, mientras en la demencia de la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo aparece 5-8 años antes que la demencia. Además, en la demencia de cuerpos de Lewy son características las alteraciones del sueño, las alucinaciones visuales, la fluctuación del nivel de alerta y una alteración espacio-visual muy marcada.

## 6.5. Demencias frontotemporales

Las demencias frontotemporales son un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por cambios en el comportamiento social y en la personalidad muy marcados o por afasia acompañada de degeneración de los lóbulos frontal y/o temporales<sup>423</sup>. En la (Tabla 3) se presenta el diagnóstico diferencial entre esta entidad, la EA, la DV y la demencia por cuerpos de Lewy.

### Recomendaciones:

- En pacientes mayores de 60 años con deterioro neurocognitivo será obligada la realización de pruebas complementarias (RM cerebral, niveles de beta-amiloide, TAU y fosfo-TAU en LCR +/- PET) que permitan descartar la existencia de una demencia asociada con la edad (A-III).
- El tratamiento farmacológico con inhibidores de la colinesterasa, Memantina y/o de vitamina E podría reducir la sintomatología cognitiva y funcional de las personas con EA (C-I).

- El tratamiento de elección de la sintomatología neuropsiquiátrica de la EA sería la psicoterapia (**A-I**). A nivel farmacológico se recomiendan las dosis bajas de ISRS (Citalopram o Sertralina) (**B-I**) y, cuando es necesario el uso de antipsicóticos, la Olanzapina o la Risperidona (**C-I**).
- En los pacientes con EA está contraindicado el uso de antipsicóticos clásicos (**A-I**) y debe evitarse el uso de benzodiazepinas (**B-II**).
- En el manejo de la EA podría ser de utilidad el mantenimiento de una dieta equilibrada, el ejercicio regular y los programas de estimulación cognitiva y/o terapia ocupacional (**B-II**).
- En pacientes con VIH y deterioro cognitivo compatible con un TNAV, que presenten factores de riesgo vascular y/o evidencia de patología vascular, la escala de isquemia de Hachinski y la clasificación STRIVE de las lesiones cerebrales vasculares son de utilidad para valorar la coexistencia de un cuadro de deterioro cognitivo vascular (**C-III**).
- En el manejo de la DV, el uso de Donepezil podría reducir la disfunción cognitiva y las alteraciones del comportamiento (**C-I**).
- Para la prevención de la DV se recomienda un control adecuado del tabaquismo, el sedentarismo, la obesidad, la HTA, la hipercolesterolemia y la intolerancia glucídica en ayunas (**A-III**).



## Tablas:

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial entre la EA y los TNAV

	TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS ASOCIADOS AL VIH	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
<b>Síntomas cognitivos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alteración en el recuerdo</li> <li>■ Bradipsiquia</li> <li>■ Alteración en la atención</li> <li>■ Disfunción ejecutiva</li> <li>■ Curso fluctuante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alteración del aprendizaje</li> <li>■ Déficit espacio-visual</li> <li>■ Amnesia semántica</li> <li>■ Déficit cognitivo global, progresivo</li> </ul>
<b>Síntomas motores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bradicinesia</li> <li>■ Pérdida de coordinación</li> <li>■ Inestabilidad en la marcha</li> <li>■ Inicio precoz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Aumento del tono muscular</li> <li>■ Mioclonías</li> <li>■ Alteración en la marcha y caídas en fases más avanzadas</li> </ul>
<b>Alteraciones del comportamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Apatía, depresión, agitación y ansiedad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Depresión, apatía, agitación, alucinaciones y delirios</li> </ul>
<b>Resonancia magnética</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Atrofia cerebral global</li> <li>■ Atrofia ganglios de la base y lóbulo frontal</li> <li>■ Pérdida de sustancia blanca periventricular y frontal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Atrofia cerebral global, de predominio temporal medial</li> <li>■ Marcada atrofia hipocampal</li> <li>■ Frecuentes lesiones de sustancia blanca</li> </ul>
<b>PET-amiloide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Negativo incluso en casos de bajos niveles de amiloide en LCR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Positivo</li> </ul>

**Tabla 2.** Escala de isquemia de Hachinski

2 PUNTOS	1 PUNTO	
Aparición brusca	Deterioro progresivo	Síntomas somáticos
Curso fluctuante	Confusión nocturna	Incontinencia emocional
Antecedente de ACVA	Personalidad conservada	Hipertensión
Síntomas neurológicos focales	Depresión	Aterosclerosis asociada

\* Punto de corte: > 7 afectación vascular muy probable.

**Tabla 3.** Características de las principales demencias por envejecimiento

	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	DEMENCIA VASCULAR	DEMENCIA CUERPOS LEWY	DEMENCIA FRONTO-TEMPORAL
<b>Hallazgos patológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Atrofia cerebral temporal</li> <li>■ Ovillos de TAU y fosfo-TAU</li> <li>■ Placas seniles de b-amiloide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Infartos lacunares múltiples</li> <li>■ Gliosis</li> <li>■ Atrofia cerebral focal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Atrofia cerebral</li> <li>■ Cuerpos Lewy intraneuronales con sinucleína alfa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Atrofia cerebral focal frontal y/o temporal</li> <li>■ Fosfo-TDP-43</li> <li>■ MAPT o FUS</li> </ul>
<b>Inicio y curso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Inicio lento</li> <li>■ Progresión en meses o años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Inicio rápido</li> <li>■ Progresión variable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Inicio lento</li> <li>■ Progresión en meses o años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Inicio lento</li> <li>■ Progresión en meses o años</li> </ul>
<b>Clínica inicial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Deterioro de la memoria a corto plazo + otros déficits leves</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Antecedente de alto riesgo o accidente cardiovascular</li> <li>■ Evidencia de enfermedad cerebrovascular en RM o TC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Parkinsonismo</li> <li>■ Movimientos oculares rápidos</li> <li>■ Alucinaciones visuales</li> <li>■ Preservación relativa de la memoria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cambios del comportamiento muy marcados</li> <li>■ Desinhibición</li> <li>■ Parafrasis y otros problemas del lenguaje</li> <li>■ Preservación de la memoria</li> </ul>

## Bibliografía:

1. Cantú Guzmán R, Álvarez Bermúdez J, Torres López E, Martínez Sulvarán O. Impacto psicosocial asociado al diagnóstico de infección por vih/SIDA: apartados cualitativos de medición. Revista Electrónica Medicina, Salud y Published online 2012.
2. Flowers P, Davis MM, Larkin M, Church S, Marriott C. Understanding the impact of HIV diagnosis amongst gay men in Scotland: An interpretative phenomenological Psychology & Health. 2011;26(10):1378-1391. doi:10.1080/08870446.2010.551213
3. Zeligman M, Wood AW. Conceptualizing an HIV Diagnosis Through a Model of Grief and Adultspan Journal. 2017;16(1):18-30. doi:10.1002/adsp.12031
4. Richard Lazarus MVMSF. Estrés y Procesos Cognitivos. (Martinez Roca, ed.); 1986.
5. Milena Gaviria A, Quiceno JM, Vinaccia S, Martínez LA, Otalvaro Estrategias de afrontamiento y ansiedad-depresión en pacientes diagnosticados con VIH/SIDA. Terapia Psicológica. 2009;27(1):5-13. doi:10.4067/s0718-48082009000100001
6. Carrobes JA, Remor E, Rodríguez-Alzamora Afrontamiento, apoyo social percibido y distrés emocional en pacientes con infección por VIH. [Relationship of coping and perceived social support to emotional distress in people living with HIV.]. Psicothema. 2003;15(3):420-426.
7. Chida Y, Vedhara Adverse psychosocial factors predict poorer prognosis in HIV disease: A meta-analytic review of prospective investigations. Brain, Behavior, and Immunity. 2009;23(4):434-445. doi:10.1016/j.bbi.2009.01.013
8. Ironson GH, O'Leirigh C, Weiss A, Schneiderman N, Costa PT. Personality and HIV Disease Progression: Role of NEO-PI-R Openness, Extraversion, and Profiles of Psychosomatic Medicine. 2008;70(2):245-253. doi:10.1097/PSY.0b013e31816422fc
9. Lee RS, Kochman A, Sikkema Internalized Stigma Among People Living with HIV-AIDS. AIDS
10. Guevara-Sotelo Y, Hoyos-Hernández Vivir con VIH: experiencias de estigma sentido en

11. Chan RCH, Mak WWS. Cognitive, Regulatory, and Interpersonal Mechanisms of HIV Stigma on the Mental and Social Health of Men Who Have Sex With Men Living With HIV. *American Journal of Men's* 2019;13(5):155798831987377. doi:10.1177/1557988319873778
12. Travaglini LE, Himelhoch SS, Fang LJ. HIV Stigma and Its Relation to Mental, Physical and Social Health Among Black Women Living with HIV/AIDS. *AIDS and Behavior*. 2018;22(12):3783-3794. doi:10.1007/s10461-018-2037-1
13. Atkinson JS, Nilsson Schönnesson L, Williams ML, Timpson Associations among correlates of schedule adherence to antiretroviral therapy (ART): A path analysis of a sample of crack cocaine using sexually active African-Americans with HIV infection. *AIDS Care*. 2008;20(2):253- 262. doi:10.1080/09540120701506788
14. Johnson CJ, Heckman TG, Hansen NB, Kochman A, Sikkema KJ. Adherence to antiretroviral medication in older adults living with HIV/AIDS: a comparison of alternative models. *AIDS Care*. 2009;21(5):541-551. doi:10.1080/09540120802385611
15. Santoro Pablo CF. Tipos de problemas de adherencia entre las personas con VIH y tendencias emergentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR). *Revista Multidisciplinaria del* 2013;1(1):41-58.
16. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Atención Primaria*. 2009;41(6):342-348. doi:10.1016/j. 2008.09.031
17. Owe-Larsson M, Säll L, Salamon E, Allgulander HIV infection and psychiatric illness. *African*
18. Dyer JG and Reducing HIV risk among people with serious mental illness. *J*
19. Parhami I, Fong TW, Siani A, Carlotti C, Khanlou H. Documentation of Psychiatric Disorders and Related Factors in a Large Sample Population of HIV-Positive Patients in California. *AIDS and* 2013;17(8):2792-2801. doi:10.1007/s10461-012-0386-8
20. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, et al. Psychiatric Disorders and Drug Use Among Human Immunodeficiency Virus–Infected Adults in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(8):721. doi:10.1001/archpsyc.58.8.721
21. Lopes M, Olsson M, Rabkin J, et Gender, HIV Status, and Psychiatric Disorders. *The Journal of*
22. Brandt The mental health of people living with HIV/AIDS in Africa: A systematic review. *African*
23. Burnam MA, Bing EG, Morton SC, et Use of mental health and substance abuse treatment services among adults with HIV in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(8):729-736. doi:10.1001/archpsyc.58.8.729
24. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(6):617. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617
25. Schadé A, van Grootheest G, Smit JH. HIV-infected mental health patients: Characteristics and comparison with HIV-infected patients from the general population and non-infected mental health *BMC Psychiatry*. 2013;13. doi:10.1186/1471-244X-13-35
26. Gallego L, Barreiro P, Lopez-Ibor Diagnosis and Clinical Features of Major Neuropsychiatric
27. Pence BW, O'Donnell JK, Gaynes Falling through the cracks. *AIDS*. 2012;26(5):656-658.
28. Beer L, Tie Y, Padilla M, Shouse Generalized anxiety disorder symptoms among persons with diagnosed HIV in the United States. *AIDS*. 2019;33(11):1781-1787. doi:10.1097/ QAD.0000000000002286
29. Rane MS, Hong T, Govere S, et al. Depression and Anxiety as Risk Factors for Delayed Care- Seeking Behavior in Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals in South Africa. *Clinical Infectious* 2018;67(9):1411-1418. doi:10.1093/cid/ciy309
30. Glynn TR, Safren SA, Carrico AW, et al. High Levels of Syndemics and Their Association with Adherence, Viral Non-suppression, and Biobehavioral Transmission Risk in Miami, a S. City with an HIV/AIDS Epidemic. *AIDS and Behavior*. 2019;23(11):2956-2965. doi:10.1007/s10461-019- 02619-0
31. Been SK, Schadé A, Bassant N, Kastelijns M, Pogány K, Verbon A. Anxiety, depression and treatment adherence among HIV-infected *AIDS Care*. 2019;31(8):979-987. doi:10.1080/ 09540121.2019.1601676
32. Zigmond AS, Snaith The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica*
33. Ferrando L, Bobes J Gibert M, Soto M, Soto M.I.N.I. Mini International Neuropsychiatric
34. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2005;19(6):567-596. doi:10.1177/0269881105059253
35. Rabkin HIV and depression: 2008 review and update. *Current HIV/AIDS Reports*. 2008;5(4):163-
36. doi:10.1007/s11904-008-0025-1
37. Leserman HIV disease progression: depression, stress, and possible mechanisms. *Biological*
38. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et Association Between Efavirenz as Initial Therapy for HIV- 1 Infection and Increased Risk for Suicidal Ideation or Attempted or Completed Suicide. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(1):1. doi:10.7326/ M14-0293
39. Slot M, Sodemann M, Gabel C, Holmskov J, Laursen T, Rodkjaer Factors associated with risk of depression and relevant predictors of screening for depression in clinical practice: a cross- sectional study among HIV-infected individuals in Denmark. *HIV Medicine*. 2015;16(7):393-402. doi:10.1111/hiv.12223

40. Robertson K, Bayon C, Molina J-M, et al. Screening for neurocognitive impairment, depression, and anxiety in HIV-infected patients in Western Europe and AIDS Care. 2014;26(12):1555- 1561. doi:10.1080/09540121.2014.936813
41. Morrison MF, Petitto JM, Have T ten, et al. Depressive and Anxiety Disorders in Women With HIV
42. Rao D, Feldman BJ, Fredericksen RJ, et al. A Structural Equation Model of HIV-Related Stigma, Depressive Symptoms, and Medication Adherence. AIDS and Behavior. 2012;16(3):711-716. doi:10.1007/s10461-011-9915-0
43. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-Analysis of the Relationship Between HIV Infection and Risk for Depressive Disorders. American Journal of Psychiatry. 2001;158(5):725-730. doi:10.1176/appi. 158.5.725
44. Tegger MK, Crane HM, Tapia KA, Uldall KK, Holte SE, Kitahata MM. The Effect of Mental Illness, Substance Use, and Treatment for Depression on the Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy among HIV-Infected Individuals. AIDS Patient Care and STDs. 2008;22(3):233-243. doi:10.1089/apc.2007.0092
45. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren Depression and HIV/AIDS Treatment Nonadherence: A Review and Meta-analysis. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2011;58(2):181-187. doi:10.1097/QAI.0B013E31822D490A
46. Springer SA, Dushaj A, Azar MM. The Impact of DSM-IV Mental Disorders on Adherence to Combination Antiretroviral Therapy Among Adult Persons Living with HIV/AIDS: A Systematic AIDS and Behavior. 2012;16(8):2119-2143. doi:10.1007/s10461-012-0212-3
47. Sherr L, Clucas C, Harding R, Sibley E, Catalan J. HIV and Depression – a systematic review of Psychology, Health & Medicine. 2011;16(5):493-527. doi:10.1080/13548506.2011.5 79990
48. Leserman Role of Depression, Stress, and Trauma in HIV Disease Progression. Psychosomatic
49. So#Armah K, Gupta S, Kundu S, et Depression and all#cause mortality risk in HIV#infected and HIV#uninfected US veterans: a cohort study. HIV Medicine. 2019;20(5):317-329. doi:10.1111/ hiv.12726
50. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 10.0 — EACS. Published November Accessed June 25, 2020. [https://www.eacsociety.org/files/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf).
51. Treisman GJ, Soudry O. Neuropsychiatric Effects of HIV Antiviral Medications. Drug Safety. 2016;39(10):945-957. doi:10.1007/s40264-016-0440-y
52. Aragonès E, Roca M, Mora F. Abordaje Compartido de La Depresión: Consenso Multidisciplinar ; 2018. Accessed June 25, 2020. Ebook disponible en: [www.semefc.es/wp-content/uploads/2018/05/ Consenso\\_depresion.pdf](http://www.semefc.es/wp-content/uploads/2018/05/ Consenso_depresion.pdf).
53. Laperriere A, Ironson GH, Antoni MH, et al. Decreased Depression Up to One Year Following CBSM+ Intervention in Depressed Women with AIDS: The Smart/EST Women's Project. Journal of Health 2005;10(2):223-231. doi:10.1177/1359105305049772
54. Carrico AW, Antoni MH, Durán RE, et Reductions in depressed mood and denial coping during
55. Paulus DJ, Brandt CP, Lemaire C, Zvolensky MJ. Trajectory of change in anxiety sensitivity in relation to anxiety, depression, and quality of life among persons living with HIV/AIDS following transdiagnostic cognitive-behavioral therapy. Cognitive Behaviour Therapy. 2020;49(2):149-163. doi:10.1080/16506073.2019.1621929
56. Freudenreich O, Goforth HW, Cozza KL, et Psychiatric treatment of persons with HIV/AIDS: An HIV-psychiatry consensus survey of current practices. Psychosomatics. 2010;51(6):480-488. doi:10.1176/appi.psy.51.6.480
57. Ferrando SJ, Freyberg Treatment of depression in HIV positive individuals: A critical review.
58. Chandra PS, Desai G, Ranjan HIV & Psychiatric Disorders. Vol 121.; 2005.
59. de Sousa Gurgel W, da Silva Carneiro AH, Barreto Rebouças D, Negreiros de Matos KJ, do Menino Jesus Silva Leitão T, de Matos e Souza FG. Prevalence of bipolar disorder in a HIV- infected outpatient AIDS Care. 2013;25(12):1499-1503. doi:10.1080/09540121.2013.7 79625
60. Kiebertz K, Zettelmaier AE, Ketonen L, Tuite M, Caine Manic syndrome in AIDS. American
61. Ellen SR, Judd FK, Mijch AM, Cockram Secondary Mania in Patients with HIV Infection. Australian
62. Nakimuli-Mpungu E, Musisi S, Mpungu SK, Katabira Primary Mania Versus HIV-Related Secondary Mania in Uganda. American Journal of Psychiatry. 2006;163(8):1349-1354. doi:10.1176/ ajp.2006.163.8.1349
63. Robinson Primary Mania Versus Secondary Mania of HIV/AIDS in Uganda. American Journal
64. Nakimuli-Mpungu E, Musisi S, Kiwuwa Mpungu S, Katabira E. Clinical Presentation of Bipolar Mania in HIV-Positive Patients in Psychosomatics. 2009;50(4):325-330. doi:10.1176/appi. psy.50.4.325
65. Lyketsos CG, Hanson AL, Fishman M, Rosenblatt A, McHugh PR, Treisman GJ. Manic syndrome early and late in the course of HIV. American Journal of Psychiatry. 1993;150(2):326-327. doi:10.1176/ajp.150.2.326
66. Nakimuli-Mpungu, Mutamba Brian, Nshemerirwe Slyvia, Kiwuwa Mpungu Steven, Seggane Musisi. Effect of HIV infection on time to recovery from an acute manic HIV/AIDS - Research and Palliative Care. 2010;2:185. doi:10.2147/hiv.s9978
67. Soares Recent advances in the treatment of bipolar mania, depression, mixed states, and rapid cycling. International Clinical Psychopharmacology. 2000;15(4):183-196. doi:10.1097/00004850- 200015040-00001
68. American Psychiatric Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5
69. Stolar A. HIV and Psychiatry, Second Edition: A Training and Resource Manual . Cambridge University Press;

70. Newton PJ, Newsholme W, Brink NS, Manji H, Williams IG, Miller RF. Acute meningoencephalitis and meningitis due to primary HIV infection. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002;325(7374):1225- <https://Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446542>
71. Anguizola-Tamayo D, Bocos-Portillo J, Pardina-Vilella L, et al. Psychosis of dual origin in HIV infection: Viral escape syndrome and autoimmune encephalitis. *Neurology Clinical practice*. 2019;9(2):178-180. doi:10.1212/CPJ.0000000000000582
72. Laher A, Ariefdien N, Etlouba HIV prevalence among first-presentation psychotic patients. *HIV*
73. de Ronchi D, Faranca I, Forti P, et al. Development of Acute Psychotic Disorders and HIV-1 The International Journal of Psychiatry in Medicine. 2000;30(2):173-183. doi:10.2190/PLGX-N48F-RBHJ-UF8K
74. Singh AN, Golledge H, Catalan Treatment of HIV-related psychotic disorders with risperidone: A series of 21 cases. *Journal of Psychosomatic Research*. 1997;42(5):489-493. doi:10.1016/S0022-3999(96)00373-X
75. Fernandez F, Levy JK. The use of molindone in the treatment of psychotic and delirious patients infected with the human immunodeficiency virus. *General Hospital Psychiatry*. 1993;15(1):31-35. doi:10.1016/0163-8343(93)90088-6
76. Sewell DD, Jeste D, McAdams LA, et al. Neuroleptic Treatment of HIV-Associated Psychosis.
77. Millon Classifying Personality Disorders: An Evolution-Based Alternative to an Evidence-Based
78. Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi Depression in HIV Infected Patients: a
79. Low Y, Goforth H, Preud'homme X, Edinger J, Krystal A. Insomnia in HIV-infected patients: pathophysiologic. *AIDS Reviews*. 2014;16:3-13.
80. Omonuwa TS, Goforth HW, Preud'homme X, Krystal AD. The pharmacologic management of insomnia in patients with *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009;5(3):251-262. <https://Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19960648>
81. Fekete EM, Williams SL, Skinta MD. Internalised HIV-stigma, loneliness, depressive symptoms and sleep quality in people living with *Psychology & Health*. 2018;33(3):398-415. doi:10.1080
82. Rogers BG, Lee JS, Bainter SA, Bedoya CA, Pinkston M, Safren A multilevel examination of sleep, depression, and quality of life in people living with HIV/AIDS. *Journal of health psychology*. Published online March 1, 2018:1359105318765632-1359105318765632. doi:10.1177/1359105318765632
83. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal* 2016;165(2):125. doi:10.7326/M15-2175
84. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: *An Journal of Psychopharmacology*. 2019;33(8):923-947. doi:10.1177/0269881119855343
85. Celesia M., Sofia S. A., Rapisarda L., et al. Anxiety, depression and sleep disturbances in hiv+ patients chronically treated with an Efavirenz-based regimen. *Infectious Diseases & Tropical Medicine*. 2017;3(2):e394.
86. Asboe D, Catalan J, Mandalia S, et Sexual dysfunction in HIV-positive men is multi-factorial: A study of prevalence and associated factors. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2007;19(8):955-965. doi:10.1080/09540120701209847
87. Sandfort TGM, Collier KL, Grossberg R. Addressing sexual problems in HIV primary care: Experiences from patients. *Archives of Sexual Behavior*. 2013;42(7):1357-1368. doi:10.1007/s10508-012-0009-5
88. Waters L, Fisher M, Winston A, et A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo- controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving Efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS*. 2011;25(1):65-71. doi:10.1097/QAD.0b013e328341685b
89. Pinzone MR, Gussio M, Bellissimo F, et Self-Reported Sexual Dysfunction in HIV-Positive
90. Laumann EO, Paik A, Rosen Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors.
91. Shamloul R, Ghanem Erectile dysfunction. *The Lancet*. 2013;381(9861):153-165. doi:10.1016/
92. Santi D, Brigante G, Zona S, Guaraldi G, Rochira Male sexual dysfunction and HIV-a clinical
93. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et Impotence in Medical Clinic Outpatients. *JAMA*. 1983;249(13):1736-1740. doi:10.1001/jama.1983.03330370046029
94. Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, et al. Oral Phosphodiesterase-5 Inhibitors and Hormonal Treatments for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal* 2009;151(9):650. doi:10.7326/0003-4819-151-9-200911030-00150
95. Brock G, Heiselman D, Maggi M, et al. Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled *Journal of Urology*. 2016;195(3):699-705. doi:10.1016/j.juro.2015.10.083
96. Cai T, Palumbo F, Liguori G, et al. The intra-meatal application of alprostadil cream (Vitaros®) improves drug efficacy and patient's satisfaction: results from a randomized, two-administration route, cross-over clinical *International Journal of Impotence Research*. 2019;31(2):119-125. doi:10.1038/s41443-018-0087-6
97. Derouet H, Caspari D, Rohde V, Rommel G, Ziegler Treatment of erectile dysfunction with



98. Zhu Z, Zhao R, Hu Y. Symptom Clusters in People Living With HIV: A Systematic Review. *Journal*
99. Jong E, Oudhoff LA, Epskamp C, et Predictors and treatment strategies of HIV-related fatigue in the combined antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2010;24(10):1387-1405. doi:10.1097/ QAD.0b013e328339d004
100. Bengtson AM, Pence BW, Crane HM, et Disparities in depressive symptoms and antidepressant treatment by gender and race/ethnicity among people living with HIV in the United States. *PLoS ONE*. 2016;11(8). doi:10.1371/journal.pone.0160738
101. Webel AR, Perazzo J, Decker M, Horvat-Davey C, Sattar A, Voss J. Physical activity is associated with reduced fatigue in adults living with HIV/AIDS. *Journal of Advanced* 2016;72(12):3104- 3112. doi:10.1111/jan.13084
102. Bertholet N, Cheng DM, Samet JH, Quinn E, Saitz R. Alcohol consumption patterns in HIV- infected adults with alcohol problems. *Drug and Alcohol Dependence*. 2010;112(1-2):160-163. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.05.009
103. Braithwaite RS, Conigliaro J, Roberts MS, et al. Estimating the impact of alcohol consumption on survival for HIV+ individuals. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2007;19(4):459-466. doi:10.1080/09540120601095734
104. Lucas GM, Mullen BA, Weidle PJ, Hader S, McCaul ME, Moore RD. Directly Administered Antiretroviral Therapy in Methadone Clinics Is Associated with Improved HIV Treatment Outcomes, Compared with Outcomes among Concurrent Comparison Groups. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42(11):1628-1635. doi:10.1086/503905
105. Andersen R, Bozzette S, Shapiro M, et al. Access of vulnerable groups to antiretroviral therapy among persons in care for HIV disease in the United States. *HCSUS Consortium. HIV Cost and Services Utilization Study. Health services research*. 2000;35(2):389-416. <https://Pubmed.ncbi.nih.gov/10857469>
106. Cook RL, Sereika SM, Hunt SC, Woodward WC, Erlen JA, Conigliaro J. Problem drinking and medication adherence among persons with HIV infection. *Journal of General Internal Medicine*. 2001;16(2):83-88. doi:10.1111/j.1525-1497.2001.00122.x
107. Azar MM, Springer SA, Meyer JP, Altice FL. A systematic review of the impact of alcohol use disorders on HIV treatment outcomes, adherence to antiretroviral therapy and health care *Drug and Alcohol Dependence*. 2010;112(3):178-193. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.06.014
108. Wu ES, Metzger DS, Lynch KG, Douglas Association between alcohol use and HIV viral load. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;56(5). doi:10.1097/ QAI.0b013e31820dc1c8
109. Stein MD, Hanna L, Natarajan R, et al. Alcohol use patterns predict high-risk HIV behaviors among active injection drug users. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2000;18(4):359-363. doi:10.1016/S0740-5472(99)00070-7
110. Mathews WC, McCutchan JA, Asch S, et National estimates of HIV-related symptom prevalence from the HIV cost and services utilization study. *Medical Care*. 2000;38(7):750-761. doi:10.1097/00005650-200007000-00007
111. Shacham E, Agbebi A, Stamm K, Overton ET. Alcohol consumption is associated with poor health in HIV clinic patient population: A behavioral surveillance *AIDS and Behavior*. 2011;15(1):209- 213. doi:10.1007/s10461-009-9652-9
112. Palepu A, Horton NJ, Tibbetts N, Meli S, Samet Substance abuse treatment and hospitalization among a cohort of HIV-infected individuals with alcohol problems. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2005;29(3):389-394. doi:10.1097/01.ALC.0000156101.84780.45
113. Korthuis PT, Tozzi MJ, Nandi V, et Improved quality of life for opioid-dependent patients receiving buprenorphine treatment in HIV clinics. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;56(SUPPL. 1). doi:10.1097/ QAI.0b013e318209754c
114. Lucas GM, Griswold M, Gebo KA, Keruly J, Chaisson RE, Moore Illicit Drug Use and HIV- 1 Disease Progression: A Longitudinal Study in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *American Journal of Epidemiology*. 2006;163(5):412-420. doi:10.1093/aje/kwj059
115. Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: Results from the HIV cost and services utilization *Journal of Studies on Alcohol*. 2002;63(2):179-186. doi:10.15288/jsa.2002.63.179
116. Bagby GJ, Amedee AM, Siggins RW, Molina PE, Nelson S, Veazey Alcohol and HIV Effects on the Immune System. *Alcohol research : current reviews*. 2015;37(2):287-297. <https://Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695751>
117. Amedee A, Nichols W, Robichaux S, Bagby G, Nelson S. Chronic Alcohol Abuse and HIV Disease Progression: Studies with the Non-Human Primate *Current HIV Research*. 2014;12(4):243- 253. doi:10.2174/1570162x12666140721115717
118. Ludford KT, Vagenas P, Lama JR, et al. Screening for Drug and Alcohol Use Disorders and Their Association with HIV-Related Sexual Risk Behaviors among Men Who Have Sex with Men in *PLoS ONE*. 2013;8(8). doi:10.1371/journal.pone.0069966
119. Parry CD, Blank MB, Pithey AL. Responding to the threat of HIV among persons with mental illness and substance abuse. *Current Opinion in Psychiatry*. 2007;20(3):235-241. doi:10.1097/ 0b013e3280ebb5f0
120. Kader R, Govender R, Seedat S, Koch JR, Parry C. Understanding the impact of hazardous and harmful use of alcohol and/or other drugs on ARV adherence and disease progression. *PLoS* 2015;10(5). doi:10.1371/journal.pone.0125088



- 121.** Pellowski JA, Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C. Alcohol-antiretroviral therapy interactive toxicity beliefs and daily medication adherence and alcohol use among people living with HIV. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2016;28(8):963-970. doi:10.1080/09540121.2016.1154134
- 122.** Williams EC, Hahn JA, Saitz R, Bryant K, Lira MC, Samet. Alcohol Use and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: Current Knowledge, Implications, and Future Directions. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016;40(10):2056-2072. doi:10.1111/acer.13204
- 123.** Kelso NE, Sheps DS, Cook RL. The association between alcohol use and cardiovascular disease among people living with HIV: A systematic American Journal of Drug and Alcohol Abuse. 2015;41(6):479-488. doi:10.3109/00952990.2015.1058812
- 124.** McGinnis KA, Fultz SL, Skanderson M, Conigliaro J, Bryant K, Justice. Hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma: The roles of HIV, hepatitis C infection, and alcohol abuse. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(31):5005-5009. doi:10.1200/JCO.2006.05.7984
- 125.** Fein G, Biggins CA, MacKay S. Alcohol abuse and HIV infection have additive effects on frontal cortex function as measured by auditory evoked potential P3A latency. *Biological Psychiatry*. 1995;37(3):183-195. doi:10.1016/0006-3223(94)00119-N
- 126.** Gongvatana A, Morgan EE, Iudicello JE, Letendre SL, Grant I, Woods SP. A history of alcohol dependence augments HIV-associated neurocognitive deficits in persons aged 60 and older. *Journal of* 2014;20(5):505-513. doi:10.1007/s13365-014-0277-z
- 127.** Pérez-Molina JA, Polo R, López-Aldeguer J, et al. Executive summary of the GeSIDA/National AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2018). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2019;37(3):195-202. doi:10.1016/j.eimc.2018.02.010
- 128.** Mcdowell JA, Chittick GE, Stevens CP, Edwards KD, Stein DS. Pharmacokinetic interaction of Abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrobial Agents and* 2000;44(6):1686-1690. doi:10.1128/AAC.44.6.1686-1690.2000
- 129.** McCance-Katz EF, Gruber VA, Beatty G, Lum PJ, Rainey. Interactions between alcohol and the antiretroviral medications Ritonavir or Efavirenz. *Journal of Addiction Medicine*. 2013;7(4):264- 270. doi:10.1097/ADM.0b013e318293655a
- 130.** Gruber VA, Rainey PM, Lum PJ, Beatty GW, Aweeka FT, McCance-Katz. Interactions between
- 131.** Lifson AR, Neuhaus J, Arribas JR, van Berg-Wolf M den, Labriola AM, Read TRH. Smoking-related health risks among persons with HIV in the strategies for management of antiretroviral therapy clinical trial. *American Journal of Public Health*. 2010;100(10):1896-1903. doi:10.2105/2009.188664
- 132.** Lifson AR, Lando HA. Smoking and HIV: Prevalence, health risks, and cessation strategies. *Current HIV/AIDS* 2012;9(3):223-230. doi:10.1007/s11904-012-0121-0
- 133.** Zyambo CM, Burkholder GA, Cropsey KL, et al. Predictors of smoking cessation among people living with HIV receiving routine clinical care. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2019;31(11):1353-1361. doi:10.1080/09540121.2019.1619659
- 134.** Helleberg M, May MT, Ingle SM, et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS*. 2015;29(2):221-229. doi:10.1097/QAD.0000000000000540
- 135.** Petoumenos K, Worm S, Reiss P, et al. Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: Results from the D:A:D study. *HIV Medicine*. 2011;12(7):412-421. doi:10.1111/j.1468-1293.2010.00901.x
- 136.** Shepherd L, Ryom L, Law M, et al. Cessation of Cigarette Smoking and the Impact on Cancer Incidence in Human Immunodeficiency Virus-infected Persons: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Clinical Infectious Diseases. 2018;68(4):650-657. doi:10.1093/cid/ciy508
- 137.** Vidrine DJ, Arduino RC, Gritz ER. The effects of smoking abstinence on symptom burden and quality of life among persons living with HIV/AIDS. *AIDS Patient Care and* 2007;21(9):659- 666. doi:10.1089/apc.2007.0022
- 138.** Reddy KP, Parker RA, Losina E, et al. Impact of Cigarette Smoking and Smoking Cessation on Life Expectancy Among People With HIV: A US-Based Modeling Study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016;214(11):1672-1681. doi:10.1093/infdis/jiw430
- 139.** Tait RJ, Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clinical Toxicology*. 2016;54(1):1-13. doi:10.3109/15563650.2015.1110590
- 140.** Fogarty A, Rawstorne P, Prestage G, Crawford J, Grierson J, Kippax S. Marijuana as therapy for people living with HIV/AIDS: Social and health aspects. *AIDS Care - Psychological and Socio- Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2007;19(2):295-301. doi:10.1080/09540120600841930
- 141.** Furler MD, Einarson TR, Millson M, Walmsley S, Bendayan R. Medicinal and Recreational Marijuana Use by Patients Infected with HIV. *AIDS Patient Care and STDs*. 2004;18(4):215-228. doi:10.1089/108729104323038892
- 142.** Prentiss D, Power R, Balmas G, Tzuang G, Israelski. Patterns of Marijuana Use among Patients with HIV/AIDS Followed in a Public Health Care Setting. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2004;35(1):38-45. doi:10.1097/00126334-200401010-00005

- 143.** Woolridge E, Barton S, Samuel J, Osorio J, Dougherty A, Holdcroft A. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2005;29(4):358- doi:10.1016/j.jpainsymman.2004.07.011
- 144.** Bonn-Miller MO, Oser ML, Bucossi MM, Trafton Cannabis use and HIV antiretroviral therapy adherence and HIV-related symptoms. *Journal of Behavioral Medicine*. 2014;37(1):1-10. doi:10.1007/s10865-012-9458-5
- 145.** Lake S, Kerr T, Capler R, Shoveller J, Montaner J, Milloy High-intensity cannabis use and HIV clinical outcomes among HIV-positive people who use illicit drugs in Vancouver, Canada. *International Journal of Drug Policy*. 2017;42:63-70. doi:10.1016/j.drugpo.2017.02.009
- 146.** Sinha S, McCaul ME, Hutton HE, et al. Marijuana use and HIV treatment outcomes among PWH receiving care at an urban HIV clinic. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2017;82:102-106. doi:10.1016/j.jsat.2017.09.009
- 147.** Fuster-RuizdeApodaca MJ, Castro-Granell V, Garin N, et al. Prevalence and patterns of illicit drug use in people living with HIV in Spain: A cross-sectional PLoS ONE. 2019;14(6). doi:10.1371/ journal.pone.0211252
- 148.** Baum MK, Rafie C, Lai S, Sales S, Page B, Campa A. Crack-cocaine use accelerates HIV disease progression in a cohort of HIV-positive drug users. *Journal of Acquired Immune Deficiency* 2009;50(1):93-99. doi:10.1097/QAI.0b013e3181900129
- 149.** Shoptaw S, Stall R, Bordon J, et al. Cumulative exposure to stimulants and immune function outcomes among HIV-positive and HIV-negative men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *International Journal of STD and* 2012;23(8):576-580. doi:10.1258/ijsa.2012.011322
- 150.** Mukerji S, Haghighat R, Misra V, et al. Longitudinal Modeling of Depressive Trajectories Among HIV-Infected Men Using AIDS and Behavior. 2017;21(7):1985-1995. doi:10.1007/s10461- 017-1801-y
- 151.** European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Emergency health consequences of cocaine use in Europe. A review of the monitoring of drug-related acute emergencies in 30 European countries | emcdda.europa.eu. Published 2014. Accessed June 19, 2020. [https://www.emcdda.europa.eu/publications/scientific-studies/2014/cocaine-emergencies\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/scientific-studies/2014/cocaine-emergencies_en)
- 152.** Informe Europeo sobre Drogas Tendencias y doi:10.2810/295940
- 153.** Montain J, Ti L, Hayashi K, Nguyen P, Wood E, Kerr T. Impact of length of injecting career on HIV incidence among people who inject Addictive Behaviors. 2016;58:90-94. doi:10.1016/j. addbeh.2016.02.020
- 154.** Peters PJ, Pontones P, Hoover KW, et HIV infection linked to injection use of oxycodone in Indiana, 2014-2015. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(3):229-239. doi:10.1056/ NEJMoa1515195
- 155.** Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Weatherburn P. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: Findings from a qualitative study. *Sexually Transmitted Infections*. 2015;91(8):564-568. doi:10.1136/ sextrans-2015-052052
- 156.** Fernández Dávila "Sesión de sexo, morbo y vicio": una aproximación holística para entender la aparición del fenómeno ChemSex entre hombres gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres en España. *Revista Multidisciplinar del SIDA*. 2016;4:41-65.
- 157.** Payancé A, Scotto B, Perarnau JM, de Muret A, Bacq Y. Severe chronic hepatitis secondary to prolonged use of ecstasy and cocaine. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2013;37(5). doi:10.1016/j.clinre.2013.06.003
- 158.** Rodríguez Salgado B. Fenetilaminas Clásicas: MDMA y Sus Análogos, p-Metoxianfetaminas y En: Nuevas Drogas Psicoactivas. . *Entheos*; 2015.
- 159.** Dolengevich-Segal H, Rodríguez Salgado B, Ramírez JGA, Sánchez-Mateos D. Nuevas Drogas Vol Cap 5. *Entheos*; 2015. doi:10.20882/adicciones.709
- 160.** Swanson Unifying theories of psychedelic drug effects. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9(MAR). doi:10.3389/ fphar.2018.00172
- 161.** Vollenweider Brain mechanisms of hallucinogens and entactogens. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2001;3:265-279.
- 162.** Nichols D, Grob Is LSD toxic? *Forensic science international*. 2018;284:141-145. doi:10.1016/j. forsciint.2018.01.006
- 163.** Hildebrand M. The psychometric properties of the drug use disorders identification test (DUDIT): A review of recent *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2015;53:52-59. doi:10.1016/j. jsat.2015.01.008
- 164.** Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de La Fuente JR, Grant Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption#II. *Addiction*. 1993;88(6):791-804. doi:10.1111/j.1360-0443.1993. tb02093.x
- 165.** Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, le Foll B, Gowing Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(5). doi:10.1002/14651858. CD005336.pub4
- 166.** Wechsberg WM, Golin C, El-Bassel N, Hopkins J, Zule W. Current interventions to reduce sexual risk behaviors and crack cocaine use among HIV-infected individuals. *Current HIV/AIDS Reports*. 2012;9(4):385-393. doi:10.1007/ s11904-012-0131-y
- 167.** Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an  $\alpha 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release Bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2006;296(1):47-55. doi:10.1001/ 296.1.47

- 168.** West R, Baker CL, Cappelleri JC, Bushmakin AG. Effect of varenicline and Bupropion SR on craving, nicotine withdrawal symptoms, and rewarding effects of smoking during a quit attempt. 2008;197(3):371-377. doi:10.1007/s00213-007-1041-3
- 169.** Amodei N, Lamb RJ. The Role of Nicotine Replacement Therapy in Early Quitting Success. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*; 2010;12(1):1-10. doi:10.1093/NTR/NTP164
- 170.** World Health Organisation. Consolidated ARV guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Published 2013. Accessed June 19, 2020. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/>
- 171.** Beauverie P, Taburet AM, Dessalles MC, Furlan V, Touzeau D. Therapeutic Drug Monitoring of Methadone in HIV-infected Patients Receiving Protease Inhibitors. *AIDS*. 1998;12(18):2510-2511.
- 172.** Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of Opioid Withdrawal Symptoms in Patients Receiving Methadone and the Protease Inhibitor Lopinavir/Ritonavir. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(8):1143-1145. doi:10.1086/339541
- 173.** Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et al. Pharmacokinetic Interactions of Nevirapine and Methadone and Guidelines for Use of Nevirapine to Treat Injection Drug Users. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(9):1595-1597. doi:10.1086/322519
- 174.** Ostrow DG, Plankey MW, Cox C, et al. Specific sex drug combinations contribute to the majority of recent HIV seroconversions among MSM in the MACS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2009;51(3):349-355. doi:10.1097/QAI.0b013e3181a24b20
- 175.** Kenyon C, Wouters K, Platteau T, Buyze J, Florence E. Increases in condomless chemsex associated with HIV acquisition in MSM but not heterosexuals attending a HIV testing center in Antwerp, *AIDS Research and Therapy*. 2018;15(1). doi:10.1186/s12981-018-0201-3
- 176.** Dolengevich-Segal H, Gonzalez-Baeza A, Valencia J, et al. Drug-related and psychopathological symptoms in HIV-positive men who have sex with men who inject drugs during sex (slamsex): Data from the U-SEX GeSIDA 9416 PLoS ONE. 2019;14(12). doi:10.1371/journal.pone.0220272
- 177.** World Federation for Mental Health SALUD MENTAL EN ATENCIÓN PRIMARIA: MEJORANDO LOS TRATAMIENTOS Y PROMOVIENDO LA SALUD MENTAL. Accessed June 25, 2020. [http://www.infocop.es/view\\_article.asp?id=2582](http://www.infocop.es/view_article.asp?id=2582)
- 178.** Forstein M, Cournos F, Douaihy A, Goodkin K, Wainberg ML, Wapenyi Guideline Watch:
- 179.** Kendall CE, Shoemaker ES, Boucher L, et al. The organizational attributes of HIV care delivery models in Canada: A cross-sectional PLoS ONE. 2018;13(6). doi:10.1371/journal.pone.0199395
- 180.** Haggerty JL, Roberge D, Freeman GK, Beaulieu C. Experienced continuity of care when patients see multiple clinicians: A qualitative metasummary. *Annals of Family Medicine*. 2013;11(3):262- doi:10.1370/afm.1499
- 181.** Tran BX, Ho RCM, Ho CSH, et al. Depression among patients with HIV/AIDS: Research development and effective interventions (gapresearch). *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(10). doi:10.3390/ijerph16101772
- 182.** Eshun-Wilson I, Siegfried N, Akena DH, Stein DJ, Obuku EA, Joska JA. Antidepressants for depression in adults with HIV *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(1). doi:10.1002/14651858.CD008525.pub3
- 183.** Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: Focus on antidepressants and antipsychotics. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47(1):75-89. doi:10.1345/aph.1R343
- 184.** DeSilva KE, le Flore DB, Marston BJ, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and AIDS. 2001;15(10):1281-1285. doi:10.1097/00002030-200107060-00010
- 185.** Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Archives of Neurology*. 2009;66(2):255-258. doi:10.1001/archneurol.2008.557
- 186.** Jann MW, Spratlin V, Momary K, et al. Lack of a pharmacokinetic drug-drug interaction with venlafaxine extended-release/indinavir and desvenlafaxine extended-release/indinavir. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2012;68(5):715-721. doi:10.1007/s00228-011-1180-7
- 187.** Park J, Vousden M, Brittain C, et al. Dose-related reduction in Bupropion plasma concentrations by *Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;50(10):1180-1187. doi:10.1177/0091270009359524
- 188.** Pedrol-Clotet E, Deig-Comerma E, Ribell-Bachs M, Vidal-Castell I, García-Rodríguez P, Soler
- 189.** Uso de bupropión en la deshabitación tabáquica en pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2006;24(8):509-511. doi:10.1157/13092468
- 190.** Adams JL, Gaynes BN, McGuinness T, Modi R, Willig J, Pence BW. Treating depression within the HIV medical home: A guided algorithm for antidepressant management by HIV clinicians. *AIDS Patient Care and STDs* 2012;26(11):647-654. doi:10.1089/apc.2012.0113
- 191.** Pettersson A, Boström KB, Gustavsson P, Ekselius Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2015;69(7):497-508. doi:10.3109/08039488.2015.1008568
- 192.** Newville H, Roley J, Sorensen Prescription medication misuse among HIV-infected individuals taking antiretroviral therapy. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2015;48(1):56-61. doi:10.1016/j.jsat.2014.07.013
- 193.** Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: Relations between mechanisms of action and clinical CNS Drugs. 2008;22(1):27-47. doi:10.2165/00023210-200822010-00003

194. HIV Drug University of Liverpool. Accessed June 26, 2020. [https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing\\_resources/pdfs/000/000/023/original/TS\\_Antipsychotic\\_2019\\_Oct.pdf?1571043424](https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing_resources/pdfs/000/000/023/original/TS_Antipsychotic_2019_Oct.pdf?1571043424)
195. Owen-Smith A, Depadilla L, Diclemente R. The assessment of complementary and alternative medicine use among individuals with HIV: A systematic review and recommendations for future *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2011;17(9):789-796. doi:10.1089/acm.2010.0669
196. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Documento de Consenso de GeSIDA/ Plan Nacional Sobre El SIDA Respecto al Tratamiento Antirretroviral En Adultos Infeccionados Por El Virus de La Inmunodeficiencia Humana.; 2019. Accessed June 25, 2020. [http://GeSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/GeSIDA\\_DC\\_TAR\\_2019\\_v\\_final.pdf](http://GeSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/GeSIDA_DC_TAR_2019_v_final.pdf).
197. Thomas Mulet V, Aguado Taberna C, Fidalgo González S, et al. La infección por el VIH/SIDA y atención primaria. *Atención Primaria*. 2004;33(1):3-5. Accessed June 23, 2020. <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-la-infeccion-por-el-vih-sida-13056498>
198. Gallego Deike L, Gordillo Álvarez-Valdés M v. Trastornos mentales en pacientes infectados por el
199. Gordillo V. Trastornos psicológicos y aspectos psicosociales. *Manual del SIDA*. Published online 1999:605-620.
200. Casanova Colominas JM, Carmen Rodríguez Fernández M, Gómez García Manejo del paciente con VIH en Atención Primaria. *AMF*. 2013;9:306-315.
201. Núñez Rojas AC, Tobón S, Vinaccia Diseño de Un Modelo de Intervención Psicoterapéutica En El Área de La Salud a Partir Del Enfoque Procesal Del Estrés. Vol 13. Universidad de los Andes.; 2006. Accessed June 23, 2020. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-885X2004000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-885X2004000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
202. Jin Y, Potthoff A, Xu J, et al. Evaluation of Mental Status HIV-Infected Patients: Implications for Treatment. *Current HIV Research*. 2012;10(6):546-551. doi:10.2174/157016212802429857
203. Balfour L, Kowal J, Silverman A, et al. A randomized controlled psycho-education intervention trial: Improving psychological readiness for successful HIV medication adherence and reducing depression before initiating HAART. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2006;18(7):830-838. doi:10.1080/09540120500466820
204. Hill S, Kavookjian J. Motivational interviewing as a behavioral intervention to increase HAART adherence in patients who are HIV-positive: A systematic review of the literature. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2012;24(5):583-592. doi:10.1080/0954012011.630354
205. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(4):417- doi:10.1001/archpsyc.62.4.417
206. Parikh S v., Segal Z v., Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *Journal of Affective Disorders*. 2009;117(SUPPL. 1). doi:10.1016/j.jad.2009.06.042
207. Spies G, Asmal L, Seedat S. Cognitive-behavioural interventions for mood and anxiety disorders in HIV: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2013;150(2):171-180. doi:10.1016/j.jad.2013.04.018
208. Brown JL, Venable PA. Cognitive-behavioral stress management interventions for persons living with HIV: A review and critique of the *Annals of Behavioral Medicine*. 2008;35(1):26-40. doi:10.1007/s12160-007-9010-y
209. Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B, et al. Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55(5):452-457. doi:10.1001/archpsyc.55.5.452
210. Markowitz J, Spielman L, Sullivan M, Fishman An Exploratory Study of Ethnicity and Psychotherapy Outcome Among HIV-Positive Patients With Depressive Symptoms. *The Journal of psychotherapy practice and research*. 2000;9:226-231.
211. Gayner B, Esplen MJ, de Roche P, et al. A randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction to manage affective symptoms and improve quality of life in gay men living with HIV. *Journal of Behavioral Medicine*. 2012;35(3):272-285. doi:10.1007/s10865-011-9350-8
212. Creswell JD, Myers HF, Cole SW, Irwin MR. Mindfulness meditation training effects on CD4+ T lymphocytes in HIV-1 infected adults: A small randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2009;23(2):184-188. doi:10.1016/j.bbi.2008.07.004
213. Seyedalinaghi S, Jam S, Foroughi M, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction delivered to human immunodeficiency virus-positive patients in Iran: Effects on CD4 + T lymphocyte count and medical and psychological symptoms. *Psychosomatic Medicine*. 2012;74(6):620-627. doi:10.1097/PSY.0b013e31825abfaa
214. Gonzalez-Garcia M, Ferrer MJ, Borrás X, et al. Effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy on the quality of life, emotional status, and CD4 cell count of patients aging with HIV AIDS and Behavior. 2014;18(4):676-685. doi:10.1007/s10461-013-0612-z
215. World Health Risks to Mental Health : An Overview of Vulnerabilities and Risk
216. Vreeman RC, McCoy BM, Lee S. Mental health challenges among adolescents living with HIV. *Journal of the International AIDS Society*. 2017;20(Suppl 3). doi:10.7448/IAS.20.4.21497
217. Donenberg GR, Pao Youths and HIV/AIDS: Psychiatry's role in a changing epidemic. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2005;44(8):728-747. doi:10.1097/01.chi.0000166381.68392.02
218. González-Scarano F, Martín-García The neuropathogenesis of AIDS. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(1):69-81. doi:10.1038/nri1527



- 219.** Marhefka SL, Lyon M, Koenig LJ, et Emotional and behavioral problems and mental health service utilization of youth living with HIV acquired perinatally or later in life. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2009;21(11):1447-1454. doi:10.1080/09540120902883085
- 220.** García-Navarro C, García I, Medín G, et Aspectos psicosociales en una cohorte de adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana por transmisión vertical. *NeuroCoRISpeS. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32(10):631-637. doi:10.1016/j.eimc.2013.11.008
- 221.** Mellins CA, Brackis-Cott E, Leu CS, et al. Rates and types of psychiatric disorders in perinatally human immunodeficiency virus-infected youth and *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2009;50(9):1131-1138. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02069.x
- 222.** Mellins CA, Malee Understanding the mental health of youth living with perinatal HIV infection: Lessons learned and current challenges. *Journal of the International AIDS Society*. 2013;16(1). doi:10.7448/IAS.16.1.18593
- 223.** le Prevost M, Arenas-Pinto A, Melvin D, et al. Anxiety and depression symptoms in young people with perinatally acquired HIV and HIV affected young people in *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2018;30(8):1040-1049. doi:10.1080/09540121.2018.144 1972
- 224.** Kapetanovic S, Wiegand RE, Dominguez K, et Associations of medically documented psychiatric diagnoses and risky health behaviors in highly active antiretroviral therapy-experienced perinatally HIV-infected youth. *AIDS Patient Care and STDs*. 2011;25(8):493-501. doi:10.1089/apc.2011.0107
- 225.** Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive *Neuropsychology Review*. 2009;19(2):152-168. doi:10.1007/s11065-009- 9102-5
- 226.** van den Hof M, ter Haar AM, Scherpbier HJ, et al. Neurocognitive Development in Perinatally Human Immunodeficiency Virus–infected Adolescents on Long-term Treatment, Compared to Healthy Matched Controls: A Longitudinal Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;32:21-29. doi:10.1093/cid/ciz386
- 227.** Robbins RN, Zimmerman R, Korich R, et al. Longitudinal trajectories of neurocognitive test performance among individuals with perinatal HIV-infection and -exposure: adolescence through young adulthood. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2020;32(1):21-29. doi:10.1080/09540121.2019.1626343
- 228.** Williams PL, Storm D, Montepiedra G, et al. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*. 2006;118(6). doi:10.1542/peds.2006- 0493
- 229.** Murphy DA, Wilson CM, Durako SJ, Muenz LR, Belzer M. Antiretroviral medication adherence among the REACH HIV-infected adolescent cohort in the USA. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2001;13(1):27-40. doi:10.1080/09540120020018161
- 230.** Kang E, Delzell DAP, Chhabra M, Oberdorfer Factors associated with high rates of antiretroviral medication adherence among youth living with perinatal HIV in Thailand. *International Journal of STD and AIDS*. 2015;26(8):534-541. doi:10.1177/0956462414545524
- 231.** Capilla M, Montes M, Gómez M, Barrio V. Primera adaptación del CDI-S a población española. *Acción psicológica*, ISSN 1578-908X, Vol 1, No 3, 2002, pags 263-272. 2002;1.
- 232.** Masip A, Amador-Campos J, Cebollero M. Características psicométricas de la Reynolds Adolescent Depression Scale en población comunitaria y clínica. *International Journal of Clinical and Health* 2008;8.
- 233.** Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, de Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*. 2003;25(4):277-283. doi:10.1016/S0163-8343(03)00043-4
- 234.** Richardson LP, Rockhill C, Russo JE, et Evaluation of the PHQ-2 as a brief screen for detecting major depression among adolescents. *Pediatrics*. 2010;125(5). doi:10.1542/peds.2009-2712
- 235.** Berger BE, Ferrans CE, Lashley Measuring stigma in people with HIV: Psychometric assessment of the HIV stigma scale. *Research in Nursing and Health*. 2001;24(6):518-529. doi:10.1002/nur.10011
- 236.** Bussing R, Fernandez M, Harwood M, et al. Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: Psychometric properties and normative ratings from a school district Assessment. 2008;15(3):317-328. doi:10.1177/1073191107313888
- 237.** Duncan L, Georgiades K, Wang L, et al. Psychometric evaluation of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *Psychological Assessment*. 2018;30(7):916-928. doi:10.1037/pas0000541
- 238.** Malhotra S, Padhy SK. Challenges in Providing Child and Adolescent Psychiatric Services in Low Resource Countries. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2015;24(4):777- doi:10.1016/j.chc.2015.06.007
- 239.** Philbin MM, Tanner AE, Chambers BD, et Transitioning HIV-infected adolescents to adult care
- 240.** Skeen SA, Sherr L, Croome N, et al. Interventions to improve psychosocial well-being for children affected by HIV and AIDS: a systematic review. *Vulnerable Children and Youth Studies*. 2017;12(2):91-116. doi:10.1080/17450128.2016.1276656
- 241.** McKay MM, Chasse KT, Paikoff R, et al. Family-level impact of the CHAMP family program: A community collaborative effort to support urban families and reduce youth HIV risk exposure. *Family* 2004;43(1):79-93. doi:10.1111/j.1545-5300.2004.04301007.x

- 242.** Brown LK, Kennard BD, Emslie GJ, et al. Effective Treatment of Depressive Disorders in Medical Clinics for Adolescents and Young Adults Living with HIV: A Controlled Trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency* 2016;71(1):38-46. doi:10.1097/QAI.0000000000000803
- 243.** Kennard BD, Brown LT, Hawkins L, et al. Development and implementation of health and wellness CBT for individuals with depression and HIV. *Cognitive and Behavioral Practice*. 2014;21(2):237-246. doi:10.1016/j.cbpra.2013.07.003
- 244.** Bhana A, McKay MM, Mellins C, Petersen I, Bell C. Family-based HIV prevention and intervention services for youth living in poverty-affected contexts: The CHAMP model of collaborative, evidence-informed programme *Journal of the International AIDS Society*. 2010;13(SUPPL. 2). doi:10.1186/1758-2652-13-S2-S8
- 245.** Belfer ML. Critical review of world policies for mental healthcare for children and adolescents. *Current Opinion in* 2007;20(4):349-352. doi:10.1097/YCO.0b013e3281bc0cf4
- 246.** Transitioning HIV-infected youth into adult health *Pediatrics*. 2013;132(1):192-197. doi:10.1542/peds.2013-1073
- 247.** Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, et al. Central Nervous System Viral Invasion and
- 248.** doi:10.1093/infdis/jis326
- 249.** Gras G, Kaul M. Molecular mechanisms of neuroinvasion by monocytes-macrophages in HIV-1 *Retrovirology*. 2010;7. doi:10.1186/1742-4690-7-30
- 250.** Vitkovic L, Tardieu M. Neuropathogenesis of HIV-1 infection. Outstanding questions. *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences - Serie III*. 1998;321(12):1015-1021. doi:10.1016/S0764-4469(99)80057-2
- 251.** Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, et al. HIV-associated neurocognitive disorder - Pathogenesis and prospects for treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(4):234-248. doi:10.1038/2016.27
- 252.** Lindl KA, Marks DR, Kolson DL, Jordan-Sciutto KL. HIV-associated neurocognitive disorder: Pathogenesis and therapeutic *Journal of Neuroimmune Pharmacology*.
- 253.** Vago L, Bonetto S, Nebuloni M, et al. Pathological findings in the central nervous system of AIDS patients on assumed antiretroviral therapeutic regimens: Retrospective study of 1597 autopsies. 2002;16(14):1925-1928. doi:10.1097/00002030-200209270-00009
- 254.** Fois AF, Brew The Potential of the CNS as a Reservoir for HIV-1 Infection: Implications for HIV Eradication. *Current HIV/AIDS Reports*. 2015;12(2):299-303. doi:10.1007/s11904-015-0257-9
- 255.** Canestri A, Lescure F, Jaureguiberry S, et al. Discordance Between Cerebral Spinal Fluid and Plasma HIV Replication in Patients with Neurological Symptoms Who Are Receiving Suppressive Antiretroviral Clinical Infectious Diseases. 2010;50(5):773-778. doi:10.1086/650538
- 256.** Churchill MJ, Gorry PR, Cowley D, et al. Use of laser capture microdissection to detect integrated HIV-1 DNA in macrophages and astrocytes from autopsy brain tissues. *Journal of NeuroVirology*. 2006;12(2):146-152. doi:10.1080/13550280600748946
- 257.** Cassol E, Misra V, Dutta A, Morgello S, Gabuzda D. Cerebrospinal fluid metabolomics reveals altered waste clearance and accelerated aging in HIV patients with neurocognitive impairment. 2014;28(11):1579-1591. doi:10.1097/QAD.0000000000000303
- 258.** Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS ONE*. 2008;3(6). doi:10.1371/journal.0002516
- 259.** Fauci AS, Marston Ending the HIV-AIDS pandemic - Follow the science. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2197-2199. doi:10.1056/NEJMp1502020
- 260.** Etherton MR, Lyons JL, Ard KL. HIV-associated Neurocognitive Disorders and Antiretroviral Therapy: Current Concepts and Controversies. *Current Infectious Disease Reports*. 2015;17(6). doi:10.1007/s11908-015-0485-6
- 261.** Robertson K, Liner J, Meeker RB. Antiretroviral neurotoxicity. *Journal of NeuroVirology*. 2012;18(5):388-399. doi:10.1007/s13365-012-0120-3
- 262.** Rojas-Celis V, Valiente-Echeverría F, Soto-Rifo R, Toro-Ascuy D. New Challenges of HIV-1 Infection: How HIV-1 Attacks and Resides in the Central Nervous Cells. 2019;8(10):1245. doi:10.3390/cells8101245
- 263.** Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789-1799. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
- 264.** Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART AIDS. 2007;21(14):1915-1921. doi:10.1097/QAD.0b013e32828e4e27
- 265.** Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, et al. Neurocognitive Impairment in Patients Treated with Protease Inhibitor Monotherapy or Triple Drug Antiretroviral Therapy. *PLoS ONE*. 2013;8(7). doi:10.1371/journal.pone.0069493
- 266.** Portilla I, Reus S, León R, et al. Neurocognitive Impairment in Well-Controlled HIV-Infected Patients: A Cross-Sectional AIDS Research and Human Retroviruses. 2019;35(7):634-641. doi:10.1089/aid.2018.0279
- 267.** Muñoz-Moreno JA, Pérez-Álvarez N, Muñoz-Murillo A, et al. Classification models for neurocognitive impairment in HIV infection based on demographic and clinical variables. *PLoS ONE*. 2014;9(9). doi:10.1371/journal.pone.0107625
- 268.** CASADO JL, BAYÓN C, PÉREZ VALERO I, et al. Estudio transversal para evaluar y analizar la prevalencia de detección positiva de síntomas de ansiedad, depresión y deterioro neurocognitivo en pacientes infectados por el VIH-1: estudio



CRANlum. Subanálisis por sexos de la población española. SIDA STUDI. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2012;30:26-27. Accessed June 23, 2020. <http://www.sidastudi.org/es/registro/ff8081813b4c32e8013bff80010100d6>

**269.** Heaton RK, Franklin DR, Deutsch R, et al. Neurocognitive Change in the Era of HIV Combination Antiretroviral Therapy: The Longitudinal CHARTER Clinical Infectious Diseases. 2015;60(3):473-480. doi:10.1093/cid/ciu862

**270.** Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, et al. A prospective cohort study of neurocognitive function in aviremic HIV-infected patients treated with 1 or 3 antiretrovirals. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(11):1627- 1634. doi:10.1093/cid/ciu640

**271.** Langford D, Grigorian A, Hurford R, Adame A, Crews L, Masliah E. The role of mitochondrial alterations in the combined toxic effects of human immunodeficiency virus Tat protein and methamphetamine on calbindin positive-neurons. *Journal of NeuroVirology*. 2004;10(6):327-337. doi:10.1080/13550280490520961

**272.** Gandhi N, Saiyed ZM, Napuri J, et al. Interactive role of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) clade-specific Tat protein and cocaine in blood-brain barrier dysfunction: Implications for HIV-1-associated neurocognitive *Journal of NeuroVirology*. 2010;16(4):295-306. doi:10.3109/13550284.2010.499891

**273.** Chen W, Tang Z, Fortina P, et al. Ethanol potentiates HIV-1 gp120-induced apoptosis in human neurons via both the death receptor and NMDA receptor *Virology*. 2005;334(1):59-73. doi:10.1016/j.virol.2005.01.014

**274.** Gaskill PJ, Calderon TM, Luers AJ, Eugenin EA, Javitch JA, Berman JW. Human immunodeficiency virus (HIV) infection of human macrophages is increased by dopamine: A bridge between HIV- associated neurologic disorders and drug *American Journal of Pathology*. 2009;175(3):1148- 1159. doi:10.2353/ajpath.2009.081067

**275.** Purohit V, Rapaka R, Shurtleff D. Drugs of abuse, dopamine, and HIV-associated neurocognitive disorders/HIV-associated dementia. *Molecular Neurobiology*. 2011;44(1):102-110. doi:10.1007/s12035-011-8195-z

**276.** Aronow HA, Weston AJ, Pezeshki BB, Lazarus TS. Effects of coinfection with HIV and hepatitis C virus on the nervous *The AIDS reader*. 2008;18(1):43-48. <http://europepmc.org/abstract/MED/18240452>

**277.** Morgello S, Estanislao L, Ryan E, et al. Effects of hepatic function and hepatitis C virus on the nervous system assessment of advanced-stage HIV-infected individuals. *AIDS*. 2005;19(SUPPL. 3). doi:10.1097/01.aids.0000192079.49185.f9

**278.** Cherner M, Letendre S, Heaton RK, et al. Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *Neurology*. 2005;64(8):1343-1347. doi:10.1212/01.WNL.0000158328.26897.0D

**279.** McCutchan JA, Marquie-Beck JA, FitzSimons CA, et al. Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive *Neurology*. 2012;78(7):485-492. doi:10.1212/WNL.0b013e3182478d64

**280.** Valcour VG, Sacktor NC, Paul RH, et al. Insulin resistance is associated with cognition among HIV-1-infected patients: The Hawaii aging with HIV *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006;43(4):405-410. doi:10.1097/01.qai.0000243119.67529.f5

**281.** Wright EJ, Grund B, Robertson K, et al. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology*. 2010;75(10):864-873. doi:10.1212/0b013e3181f11bd8

**282.** Livelli A, Vaida F, Ellis RJ, et al. Correlates of HIV RNA concentrations in cerebrospinal fluid during antiretroviral therapy: a longitudinal cohort study. *The Lancet HIV*. 2019;6(7):e456-e462. doi:10.1016/S2352-3018(19)30143-2

**283.** Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25(14):1747-1751. doi:10.1097/QAD.0b013e32834a40cd

**284.** Airoldi M, Bandera A, Trabattoni D, et al. Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Naïve Patients with Advanced Disease: The Role of Virus and Intrathecal Immune Activation. *Clinical & developmental* 2012;2012:467154. doi:10.1155/2012/467154

**285.** Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789-1799. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b

**286.** Watkins CC, Treisman GJ. Cognitive impairment in patients with Aids – Prevalence and severity. *HIV/AIDS - Research and Palliative* 2015;7:35-47. doi:10.2147/HIV.S39665

**287.** Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: Charter Study. *Neurology*. 2010;75(23):2087-2096. doi:10.1212/0b013e318200d727

**288.** Heaton RK, Franklin DR, Deutsch R, et al. Neurocognitive Change in the Era of HIV Combination Antiretroviral Therapy: The Longitudinal CHARTER Clinical Infectious Diseases. 2015;60(3):473-480. doi:10.1093/cid/ciu862

**289.** Cysique LA, Brew Comorbid depression and apathy in HIV-associated neurocognitive disorders in the era of chronic HIV infection. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 165. Elsevier B.V.; 2019:71-82. doi:10.1016/B978-0-444-64012-3.00006-X

**290.** Janssen RS, Cornblath DR, Epstein LG, et al. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology*. 1991;41(6):778-785. doi:10.1212/wnl.41.6.778

**291.** Antinori A, Arendt G, Grant I, et al. Assessment, Diagnosis, and Treatment of HIV-Associated Neurocognitive Disorder: A Consensus Report of the Mind Exchange Program. *Clinical Infectious* 2013;56. doi:10.1093/cid/cis975

**292.** Gisslén M, Price RW, Nilsson The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: Are we overestimating the real prevalence? *BMC Infectious Diseases*. 2011;11. doi:10.1186/1471-2334-11-356

- 293.** Meyer ACL, John Boscardin W, Kwasa JK, Price RW. Is it time to rethink how neuropsychological tests are used to diagnose mild forms of HIV-associated neurocognitive disorders? Impact of false-positive rates on prevalence and Neuroepidemiology. 2013;41(3-4):208-216. doi:10.1159/000354629
- 294.** Underwood J, de Francesco D, Leech R, Sabin CA, Winston Medicalising normality? Using a simulated dataset to assess the performance of different diagnostic criteria of HIV-associated cognitive impairment. PLoS ONE. 2018;13(4). doi:10.1371/journal.pone.0194760
- 295.** Huizenga HM, Smeding H, Grasman RPPP, Schmand B. Multivariate normative comparisons. 2007;45(11):2534-2542. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.011
- 296.** Blackstone K, Moore DJ, Franklin DR, et al. Defining neurocognitive impairment in HIV: Deficit scores versus clinical ratings. Clinical Neuropsychologist. 2012;26(6):894-908. doi:10.1080/1385 2012.694479
- 297.** Grant I, Franklin DR, Deutsch R, et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic Neurology. 2014;82(23):2055-2062. doi:10.1212/ WNL.0000000000000492
- 298.** Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/ AIDS: A systematic review of the literature. AIDS. 2013;27(15):2385-2401. doi:10.1097/QAD.0b013e328363bf56
- 299.** López E, Steiner AJ, Smith K, et Diagnostic utility of the HIV dementia scale and the international HIV dementia scale in screening for HIV-associated neurocognitive disorders among Spanish- speaking adults. Applied Neuropsychology:Adult. 2017;24(6):512-521. doi:10.1080/23279095.20 16.1214835
- 300.** Prats A, López-Masramon E, Pérez-Álvarez N, et al. NEU Screen Shows High Accuracy in Detecting Cognitive Impairment in Older Persons Living With HIV. The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care : 2019;30(1):35-41. doi:10.1097/JNC.0000000000000003
- 301.** Cherner M, Masliah E, Ellis RJ, et Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of
- 302.** Moore DJ, Masliah E, Rippeth JD, et Cortical and subcortical neurodegeneration is associated with HIV neurocognitive impairment. AIDS. 2006;20(6):879-887. doi:10.1097/01. aids.0000218552.69834.00
- 303.** Cysique LA, Casaletto KB, Heaton Reliably Measuring Cognitive Change in the Era of Chronic HIV Infection and Chronic HIV-Associated Neurocognitive Disorders. In: Current Topics in Behavioral Neurosciences. Curr Top Behav Neurosci; 2019. doi:10.1007/7854\_2019\_116
- 304.** Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- 305.** Ganesan A, Crum-Cianflone N, Higgins J, et al. High Dose Atorvastatin Decreases Cellular Markers of Immune Activation Without Affecting HIV-1 RNA Levels: Results of a Double-blind Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. The Journal of infectious diseases. 2011;203:756- doi:10.1093/infdis/jiq115
- 306.** Blackstone K, Moore DJ, Heaton RK, et Diagnosing symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders: Self-report versus performance-based assessment of everyday functioning. Journal of the International Neuropsychological Society. 2012;18(1):79-88. doi:10.1017/S135561771100141X
- 307.** Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated Neurology. 2004;63(11):2084-2090. doi:10.1212/01.WNL.0000145763.68284.15
- 308.** Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, et al. The role of compartment penetration in PI-Monotherapy: The Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. AIDS. 2007;21(10):1309-1315. doi:10.1097/QAD.0b013e32814e6b1c
- 309.** Best BM, Letendre SL, Koopmans P, et Low cerebrospinal fluid concentrations of the nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitor, Tenofovir. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2012;59(4):376-381. doi:10.1097/QAI.0b013e318247ec54
- 310.** Bumpus S, Qing MA, Best Antiretroviral Concentrations in Brain Tissue Are Similar to or Exceed Those in CSF. - CROI Conference. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) . Published 2015. Accessed June 24, 2020. <https://www.croiconference.org/abstract/antiretroviral-concentrations-brain-tissue-are-similar-or-exceed-those-csf/>
- 311.** Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. Archives of 2008;65(1):65-70. doi:10.1001/archneuro.2007.31
- 312.** Letendre S, Ellis R, Everall I, Ances B, Bharti A, Mccutchan Neurologic Complications of HIV
- 313.** Santos G, Locatelli I, Metral M, et Cross-Sectional and Cumulative Longitudinal Central Nervous System Penetration Effectiveness Scores Are Not Associated With Neurocognitive Impairment in a Well Treated Aging Human Immunodeficiency Virus-Positive Population in Switzerland. Open forum infectious diseases. 2019;6:ofz277. doi:10.1093/ofid/ofz277
- 314.** Letendre S, FitzSimons C, Ellis R, Clifford D, Collier A, Gelman Correlates of CSF Viral Loads in 1,221 volunteers of the CHARTER cohort. CROI Conference. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) . Published 2010. Accessed June 24, 2020. <https://charternmtc.org/content/correlates-csf-viral-loads-1221-volunteers-charter-cohort>
- 315.** Perez-Valero I, Ellis R, Heaton R, et al. Cerebrospinal fluid viral escape in aviremic HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: Prevalence, risk factors and neurocognitive AIDS. 2019;33(3):475-481. doi:10.1097/QAD.0000000000002074

- 316.** Ellis RJ, Letendre S, Vaida F, et al. Randomized Trial of Central Nervous System–Targeted Antiretrovirals for HIV-Associated Neurocognitive Clinical Infectious Diseases. 2014;58(7):1015-1022. doi:10.1093/cid/cit921
- 317.** 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. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;52(1):56-63. doi:10.1097/QAI.0b013e3181af83d6
- 318.** Smurzynski M, Wu K, Letendre S, et al. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. *AIDS*. 2011;25(3):357-365. doi:10.1097/QAD.0b013e32834171f8
- 319.** Cysique LA, Vaida F, Letendre S, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-
- 320.** Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS*. 2009;23(11):1359-1366. doi:10.1097/QAD.0b013e32832c4152
- 321.** Robertson KR, Su Z, Margolis DM, et al. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology*. 2010;74(16):1260-1266. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d9ed09
- 322.** Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Rivastigmine for HIV-associated neurocognitive disorders: A randomized crossover pilot study. *Neurology*. 2013;80(6):553-560. doi:10.1212/WNL.0b013e3182815497
- 323.** Muñoz-Moreno JA, Prats A, Moltó J, et al. Transdermal rivastigmine for HIV-associated cognitive impairment: A randomized pilot PLoS ONE. 2017;12(8). doi:10.1371/journal.pone.0182547
- 324.** Sacktor N, Miyahara S, Deng L, et al. Minocycline treatment for HIV-associated cognitive impairment: results from a randomized trial. *Neurology*. 2011;77(12):1135-1142. doi:10.1212/0b013e31822f0412
- 325.** Zhao Y, Navia BA, Marra CM, et al. Memantine for AIDS dementia complex: Open-label report of actg HIV Clinical Trials. 2010;11(1):59-67. doi:10.1310/hct1101-59
- 326.** Schifitto G, Navia BA, Yiannoutsos CT, et al. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: A neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS*. 2007;21(14):1877-1886. doi:10.1097/QAD.0b013e32813384e8
- 327.** Schifitto G, Zhang J, Evans SR, et al. A multicenter trial of selegiline transdermal system for HIV-associated cognitive Neurology. 2007;69(13):1314-1321. doi:10.1212/01.wnl.0000268487.78753.0f
- 328.** Evans SR, Yeh TM, Sacktor N, et al. Selegiline Transdermal System (STS) for HIV-associated cognitive impairment: Open-label report of ACTG 5090. *HIV Clinical Trials*. 2007;8(6):437-446. doi:10.1310/hct0806-437
- 329.** Letendre SL, Woods SP, Ellis RJ, et al. Lithium improves HIV-associated neurocognitive impairment. *AIDS*. 2006;20(14):1885-1888. doi:10.1097/01.aids.0000244208.49123.1b
- 330.** Schifitto G, Zhong J, Gill D, et al. Lithium therapy for human immunodeficiency virus type 1-associated neurocognitive *Journal of NeuroVirology*. 2009;15(2):176-186. doi:10.1080/13550280902758973
- 331.** Schifitto G, Peterson DR, Zhong J, et al. Valproic acid adjunctive therapy for HIV-associated cognitive impairment: A first *Neurology*. 2006;66(6):919-921. doi:10.1212/01.wnl.0000204294.28189.03
- 332.** Digicaylioglu M, Kaul M, Fletcher L, Downen R, Lipton Erythropoietin protects
- 333.** Kang YJ, Digicaylioglu M, Russo R, et al. Erythropoietin plus insulin-like growth factor-I protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive *Annals of Neurology*. 2010;68(3):342-352. doi:10.1002/ana.22070
- 334.** Schifitto G, Sacktor N, Marder K, et al. Randomized trial of the platelet-activating factor antagonist lexipafant in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*. 1999;53(2):391-396. doi:10.1212/wnl.53.2.391
- 335.** Clifford DB, McArthur JC, Schifitto G, et al. A randomized clinical trial of CPI-1189 for HIV-associated cognitive-motor *Neurology*. 2002;59(10):1568-1573. doi:10.1212/01.WNL.0000034177.47015.DA
- 336.** Navia BA, Dafni U, Simpson D, et al. A phase I/II trial of nimodipine for HIV-related neurologic *Neurology*. 1998;51(1):221-228. doi:10.1212/WNL.51.1.221
- 337.** Letendre SL, Marquie-Beck J, Ellis RJ, et al. The role of cohort studies in drug development: Clinical evidence of antiviral activity of serotonin reuptake inhibitors and HMG-CoA reductase inhibitors in the central nervous system. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2007;2(1):120- doi:10.1007/s11481-006-9054-y
- 338.** Heseltine PNR, Goodkin K, Atkinson JH, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of peptide T for HIV-associated cognitive impairment. *Archives of Neurology*. 1998;55(1):41-51. doi:10.1001/archneur.55.1.41
- 339.** Kleim JA, Jones TA. Principles of Experience-Dependent Neural Plasticity: Implications for Rehabilitation After Brain Damage. *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR*. 2008;51(1). doi:10.1044/1092-4388(2008)018
- 340.** Plassman BL, Williams JW, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: Factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. In: *Annals of Internal Medicine*. Vol 153. American College of Physicians; 2010:182-193. doi:10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00258
- 341.** Chow FC, Lyass A, Mahoney TF, et al. Baseline 10-Year Cardiovascular Risk Scores Predict Cognitive Function in Older Persons, and Particularly Women, Living With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. Published online January 3, 2020. doi:10.1093/cid/ciz1214

- 342.** Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(9):1069-1075. doi:10.1001/archinte.163.9.1069
- 343.** McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;2009(4). doi:10.1002/14651858.CD004034.pub3
- 344.** Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 Diabetes *Care*. 2005;28(1):71- 77. doi:10.2337/diacare.28.1.71
- 345.** McCutchan A, Marquie-Beck J, Letendre Contributions of metabolic syndrome to neurocognitive impairment. . Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Published February 2009. Accessed June 26, 2020. <https://www.thebodypro.com/article/croi-2009-highlights-review-cardiovascular-disease-hiv>
- 346.** Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP, et al. Apolipoprotein E #4 Allele, Elevated Midlife Total Cholesterol Level, and High Midlife Systolic Blood Pressure Are Independent Risk Factors for Late-Life Alzheimer Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137(3):149. doi:10.7326/0003- 4819-137-3-200208060-00006
- 347.** Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive Topics in antiviral medicine. 2011;19(4):137-142. <https://Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22156215>
- 348.** Yadav A, Betts MR, Collman Statin modulation of monocyte phenotype and function: implications for HIV-1-associated neurocognitive disorders. *Journal of NeuroVirology*. 2016;22(5):584-596. doi:10.1007/s13365-016-0433-8
- 349.** Byrnes V, Miller A, Lowry D, et al. Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on
- 350.** Clifford DB, Vaida F, Kao YT, et Absence of neurocognitive effect of hepatitis C infection in HIV- coinfecting people. *Neurology*. 2015;84(3):241-250. doi:10.1212/WNL.0000000000001156
- 351.** Rubin LH, Maki HIV, Depression, and Cognitive Impairment in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *Current HIV/AIDS Reports*. 2019;16(1):82-95. doi:10.1007/s11904-019-00421-0
- 352.** Vance DE, Eagerton G, Harnish B, McKie P, Fazeli PL. Cognitive prescriptions: A nursing approach to increasing cognitive reserve. *Journal of Gerontological Nursing*. 2011;37(4):22-31. doi:10.3928/00989134-20101202-03
- 353.** Féart C, Samieri C, Barberger-Gateau P. Mediterranean diet and cognitive function in older Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2010;13(1):14-18. doi:10.1097/ MCO.0b013e3283331fe4
- 354.** Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive Archives of Neurology. 2009;66(2):216-225. doi:10.1001/archneurol.2008.536
- 355.** Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(4). doi:10.1002/14651858.CD009002.pub3
- 356.** Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, et Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine*. 2010;72(3):239- 252. doi:10.1097/PSY.0b013e3181d14633
- 357.** Monroe AK, Zhang L, Jacobson L, et The association between physical activity and cognition in men with and without HIV infection. *HIV Medicine*. 2017;18. doi:10.1111/hiv.12490
- 358.** Kåreholt I, Lennartsson C, Gatz M, Parker MG. Baseline leisure time activity and cognition more than two decades *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2011;26(1):65-74. doi:10.1002/ gps.2490
- 359.** Stern C, Munn Z. Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia: a systematic *International journal of evidence-based healthcare*. 2010;8(1):2-17. doi:10.1111/j.1744- 1609.2010.00150.x
- 360.** Catz SL, Gore-Felton C, McClure JB. Psychological distress among minority and low-income women living with *Behavioral Medicine*. 2002;28(2):53-60. doi:10.1080/08964280209596398
- 361.** Duncan LG, Moskowitz JT, Neilands TB, Dilworth SE, Hecht FM, Johnson MO. Mindfulness-based stress reduction for HIV treatment side effects: A randomized, wait-list controlled *Journal of*
- 362.** Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *American Journal of Epidemiology*. 2007;166(4):367-378. doi:10.1093/aje/kwm116
- 363.** Harrison JD, Dochney JA, Blazekovic S, et al. The nature and consequences of cognitive deficits among tobacco smokers with HIV: a comparison to tobacco smokers without HIV. *Journal of* 2017;23(4):550-557. doi:10.1007/ s13365-017-0526-z
- 364.** Kim JW, Lee DY, Lee BC, et al. Alcohol and cognition in the elderly: A review. *Psychiatry* 2012;9(1):8-16. doi:10.4306/ pi.2012.9.1.8
- 365.** Martin-Thormeyer EM, Paul Drug abuse and hepatitis C infection as comorbid features of HIV associated neurocognitive disorder: Neurocognitive and neuroimaging features. *Neuropsychology Review*. 2009;19(2):215-231. doi:10.1007/ s11065-009-9101-6
- 366.** Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorder: Pathophysiology in relation to drug addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1187:122-128. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05277.x
- 367.** Byrd DA, Fellows RP, Morgello S, et Neurocognitive impact of substance use in HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;58(2):154-162. doi:10.1097/ QAI.0b013e318229ba41



- 368.** Gaskill PJ, Calderon TM, Coley JS, Berman JW. Drug induced increases in CNS dopamine alter monocyte, macrophage and T cell functions: Implications for HAND. *Journal of Neuroimmune* 2013;8(3):621-642. doi:10.1007/s11481-013-9443-y
- 369.** *Neuropsychological Routledge*; 2017. doi:10.4324/9781315629537
- 370.** Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: Updated review of the literature from 2003 through *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2011;92(4):519-530. doi:10.1016/j.apmr.2010.11.015
- 371.** Dickinson D, Tenhula W, Morris S, et al. A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(2):170-180. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09020264
- 372.** Yu F, Rose KM, Burgen SC, et al. Cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and dementia. *Journal of Gerontological Nursing*. 2009;35(3):23-29. doi:10.3928/00989134-20090301-10
- 373.** Martin M, Clare L, Altgassen AM, Cameron MH, Zehnder F. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(1). doi:10.1002/14651858.cd006220.pub2
- 374.** Becker JT, Dew MA, Aizenstein HJ, et al. A pilot study of the effects of internet-based cognitive stimulation on neuropsychological function in HIV *Disability and Rehabilitation*.
- 375.** Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Benefits of a Cognitive Rehabilitation Program on Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients. Preliminary Findings. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2007;13(1 Supplement 1:19).
- 376.** *Guideline for Alzheimer's Disease*. California workgroup on Guidelines for Alzheimer's Disease Management. Published 2008. Accessed June 26, 2020. <http://caalz.org/guidelines.htm>.
- 377.** *Cognitive disorders and HIV/AIDS: HIV-associated dementia and delirium*. New York (NY): New York State Department of Health. Published September 12, 2007. Accessed June 25, 2020. <http://guideline.gov/content.aspx?id=12561>.
- 378.** Kritsilis M, Rizou S v., Koutsoudaki PN, Evangelou K, Gorgoulis VG, Papadopoulos D. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(10). doi:10.3390/ijms19102937
- 379.** Isaev NK, Genrikhs EE, Oborina M v., Stelmashook E v. Accelerated aging and aging process in the *Reviews in the Neurosciences*. 2018;29(3):233-240. doi:10.1515/revneuro-2017-0051
- 380.** *Alzheimer's Association 2019 Alzheimer's disease facts and figures*. Alzheimer's &
- 381.** Fields JA, Swinton MK, Soontornniyomkij B, Carson A, Achim Beta amyloid levels in cerebrospinal fluid of HIV-infected people vary by exposure to antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*. 2020;34(7):1001-1007. doi:10.1097/QAD.0000000000002506
- 382.** Wendelken LA, Valcour V. Impact of HIV and aging on neuropsychological function. *Journal of* 2012;18(4):256-263. doi:10.1007/s13365-012-0094-1
- 383.** Cohen J, Torres HIV-associated cellular senescence: A contributor to accelerated aging. *Ageing Research Reviews*. 2017;36:117-124. doi:10.1016/j.arr.2016.12.004
- 384.** Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2019;322(16):1589-1599. doi:10.1001/jama.2019.4782
- 385.** Xu J, Ikezu The comorbidity of HIV-associated neurocognitive disorders and Alzheimer's disease: A foreseeable medical challenge in post-HAART era. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2009;4(2):200-212. doi:10.1007/s11481-008-9136-0
- 386.** Milanini B, Valcour V. Differentiating HIV-Associated Neurocognitive Disorders From Alzheimer's Disease: an Emerging Issue in Geriatric NeuroHIV. *Current HIV/AIDS Reports*. 2017;14(4):123- doi:10.1007/s11904-017-0361-0
- 387.** Kodidela S, Gerth K, Haque S, et al. Extracellular Vesicles: A Possible Link between HIV and Alzheimer's Disease-Like Pathology in HIV Subjects? *Cells*. 2019;8(9):968. doi:10.3390/cells8090968
- 388.** Canet G, Dias C, Gabelle A, et al. HIV neuroinfection and Alzheimer's disease: Similarities and potential links? *Frontiers in Cellular* 2018;12. doi:10.3389/fncel.2018.00307
- 389.** McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's Alzheimer's and Dementia. 2011;7(3):263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- 390.** Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the national institute of neurological disorders and stroke-canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards neuropsychological battery after TIA and stroke. *Stroke*. 2012;43(2):464-469. doi:10.1161/STROKEAHA.111.633586
- 391.** Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. 2001;56(9):1143-1153. doi:10.1212/WNL.56.9.1143
- 392.** Silverman DHS, Chen W, Czernin J, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *Journal of the American Medical Association*. 2001;286(17):2120-2127. doi:10.1001/jama.286.17.2120
- 393.** Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic* 2006;(1). doi:10.1002/14651858.CD005593

- 394.** Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(14):1333-1341. doi:10.1056/NEJMoa013128
- 395.** Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: The TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2014;311(1):33-44. doi:10.1001/jama.2013.282834
- 396.** Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of Donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(8). doi:10.1371/journal.pone.0183586
- 397.** Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: Systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry*. 2014;205(6):436-442. doi:10.1192/bjp.bp.113.141119
- 398.** Sink KM, Holden KF, Yaffe Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. *Journal of the American Medical Association*. 2005;293(5):596-608. doi:10.1001/jama.293.5.596
- 399.** Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, et al. The American psychiatric association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *American Journal of Psychiatry*. 2015;173(5):543-546. doi:10.1176/appi.ajp.2015.173501
- 400.** Borson S, Raskind MA. Clinical features and pharmacologic treatment of behavioral symptoms of Alzheimer's Neurology. 1997;48(5 SUPPL. 6). doi:10.1212/wnl.48.5\_suppl\_6.17s
- 401.** Lauque S, Arnaud-Battandier F, Gillette S, et al. Improvement of weight and fat-free mass with oral nutritional supplementation in patients with Alzheimer's disease at risk of malnutrition: A prospective randomized Journal of the American Geriatrics Society. 2004;52(10):1702-1707. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52464.x
- 402.** Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S. Exercise programs for people with Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;2015(4). doi:10.1002/14651858. CD006489.pub4
- 403.** Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's Alzheimer's and Dementia. 2015;11(6):710-717. doi:10.1016/j.jalz.2014.10.008
- 404.** Skrobot OA, Black SE, Chen C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's and Dementia*. 2018;14(3):280-292. doi:10.1016/j.jalz.2017.09.007
- 405.** Iadecola C, Dering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(25):3326-3344. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.034
- 406.** Pendlebury ST, Rothwell PM. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *The Lancet* 2019;18(3):248-258. doi:10.1016/S1474-4422(18)30442-3
- 407.** Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis of community-based cohort *British Journal of Psychiatry*. 2013;202(5):329-335. doi:10.1192/bjp.bp.112.118307
- 408.** Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older *Neurology*. 2007;69(24):2197-2204. doi:10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24
- 409.** Valcour V, Rubin LH, Tien P, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) modulates the associations between insulin resistance and cognition in the current combination antiretroviral therapy (cART) era: a study of the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *Journal of NeuroVirology*. 2015;21(4):415-421. doi:10.1007/s13365-015-0330-6
- 410.** Sanford Ryan, Strain Jeremy, Dadar Mahsa, et al. Association of cerebral small vessel disease with the brain in HIV individuals CROI Conference. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) . Published 2019. Accessed June 24, 2020. <https://croiconference.org/abstract/association-cerebral-small-vessel-disease-brain-hiv-individuals/>
- 411.** Chow FC, Mankjuola A, Wu K, et al. Physical Activity Is Associated With Lower Odds of Cognitive
- 412.** Sattler FR, He J, Letendre S, et al. Abdominal obesity contributes to neurocognitive impairment in HIV-infected patients with increased inflammation and immune activation. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2015;68(3):281-288. doi:10.1097/QAI.0000000000000458
- 413.** Rubin LH, Gustafson D, Hawkins KL, et al. Midlife adiposity predicts cognitive decline in the prospective Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*. 2019;93(3):E261-E271. doi:10.1212/00000000000007779
- 414.** Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*. 2004;62(6):912-919. doi:10.1212/01.WNL.0000115108.65264.4B
- 415.** Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral Blood Flow in Dementia. *Archives of Neurology*. 1975;32(9):632-637. doi:10.1001/archneur.1975.00490510088009
- 416.** Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*. 2013;12(8):822-838. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8



- 417.** Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-2713. doi:10.1161/STR.0b013e3182299496
- 418.** Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) *Lancet*. 1998;352(9137):1347- 1351. doi:10.1016/S0140-6736(98)03086-4
- 419.** Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. In: *JAMA - Journal of the American Medical Association*. Vol 321. American Medical Association; 2019:553-561. doi:10.1001/jama.2018.21442
- 420.** Dichgans M, Zietemann Prevention of vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2012;43(11):3137- 3146. doi:10.1161/STROKEAHA.112.651778
- 421.** Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, et al. Defining Optimal Brain Health in Adults: A Presidential Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(10):e284-e303. doi:10.1161/STR.000000000000148
- 422.** Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. 2002;360(9326):7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3
- 423.** Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled *Lancet*. 2002;360(9346):1623-1630.
- 424.** McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy Neurology. 2017;89(1):88-100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058
- 425.** Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: Diagnosis, biomarkers, and *The Lancet Neurology*. 2012;11(8):697- 707. doi:10.1016/S1474-4422(12)70152-7
- 426.** Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, et al. Frontotemporal lobar degeneration: Demographic characteristics of 353 *Archives of Neurology*. 2005;62(6):925-930. doi:10.1001/archneur.62.6.925

## 7. Neurotoxicidad del tratamiento antirretroviral

### Índice:

#### 7.2. Neurotoxicidad periférica

#### 7.3. Neurotoxicidad central (SNC)

La mayoría de las pautas de TAR actuales son efectivas suprimiendo la replicación del VIH de forma indefinida. Por ello, factores como la seguridad y tolerabilidad a largo plazo son cada vez más relevantes a la hora de iniciar o cambiar el TAR<sup>424</sup>. Aunque la mayoría de ARV son seguros y bien tolerados, prácticamente todos se han asociado con algún tipo de toxicidad<sup>425</sup>.

Dentro de las distintas toxicidades que se han documentado en relación con la toma de ARV, una que, al menos in-vitro, parece ser común a todos ellos es la neurotoxicidad. Diversos estudios han constatado alteraciones a nivel neuronal (arrosamiento axonal, disminución de la conectividad detrita y contracción neuronal) cuando añadimos cualquier ARV a un cultivo neuronal<sup>258</sup>. Aunque en general la neurotoxicidad de los distintos ARV a dosis terapéuticas suele ser modesta y subclínica, en algunos pacientes se puede manifestar en forma de síntomas neurológicos, psiquiátricos y/o cognitivos de intensidad variable.

### 7.2. Neurotoxicidad periférica

La neuropatía periférica, en especial la polineuropatía distal simétrica (PDS), es probablemente la complicación neurológica más frecuentemente reportada en los pacientes VIH. Se relaciona tanto con la acción citopática del VIH como con neurotoxicidad asociada al uso de ciertos ARV<sup>426,427,428,429,430,431</sup>.

#### Etiopatogenia y fármacos implicados

Los factores que intervienen en la PDS son diversos y en general se asocian con el uso de análogos de nucleósidos, principalmente Didanosina, Estavudina y Zalcitabina y en menor medida la Zidovudina<sup>432,433</sup>. La neurotoxicidad de estos fármacos se produce a nivel mitocondrial, con la inhibición de la gamma-polimerasa, una enzima necesaria para mantener la integridad del DNA mitocondrial en los axones y en las células de Schwann<sup>426,427,428,429,430,431</sup>, 434-436). Igualmente se ha visto que la toxicidad mitocondrial inducida por los análogos de nucleósidos va a favorecer la depleción energética y el aumento de del estrés oxidativo, fenómenos que pueden condicionar la viabilidad neuronal.

Aunque clásicamente al resto de los análogos de nucleósidos, Emtricitabina, Lamivudina, Abacavir y Tenofovir, se les ha concedido un perfil prácticamente inocuo, un estudio reciente realizado en Sudáfrica ha sugerido que el uso Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) podría asociarse con formas de PDS sintomáticas (8%) y asintomáticas (9%)<sup>437</sup>. Un aspecto todavía por esclarecer es cual va a ser el perfil de toxicidad mitocondrial de Tenofovir alafenamida (TAF), dado los altos niveles intracitoplasmáticos de Tenofovir que se alcanzan con este ARV.

#### Epidemiología

Su prevalencia se estimada que puede variar en función del fármaco utilizado, del grado de expresión clínica y de otros factores como la edad o el nivel inmunodepresión (1- 20%) (426,430,431,434,435,438).

### Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se basa en la identificación de manifestaciones clínicas (hipostesia, parestesia de predominio distal y dolor en extremidades) y se confirmará con un electroneurograma<sup>433</sup>.

### Tratamiento

La base del tratamiento es la retirada del ARV causante del cuadro. La mejoría suele observarse a las 3-6 semanas, pero no en todos los pacientes<sup>434</sup>. En los casos no reversibles se han ensayado diferentes fármacos como la lamotrigina a dosis de 200mg/12h<sup>439</sup> o la L-acetilcarnitina<sup>440</sup>. Para el tratamiento del dolor neuropático se recomienda: Gabapentina, Pregabalina, Capsaicina tópica, Benzodiacepinas, Carbamacepina o los antidepresivos tricíclicos.

## 7.3. Neurotoxicidad central (SNC)

Debido a la complejidad de funcionamiento del SNC, la neurotoxicidad del TAR a este nivel, como ocurre con las manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas con el VIH, puede manifestarse de forma heterogénea (alteraciones cognitivas, síntomas neuropsiquiátricos, insomnio, ansiedad, depresión).

### Etiopatogenia

Los fármacos ARV pueden producir neurotoxicidad sobre el SNC de forma directa o a través de mecanismos indirectos como el aumento del riesgo vascular, asociado al uso de Abacavir, la dislipemia producida por algunos inhibidores de proteasa<sup>437</sup>, o el neuroenvejecimiento acelerado asociado una reducción de la actividad telomerasa inducida por algunos ARV<sup>441,442,443</sup>.

Dentro de los mecanismos de toxicidad directa, estudios recientes han demostrado que la toxicidad mitocondrial, asociada a la inhibición por los análogos de nucleósidos de la gamma-polimerasa mitocondrial y responsable de la PDS, también puede afectar a las neuronas del SNC, favoreciendo alteraciones cognitivas<sup>444,445</sup>. Adicionalmente, se han descrito otros mecanismos de neurotoxicidad inducida por el uso de algunos ARV como la hiperreactividad neuronal inducible por glutamato<sup>446,447</sup>, la alteración de los canales de calcio<sup>448</sup> la reducción de los niveles cerebrales de creatinquinasa y secundariamente de ATP<sup>449</sup> el aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno<sup>450</sup> o el aumento de la producción de beta-amiloide a nivel neuronal y la disminución de su fagocitosis a nivel microglia<sup>451</sup>. Todos estos procesos pueden entenderse como manifestaciones de un fenómeno común de estrés neuronal en respuesta a la exposición a ARV.

Desde el punto de vista histopatológico, la exposición directa a niveles terapéuticos de algunos ARV se ha visto in vitro que, en general, produce un daño neuronal moderado (pérdida y

arrosamiento de las dendritas). Solo la exposición a dosis elevadas de Efavirenz se ha relacionado con fenómenos de neurotoxicidad grave (muerte neuronal extensa).

### **Fármacos ARV implicados**

La evidencia disponible hasta el momento sugiere que no todos los ARV tienen el mismo mecanismo de acción ni el mismo perfil de neurotoxicidad (Figura 1).

En la (Tabla 1) se recoge y gradúa la principal evidencia disponible.

### **Fármacos análogos de nucleósidos y nucleótidos**

La toxicidad mitocondrial es la principal vía de neurotoxicidad directa que se ha asociado con esta familia de ARV<sup>452,453</sup> aunque no la única. Por ejemplo, Abacavir también puede inducir estrés a nivel del retículo endoplásmico de los astrocitos<sup>442</sup>. Desde el punto de la neurotoxicidad indirecta, la toxicidad renal por Tenofovir o la cerebrovascular por Abacavir podrían ambas favorecer el deterioro cognitivo.

### **Fármacos no análogos de nucleósidos**

El rango de neurotoxicidad producida por esta familia es muy amplio. Mientras Efavirenz es el paradigma de la neurotoxicidad por ARV, otros fármacos como la Rilpivirina no se consideran neurotóxicos<sup>454</sup>. La toxicidad por Efavirenz se debe tanto a la exposición directa al fármaco como a alguno de sus metabolitos como el 8-OH-Efavirenz, cuya producción es regulada por el CYP2B6<sup>455</sup> y que se considera 10 veces más neurotóxico.

Los mecanismos de neurotoxicidad directa por Efavirenz se deben principalmente a alteración de la homeostasis neuronal de los canales de calcio<sup>448</sup>, a disfunción mitocondrial aguda<sup>452</sup>, al aumento del estrés oxidativo<sup>456</sup> y a un déficit energético por reducción de los niveles de ATP por inhibición de la creatinquinasa<sup>457,459</sup>. Se han descrito también mecanismos de neurotoxicidad indirecta por Efavirenz a nivel de la microvasculatura del SNC<sup>460</sup>.

Desde el punto de vista clínico, la neurotoxicidad por Efavirenz se manifiesta generalmente en forma de efectos adversos (pesadillas, mareo, insomnio, nerviosismo, problemas de concentración, ideación suicida o psicosis)<sup>461</sup> que desaparecen tras la retirada del fármaco. De forma adicional, el uso crónico de Efavirenz se ha relacionado con un peor rendimiento neurocognitivo<sup>462</sup>.

### **Fármacos inhibidores de la proteasa**

El perfil de neurotoxicidad observado in vitro con los inhibidores de la proteasa es divergente. Mientras fármacos clásicos como lopinavir pueden inducir fenómenos de excitotoxicidad neuronal<sup>463</sup>, inhibir la maduración de los oligodendrocitos<sup>34</sup> y alterar la homeostasis del glutamato a nivel astrogial<sup>464</sup>, otros fármacos como Darunavir parecen tener un papel neutro o incluso protector frente a los fenómenos de excitotoxicidad<sup>463</sup>. Darunavir podría asociarse también con un aumento leve del estrés oxidativo, sin significación clínica<sup>465</sup>.

Desde un punto de vista clínico, el uso de inhibidores de proteasa no se ha asociado con el desarrollo de efectos adversos o alteraciones cognitivas.

### **Inhibidores de la integrasa**

La evidencia disponible in vitro, tanto para Raltegravir como para Dolutegravir, sugiere que ninguno de ellos va a inducir toxicidad mitocondrial<sup>459,466</sup> ni fenómenos muy relevantes excitotoxicidad<sup>463,466</sup>. Se ha documentado que Dolutegravir puede inducir un sobrecrecimiento axonal anormal, similar al que produce Efavirenz, pero la relevancia clínica de este fenómeno es incierta<sup>466</sup>. También se ha reportado una posible asociación entre el uso de Dolutegravir durante el embarazo y defectos en el cierre del tubo neural<sup>467</sup>.

Respecto a Elvitegravir/Cobicistat se ha visto que in vitro puede inducir toxicidad mitocondrial, por despolarización del potencial de membrana y generación de radicales libres, y excitotoxicidad en forma de degeneración neuronal<sup>463,466</sup>. Estos efectos parece que podrían verse mitigados, a nivel clínico, por la activación de mecanismos cerebrales de respuesta al estrés<sup>463</sup>. Finalmente, ningún estudio ha analizado aún el perfil in vitro de neurotoxicidad de Bictegravir.

A pesar de que la neurotoxicidad objetivada en los estudios in vitro disponibles es escasa, la asociación observada, tanto en ensayos clínicos como en vida real, entre la aparición efectos adversos neuropsiquiátricos y el uso de algunos inhibidores de la integrasa, sugiere que podrían existir fenómenos de neurotoxicidad asociados a los inhibidores de la integrasa aun no identificados.

A nivel clínico, todos los inhibidores de la integrasa se han asociado con la aparición de efectos adversos neuropsiquiátricos. Mientras Dolutegravir y en menor medida Raltegravir se han asociado con el desarrollo de cuadros de insomnio<sup>455,468</sup>, y con alteraciones anímicas (ansiedad y depresión)<sup>469</sup>, Bictegravir y Elvitegravir/Cobicistat se han relacionado más con cefalea<sup>470</sup>. En general, estos efectos adversos suelen ser leves o moderados y tienden a autolimitarse con el paso del tiempo o al cambiar la administración del TAR a la mañana<sup>471</sup>. Sin embargo, en un número no despreciable de casos, la resolución del efecto adverso va a requerir la suspensión del inhibidor de la integrasa. Por ejemplo, en una cohorte alemana con 1704 pacientes, las tasas de discontinuación por efectos adversos neuropsiquiátricos fueron mayores con Dolutegravir (5,6%) que con Raltegravir (1,9%) o Elvitegravir (0,7%)<sup>472</sup>.

### **Miscelánea**

La evidencia disponible es muy limitada y no sugiere que Enfuvirtide, Maraviroc o Fostemsavir vayan a inducir fenómenos de neurotoxicidad relevantes. Algunos estudios in vitro, no confirmados clínicamente, han sugerido que el uso de Maraviroc podría tener un efecto neuroprotector como modulador de la respuesta inflamatoria en el SNC<sup>473</sup>.

### **Epidemiología**

A pesar de que sabemos que en nuestro medio la neurotoxicidad del TAR es probablemente la causa más frecuente de cambio del TAR durante el primer año de tratamiento (2%), desconocemos cual es la prevalencia e incidencia real de la neurotoxicidad del TAR en nuestro

medio<sup>474</sup> Del mismo modo, aunque en el caso de los inhibidores de la integrasa, algunos factores como ser mujer, tener >50 años, ser originario de África subsahariana, tener un nivel de CD4 <350 cop/mm<sup>425</sup> o el uso de Abacavir/Lamivudina se han relacionado (no en todos los estudios)<sup>475</sup> con el riesgo de discontinuación del TAR por neurotoxicidad<sup>472,476</sup>, no disponemos de modelos predictivos que nos permitan determinar que pacientes van a desarrollar cuadros de neurotoxicidad clínica y cuales no. Asumiendo esta limitación, una aproximación simplista sería asumir que los pacientes que a priori tendrían más riesgo de presentar neurotoxicidad por el TAR serían aquellos con comorbilidades neuropsiquiátricas concomitantes.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la neurotoxicidad del TAR es principalmente clínico. Mientras a corto plazo se identifican síntomas neuropsiquiátricos como el insomnio, la cefalea, el mareo o las alteraciones anímicas, a largo plazo se ha descrito declinar cognitivo y aumento del riesgo de suicidabilidad. La existencia de neurotoxicidad asociada al TAR se debe sospechar en todo paciente que reporte la aparición y/o el empeoramiento de síntomas neuropsiquiátricos y/o cognitivos tras el inicio de un nuevo TAR; siempre que no se identifiquen otras etiologías que los puedan justificar.

Existe controversia sobre si la identificación de estos síntomas debe de ser reactiva o proactiva. Los abordajes reactivos infraestiman la neurotoxicidad del TAR y, por ello, algunos expertos recomiendan un abordaje más proactivo en el que se incluya, además de la anamnesis, el uso de algunos cuestionarios de síntomas reportados por el paciente, como el cuestionario de calidad de sueño de Pittsburg o la escala hospitalaria de ansiedad y depresión. Respecto al uso de pruebas complementarias, hasta el momento ninguna ha demostrado ser de utilidad para el diagnóstico de la neurotoxicidad del TAR.

## Tratamiento

Para el tratamiento de la neurotoxicidad asociada al TAR la única medida eficaz es la retirada de el o los ARV que la estén produciendo. En pacientes neurosintomáticos, cuatro ensayos clínicos con Efavirenz y uno con Abacavir/Lamivudina/Dolutegravir han demostrado mejorías sintomáticas (rango: 50-89%) tras el cambio del TAR a una pauta alternativa<sup>(87, 477-480)</sup>. Una limitación importante de estos estudios es su limitado tamaño muestral.

En pacientes sin aparentes síntomas neuropsiquiátricos, tres ensayos clínicos, el 2014-002284-15 (abierto), el Strategy-NNRTI (abierto) y el GS-1844 (doble-ciego), mostraron mejoría en la sintomatología autoreferida por los pacientes tras el cambio respectivamente de Efavirenz por Rilpivirina y por Elvitegravir/Cobicistat, y de Dolutegravir/Lamivudina/ Abacavir por Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida<sup>481,482,483,484</sup>. Estos resultados podrían sugerir beneficio en la retirada de fármacos potencialmente neurotóxicos, en pacientes que presenten síntomas neuropsiquiátricos aún cuando el paciente no los reporte de forma activa.

Un aspecto relevante respecto a estos estudios es que en todos ellos existen pacientes que no mejoran tras la retirada del fármaco que se creía responsable de la sintomatología del paciente. Esto sugiere que la neurotoxicidad del TAR no es el único factor responsable de la sintomatología neuropsiquiátrica que presentan los pacientes infectados por VIH<sup>484</sup>.





## Tablas:

**Tabla 1.** Evidencia disponible sobre toxicidad por antirretrovirales sobre el sistema nervioso central

Antirretrovirales	Estudios básicos	Estudios clínicos	Perfil clínico de la neurotoxicidad*
<b>Análogos de nucleós(t)idos</b>			
Tenofovir	+/-		
Abacavir	++		
Lamivudina	+/-		
Emtricitabina	+/-		
Zidovudina	+/-		
<b>No análogos de nucleósidos</b>			
Efavirenz	++	+++	<b>Depresión, insomnio, cefalea, ideación suicida</b>
Nevirapina	+		
Etravirina	+		
Rilpivirina	-	+	Depresión, insomnio, cefalea
Doravirina			
<b>Inhibidores de la proteasa</b>			
Lopinavir	+		
Atazanavir	+		
Darunavir	-		
<b>Inhibidores de la integrasa</b>			
Raltegravir	-	+	Insomnio, cefalea
Elvitegravir	+/-	+	Insomnio, cefalea
Dolutegravir	+/-	++	<b>Insomnio, cefalea</b>
Bictegravir		+	Insomnio, cefalea
<b>Otros fármacos</b>			
Maraviroc	-		

\* En negrita: efectos adversos esperados en al menos un 10% de las personas tratadas con el fármaco. En rojo: efectos adversos graves que pueden suponer un peligro vital y una emergencia médica. En letra normal: Efectos adversos poco frecuentes y por lo general leves.

## Bibliografía:

1. Cantú Guzmán R, Álvarez Bermúdez J, Torres López E, Martínez Sulvarán O. Impacto psicosocial asociado al diagnóstico de infección por VIH/SIDA: apartados cualitativos de medición. *Revista Electrónica Medicina, Salud y Published online* 2012.
2. Flowers P, Davis MM, Larkin M, Church S, Marriott C. Understanding the impact of HIV diagnosis amongst gay men in Scotland: An interpretative phenomenological Psychology & Health. 2011;26(10):1378-1391. doi:10.1080/08870446.2010.551213
3. Zeligman M, Wood AW. Conceptualizing an HIV Diagnosis Through a Model of Grief and Adulthood Journal. 2017;16(1):18-30. doi:10.1002/adsp.12031
4. Richard Lazarus MVMSF. Estrés y Procesos Cognitivos. (Martínez Roca, ed.); 1986.
5. Milena Gaviria A, Quiceno JM, Vinaccia S, Martínez LA, Ojalvo Estrategias de afrontamiento y ansiedad-depresión en pacientes diagnosticados con VIH/SIDA. *Terapia Psicológica*. 2009;27(1):5-13. doi:10.4067/s0718-48082009000100001
6. Carroble JA, Remor E, Rodríguez-Alzamora Afrontamiento, apoyo social percibido y estrés emocional en pacientes con infección por VIH. [Relationship of coping and perceived social support to emotional distress in people living with HIV.]. *Psicothema*. 2003;15(3):420-426.
7. Chida Y, Vedhara Adverse psychosocial factors predict poorer prognosis in HIV disease: A meta-analytic review of prospective investigations. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2009;23(4):434-445. doi:10.1016/j.bbi.2009.01.013
8. Ironson GH, O'Leirigh C, Weiss A, Schneiderman N, Costa PT. Personality and HIV Disease Progression: Role of NEO-PI-R Openness, Extraversion, and Profiles of Psychosomatic Medicine. 2008;70(2):245-253. doi:10.1097/PSY.0b013e31816422fc
9. Lee RS, Kochman A, Sikkema Internalized Stigma Among People Living with HIV-AIDS. *AIDS*
10. Guevara-Sotelo Y, Hoyos-Hernández Vivir con VIH: experiencias de estigma sentido en
11. Chan RCH, Mak WWS. Cognitive, Regulatory, and Interpersonal Mechanisms of HIV Stigma on the Mental and Social Health of Men Who Have Sex With Men Living With HIV. *American Journal of Men's* 2019;13(5):155798831987377. doi:10.1177/1557988319873778
12. Travaglini LE, Himelhoch SS, Fang LJ. HIV Stigma and Its Relation to Mental, Physical and Social Health Among Black Women Living with HIV/AIDS. *AIDS and Behavior*. 2018;22(12):3783-3794. doi:10.1007/s10461-018-2037-1
13. Atkinson JS, Nilsson Schönnesson L, Williams ML, Timpson Associations among correlates of schedule adherence to antiretroviral therapy (ART): A path analysis of a sample of crack cocaine using sexually active African-Americans with HIV infection. *AIDS Care*. 2008;20(2):253- 262. doi:10.1080/09540120701506788
14. Johnson CJ, Heckman TG, Hansen NB, Kochman A, Sikkema KJ. Adherence to antiretroviral medication in older adults living with HIV/AIDS: a comparison of alternative models. *AIDS Care*. 2009;21(5):541-551. doi:10.1080/09540120802385611
15. Santoro Pablo CF. Tipos de problemas de adherencia entre las personas con VIH y tendencias emergentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR). *Revista Multidisciplinaria del* 2013;1(1):41-58.
16. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Atención Primaria*. 2009;41(6):342-348. doi:10.1016/j. 2008.09.031
17. Owe-Larsson M, Säll L, Salamon E, Allgulander HIV infection and psychiatric illness. *African*
18. Dyer JG and Reducing HIV risk among people with serious mental illness. *J*
19. Parhami I, Fong TW, Siani A, Carlotti C, Khanlou H. Documentation of Psychiatric Disorders and Related Factors in a Large Sample Population of HIV-Positive Patients in California. *AIDS and* 2013;17(8):2792-2801. doi:10.1007/s10461-012-0386-8
20. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, et al. Psychiatric Disorders and Drug Use Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(8):721. doi:10.1001/archpsyc.58.8.721
21. Lopes M, Olfson M, Rabkin J, et Gender, HIV Status, and Psychiatric Disorders. *The Journal of*
22. Brandt The mental health of people living with HIV/AIDS in Africa: A systematic review. *African*
23. Burnam MA, Bing EG, Morton SC, et Use of mental health and substance abuse treatment services among adults with HIV in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(8):729-736. doi:10.1001/archpsyc.58.8.729
24. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(6):617. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617
25. Schadé A, van Grootheest G, Smit JH. HIV-infected mental health patients: Characteristics and comparison with HIV-infected patients from the general population and non-infected mental health *BMC Psychiatry*. 2013;13. doi:10.1186/1471-244X-13-35
26. Gallego L, Barreiro P, Lopez-Ibor Diagnosis and Clinical Features of Major Neuropsychiatric
27. Pence BW, O'Donnell JK, Gaynes Falling through the cracks. *AIDS*. 2012;26(5):656-658.
28. Beer L, Tie Y, Padilla M, Shouse Generalized anxiety disorder symptoms among persons with diagnosed HIV in the United States. *AIDS*. 2019;33(11):1781-1787. doi:10.1097/ QAD.0000000000002286

29. Rane MS, Hong T, Govere S, et al. Depression and Anxiety as Risk Factors for Delayed Care- Seeking Behavior in Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals in South Africa. *Clinical Infectious* 2018;67(9):1411-1418. doi:10.1093/cid/ciy309
30. Glynn TR, Safren SA, Carrico AW, et al. High Levels of Syndemics and Their Association with Adherence, Viral Non-suppression, and Biobehavioral Transmission Risk in Miami, a S. City with an HIV/AIDS Epidemic. *AIDS and Behavior*. 2019;23(11):2956-2965. doi:10.1007/s10461-019- 02619-0
31. Been SK, Schadé A, Bassant N, Kastelijns M, Pogány K, Verbon A. Anxiety, depression and treatment adherence among HIV-infected AIDS Care. 2019;31(8):979-987. doi:10.1080/ 09540121.2019.1601676
32. Zigmond AS, Snaith The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica*
33. Ferrando L, Bobes J Gibert M, Soto M, Soto M.I.N.I. Mini International Neuropsychiatric
34. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2005;19(6):567-596. doi:10.1177/0269881105059253
35. Rabkin HIV and depression: 2008 review and update. *Current HIV/AIDS Reports*. 2008;5(4):163-
36. doi:10.1007/s11904-008-0025-1
37. Leserman HIV disease progression: depression, stress, and possible mechanisms. *Biological*
38. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et Association Between Efavirenz as Initial Therapy for HIV- 1 Infection and Increased Risk for Suicidal Ideation or Attempted or Completed Suicide. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(1):1. doi:10.7326/ M14-0293
39. Slot M, Sodemann M, Gabel C, Holmskov J, Laursen T, Rodkjaer Factors associated with risk of depression and relevant predictors of screening for depression in clinical practice: a cross- sectional study among HIV-infected individuals in Denmark. *HIV Medicine*. 2015;16(7):393-402. doi:10.1111/hiv.12223
40. Robertson K, Bayon C, Molina J-M, et al. Screening for neurocognitive impairment, depression, and anxiety in HIV-infected patients in Western Europe and AIDS Care. 2014;26(12):1555- 1561. doi:10.1080/09540121.2014.936813
41. Morrison MF, Petitto JM, Have T ten, et al. Depressive and Anxiety Disorders in Women With HIV
42. Rao D, Feldman BJ, Fredericksen RJ, et al. A Structural Equation Model of HIV-Related Stigma, Depressive Symptoms, and Medication Adherence. *AIDS and Behavior*. 2012;16(3):711-716. doi:10.1007/s10461-011-9915-0
43. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-Analysis of the Relationship Between HIV Infection and Risk for Depressive Disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(5):725-730. doi:10.1176/appi. 158.5.725
44. Tegger MK, Crane HM, Tapia KA, Uldall KK, Holte SE, Kitahata MM. The Effect of Mental Illness, Substance Use, and Treatment for Depression on the Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy among HIV-Infected Individuals. *AIDS Patient Care and STDs*. 2008;22(3):233-243. doi:10.1089/apc.2007.0092
45. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren Depression and HIV/AIDS Treatment Nonadherence: A Review and Meta-analysis. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;58(2):181-187. doi:10.1097/ QAI.0B013E31822D490A
46. Springer SA, Dushaj A, Azar MM. The Impact of DSM-IV Mental Disorders on Adherence to Combination Antiretroviral Therapy Among Adult Persons Living with HIV/AIDS: A Systematic AIDS and Behavior. 2012;16(8):2119-2143. doi:10.1007/ s10461-012-0212-3
47. Sherr L, Clucas C, Harding R, Sibley E, Catalan J. HIV and Depression – a systematic review of Psychology, Health & Medicine. 2011;16(5):493-527. doi:10.1080/13548506.2011.5 79990
48. Leserman Role of Depression, Stress, and Trauma in HIV Disease Progression. *Psychosomatic*
49. So#Armah K, Gupta S, Kundu S, et Depression and all#cause mortality risk in HIV#infected and HIV#uninfected US veterans: a cohort study. *HIV Medicine*. 2019;20(5):317-329. doi:10.1111/ hiv.12726
50. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 10.0 — EACS. Published November Accessed June 25, 2020. [https://www.eacsociety.org/files/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf).
51. Treisman GJ, Soudry O. Neuropsychiatric Effects of HIV Antiviral Medications. *Drug Safety*. 2016;39(10):945-957. doi:10.1007/s40264-016-0440-y
52. Aragonès E, Roca M, Mora F. Abordaje Compartido de La Depresión: Consenso Multidisciplinar ; 2018. Accessed June 25, 2020. Ebook disponible en: [www.semefc.es/wp-content/ uploads/2018/05/ Consenso\\_depresion.pdf](http://www.semefc.es/wp-content/uploads/2018/05/Consenso_depresion.pdf).
53. Laperriere A, Ironson GH, Antoni MH, et al. Decreased Depression Up to One Year Following CBSM+ Intervention in Depressed Women with AIDS: The Smart/EST Women’s Project. *Journal of Health* 2005;10(2):223-231. doi:10.1177/1359105305049772
54. Carrico AW, Antoni MH, Durán RE, et Reductions in depressed mood and denial coping during
55. Paulus DJ, Brandt CP, Lemaire C, Zvolensky MJ. Trajectory of change in anxiety sensitivity in relation to anxiety, depression, and quality of life among persons living with HIV/AIDS following transdiagnostic cognitive-behavioral therapy. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2020;49(2):149-163. doi:10.1080/16506073.2019.1621929

56. Freudenreich O, Goforth HW, Cozza KL, et al. Psychiatric treatment of persons with HIV/AIDS: An HIV-psychiatry consensus survey of current practices. *Psychosomatics*. 2010;51(6):480-488. doi:10.1176/appi.psy.51.6.480
57. Ferrando SJ, Freyberg. Treatment of depression in HIV positive individuals: A critical review.
58. Chandra PS, Desai G, Ranjan. HIV & Psychiatric Disorders. Vol 121.; 2005.
59. de Sousa Gurgel W, da Silva Carneiro AH, Barreto Rebouças D, Negreiros de Matos KJ, do Menino Jesus Silva Leitão T, de Matos e Souza FG. Prevalence of bipolar disorder in a HIV- infected outpatient AIDS Care. 2013;25(12):1499-1503. doi:10.1080/09540121.2013.779625
60. Kiebertz K, Zettelmaier AE, Ketonen L, Tuite M, Caine. Manic syndrome in AIDS. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(8):1349-1354. doi:10.1176/ajp.2006.163.8.1349
61. Ellen SR, Judd FK, Mijch AM, Cockram. Secondary Mania in Patients with HIV Infection. *Australian Journal of Psychiatry*. 2006;163(8):1349-1354. doi:10.1176/ajp.2006.163.8.1349
62. Nakimuli-Mpungu E, Musisi S, Mpungu SK, Katabira. Primary Mania Versus HIV-Related Secondary Mania in Uganda. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(8):1349-1354. doi:10.1176/ajp.2006.163.8.1349
63. Robinson. Primary Mania Versus Secondary Mania of HIV/AIDS in Uganda. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(8):1349-1354. doi:10.1176/ajp.2006.163.8.1349
64. Nakimuli-Mpungu E, Musisi S, Kiwuwa Mpungu S, Katabira E. Clinical Presentation of Bipolar Mania in HIV-Positive Patients in Psychosomatics. 2009;50(4):325-330. doi:10.1176/appi.psy.50.4.325
65. Lyketsos CG, Hanson AL, Fishman M, Rosenblatt A, McHugh PR, Treisman GJ. Manic syndrome early and late in the course of HIV. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150(2):326-327. doi:10.1176/ajp.150.2.326
66. Nakimuli-Mpungu, Mutamba Brian, Nshemerirwe Sylvia, Kiwuwa Mpungu Steven, Seggane Musisi. Effect of HIV infection on time to recovery from an acute manic HIV/AIDS - Research and Palliative Care. 2010;2:185. doi:10.2147/hiv.s9978
67. Soares. Recent advances in the treatment of bipolar mania, depression, mixed states, and rapid cycling. *International Clinical Psychopharmacology*. 2000;15(4):183-196. doi:10.1097/00004850-200015040-00001
68. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5*
69. Stolar A. *HIV and Psychiatry, Second Edition: A Training and Resource Manual*. Cambridge University Press;
70. Newton PJ, Newsholme W, Brink NS, Manji H, Williams IG, Miller RF. Acute meningoencephalitis and meningitis due to primary HIV infection. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002;325(7374):1225- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446542>
71. Anguizola-Tamayo D, Bocos-Portillo J, Pardina-Vilella L, et al. Psychosis of dual origin in HIV infection: Viral escape syndrome and autoimmune encephalitis. *Neurology Clinical practice*. 2019;9(2):178-180. doi:10.1212/CPJ.0000000000000582
72. Laher A, Ariefdien N, Etlouba. HIV prevalence among first-presentation psychotic patients. *HIV*
73. de Ronchi D, Faranca I, Forti P, et al. Development of Acute Psychotic Disorders and HIV-1. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2000;30(2):173-183. doi:10.2190/PLGX-N48F-RBHJ-UF8K
74. Singh AN, Golledge H, Catalan. Treatment of HIV-related psychotic disorders with risperidone: A series of 21 cases. *Journal of Psychosomatic Research*. 1997;42(5):489-493. doi:10.1016/S0022-3999(96)00373-X
75. Fernandez F, Levy JK. The use of molindone in the treatment of psychotic and delirious patients infected with the human immunodeficiency virus. *General Hospital Psychiatry*. 1993;15(1):31-35. doi:10.1016/0163-8343(93)90088-6
76. Sewell DD, Jeste D, McAdams LA, et al. Neuroleptic Treatment of HIV-Associated Psychosis.
77. Millon. *Classifying Personality Disorders: An Evolution-Based Alternative to an Evidence-Based*
78. Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi. Depression in HIV Infected Patients: a
79. Low Y, Goforth H, Preud'homme X, Edinger J, Krystal A. Insomnia in HIV-infected patients: pathophysiologic. *AIDS Reviews*. 2014;16:3-13.
80. Omonuwa TS, Goforth HW, Preud'homme X, Krystal AD. The pharmacologic management of insomnia in patients with HIV. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009;5(3):251-262. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19960648>
81. Fekete EM, Williams SL, Skinta MD. Internalised HIV-stigma, loneliness, depressive symptoms and sleep quality in people living with HIV. *Psychology & Health*. 2018;33(3):398-415. doi:10.1080/1080
82. Rogers BG, Lee JS, Bainter SA, Bedoya CA, Pinkston M, Safren A. Multilevel examination of sleep, depression, and quality of life in people living with HIV/AIDS. *Journal of health psychology*. Published online March 1, 2018;1359105318765632-1359105318765632. doi:10.1177/1359105318765632
83. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2016;165(2):125. doi:10.7326/M15-2175
84. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An Journal of Psychopharmacology. 2019;33(8):923-947. doi:10.1177/0269881119855343
85. Celesia M., Sofia S. A., Rapisarda L., et al. Anxiety, depression and sleep disturbances in HIV+ patients chronically treated with an Efavirenz-based regimen. *Infectious Diseases & Tropical Medicine*. 2017;3(2):e394.



86. Asboe D, Catalan J, Mandalia S, et Sexual dysfunction in HIV-positive men is multi-factorial: A study of prevalence and associated factors. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2007;19(8):955-965. doi:10.1080/09540120701209847
87. Sandfort TGM, Collier KL, Grossberg R. Addressing sexual problems in HIV primary care: Experiences from patients. *Archives of Sexual Behavior*. 2013;42(7):1357-1368. doi:10.1007/s10508-012-0009-5
88. Waters L, Fisher M, Winston A, et A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo- controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving Efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS*. 2011;25(1):65-71. doi:10.1097/QAD.0b013e328341685b
89. Pinzone MR, Gussio M, Bellissimo F, et Self-Reported Sexual Dysfunction in HIV-Positive
90. Laumann EO, Paik A, Rosen Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors.
91. Shamloul R, Ghanem Erectile dysfunction. *The Lancet*. 2013;381(9861):153-165. doi:10.1016/
92. Santi D, Brigante G, Zona S, Guaraldi G, Rochira Male sexual dysfunction and HIV-a clinical
93. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et Impotence in Medical Clinic Outpatients. *JAMA*. 1983;249(13):1736-1740. doi:10.1001/jama.1983.03330370046029
94. Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, et al. Oral Phosphodiesterase-5 Inhibitors and Hormonal Treatments for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal* 2009;151(9):650. doi:10.7326/0003-4819-151-9-200911030-00150
95. Brock G, Heiselman D, Maggi M, et al. Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled *Journal of Urology*. 2016;195(3):699-705. doi:10.1016/j.juro.2015.10.083
96. Cai T, Palumbo F, Liguori G, et al. The intra-meatal application of alprostadil cream (Vitaros®) improves drug efficacy and patient's satisfaction: results from a randomized, two-administration route, cross-over clinical *International Journal of Impotence Research*. 2019;31(2):119-125. doi:10.1038/s41443-018-0087-6
97. Derouet H, Caspari D, Rohde V, Rommel G, Ziegler Treatment of erectile dysfunction with
98. Zhu Z, Zhao R, Hu Y. Symptom Clusters in People Living With HIV: A Systematic Review. *Journal*
99. Jong E, Oudhoff LA, Epskamp C, et Predictors and treatment strategies of HIV-related fatigue in the combined antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2010;24(10):1387-1405. doi:10.1097/QAD.0b013e328339d004
100. Bengtson AM, Pence BW, Crane HM, et Disparities in depressive symptoms and antidepressant treatment by gender and race/ethnicity among people living with HIV in the United States. *PLoS ONE*. 2016;11(8). doi:10.1371/journal.pone.0160738
101. Webel AR, Perazzo J, Decker M, Horvat-Davey C, Sattar A, Voss J. Physical activity is associated with reduced fatigue in adults living with HIV/AIDS. *Journal of Advanced* 2016;72(12):3104- 3112. doi:10.1111/jan.13084
102. Bertholet N, Cheng DM, Samet JH, Quinn E, Saitz R. Alcohol consumption patterns in HIV- infected adults with alcohol problems. *Drug and Alcohol Dependence*. 2010;112(1-2):160-163. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.05.009
103. Braithwaite RS, Conigliaro J, Roberts MS, et al. Estimating the impact of alcohol consumption on survival for HIV+ individuals. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2007;19(4):459-466. doi:10.1080/09540120601095734
104. Lucas GM, Mullen BA, Weidle PJ, Hader S, McCaul ME, Moore RD. Directly Administered Antiretroviral Therapy in Methadone Clinics Is Associated with Improved HIV Treatment Outcomes, Compared with Outcomes among Concurrent Comparison Groups. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42(11):1628-1635. doi:10.1086/503905
105. Andersen R, Bozzette S, Shapiro M, et al. Access of vulnerable groups to antiretroviral therapy among persons in care for HIV disease in the United States. HCSUS Consortium. HIV Cost and Services Utilization Study. *Health services research*. 2000;35(2):389-416. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10857469>
106. Cook RL, Sereika SM, Hunt SC, Woodward WC, Erlen JA, Conigliaro J. Problem drinking and medication adherence among persons with HIV infection. *Journal of General Internal Medicine*. 2001;16(2):83-88. doi:10.1111/j.1525-1497.2001.00122.x
107. Azar MM, Springer SA, Meyer JP, Altice FL. A systematic review of the impact of alcohol use disorders on HIV treatment outcomes, adherence to antiretroviral therapy and health care *Drug and Alcohol Dependence*. 2010;112(3):178-193. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.06.014
108. Wu ES, Metzger DS, Lynch KG, Douglas Association between alcohol use and HIV viral load. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;56(5). doi:10.1097/QAI.0b013e31820dc1c8
109. Stein MD, Hanna L, Natarajan R, et al. Alcohol use patterns predict high-risk HIV behaviors among active injection drug users. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2000;18(4):359-363. doi:10.1016/S0740-5472(99)00070-7
110. Mathews WC, McCutchan JA, Asch S, et National estimates of HIV-related symptom prevalence from the HIV cost and services utilization study. *Medical Care*. 2000;38(7):750-761. doi:10.1097/00005650-200007000-00007
111. Shacham E, Agbebi A, Stamm K, Overton ET. Alcohol consumption is associated with poor health in HIV clinic patient population: A behavioral surveillance *AIDS and Behavior*. 2011;15(1):209- 213. doi:10.1007/s10461-009-9652-9



- 112.** Palepu A, Horton NJ, Tibbetts N, Meli S, Samet Substance abuse treatment and hospitalization among a cohort of HIV-infected individuals with alcohol problems. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2005;29(3):389-394. doi:10.1097/01.ALC.0000156101.84780.45
- 113.** Korthuis PT, Tozzi MJ, Nandi V, et al. Improved quality of life for opioid-dependent patients receiving buprenorphine treatment in HIV clinics. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;56(SUPPL. 1). doi:10.1097/QAI.0b013e318209754c
- 114.** Lucas GM, Griswold M, Gebo KA, Keruly J, Chaisson RE, Moore Illicit Drug Use and HIV- 1 Disease Progression: A Longitudinal Study in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *American Journal of Epidemiology*. 2006;163(5):412-420. doi:10.1093/aje/kwj059
- 115.** Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: Results from the HIV cost and services utilization Journal of Studies on Alcohol. 2002;63(2):179-186. doi:10.15288/jsa.2002.63.179
- 116.** Bagby GJ, Amedee AM, Siggins RW, Molina PE, Nelson S, Veazey Alcohol and HIV Effects on the Immune System. *Alcohol research : current reviews*. 2015;37(2):287-297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695751>
- 117.** Amedee A, Nichols W, Robichaux S, Bagby G, Nelson S. Chronic Alcohol Abuse and HIV Disease Progression: Studies with the Non-Human Primate Current HIV Research. 2014;12(4):243- 253. doi:10.2174/1570162x12666140721115717
- 118.** Ludford KT, Vagenas P, Lama JR, et al. Screening for Drug and Alcohol Use Disorders and Their Association with HIV-Related Sexual Risk Behaviors among Men Who Have Sex with Men in PLoS ONE. 2013;8(8). doi:10.1371/journal.pone.0069966
- 119.** Parry CD, Blank MB, Pithey AL. Responding to the threat of HIV among persons with mental illness and substance abuse. *Current Opinion in Psychiatry*. 2007;20(3):235-241. doi:10.1097/0b013e3280ebb5f0
- 120.** Kader R, Govender R, Seedat S, Koch JR, Parry C. Understanding the impact of hazardous and harmful use of alcohol and/or other drugs on ARV adherence and disease progression. *PLoS* 2015;10(5). doi:10.1371/journal.pone.0125088
- 121.** Pellowski JA, Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C. Alcohol-antiretroviral therapy interactive toxicity beliefs and daily medication adherence and alcohol use among people living with HIV. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2016;28(8):963-970. doi:10.1080/09540121.2016.1154134
- 122.** Williams EC, Hahn JA, Saitz R, Bryant K, Lira MC, Samet Alcohol Use and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: Current Knowledge, Implications, and Future Directions. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016;40(10):2056-2072. doi:10.1111/acer.13204
- 123.** Kelso NE, Sheps DS, Cook RL. The association between alcohol use and cardiovascular disease among people living with HIV: A systematic American Journal of Drug and Alcohol Abuse. 2015;41(6):479-488. doi:10.3109/00952990.2015.1058812
- 124.** McGinnis KA, Fultz SL, Skanderson M, Conigliaro J, Bryant K, Justice Hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma: The roles of HIV, hepatitis C infection, and alcohol abuse. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(31):5005-5009. doi:10.1200/JCO.2006.05.7984
- 125.** Fein G, Biggins CA, MacKay S. Alcohol abuse and HIV infection have additive effects on frontal cortex function as measured by auditory evoked potential P3A latency. *Biological Psychiatry*. 1995;37(3):183-195. doi:10.1016/0006-3223(94)00119-N
- 126.** Gongvatana A, Morgan EE, Iudicello JE, Letendre SL, Grant I, Woods SP. A history of alcohol dependence augments HIV-associated neurocognitive deficits in persons aged 60 and older. *Journal of* 2014;20(5):505-513. doi:10.1007/s13365-014-0277-z
- 127.** Pérez-Molina JA, Polo R, López-Aldeguer J, et al. Executive summary of the GeSIDA/National AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2018). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2019;37(3):195-202. doi:10.1016/j.eimc.2018.02.010
- 128.** Mcdowell JA, Chittick GE, Stevens CP, Edwards KD, Stein DS. Pharmacokinetic interaction of Abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrobial Agents and* 2000;44(6):1686-1690. doi:10.1128/AAC.44.6.1686-1690.2000
- 129.** McCance-Katz EF, Gruber VA, Beatty G, Lum PJ, Rainey Interactions between alcohol and the antiretroviral medications Ritonavir or Efavirenz. *Journal of Addiction Medicine*. 2013;7(4):264- 270. doi:10.1097/ADM.0b013e318293655a
- 130.** Gruber VA, Rainey PM, Lum PJ, Beatty GW, Aweeka FT, McCance-Katz Interactions between
- 131.** Lifson AR, Neuhaus J, Arribas JR, van Berg-Wolf M den, Labriola AM, Read TRH. Smoking- related health risks among persons with HIV in the strategies for management of antiretroviral therapy clinical trial. *American Journal of Public Health*. 2010;100(10):1896-1903. doi:10.2105/2009.188664
- 132.** Lifson AR, Lando HA. Smoking and HIV: Prevalence, health risks, and cessation strategies. *Current HIV/AIDS* 2012;9(3):223-230. doi:10.1007/s11904-012-0121-0
- 133.** Zyambo CM, Burkholder GA, Cropsey KL, et al. Predictors of smoking cessation among people living with HIV receiving routine clinical care. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2019;31(11):1353-1361. doi:10.1080/09540121.2019.1619659

- 134.** Helleberg M, May MT, Ingle SM, et Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS*. 2015;29(2):221-229. doi:10.1097/ QAD.0000000000000540
- 135.** Petoumenos K, Worm S, Reiss P, et Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: Results from the D:A:D study. *HIV Medicine*. 2011;12(7):412-421. doi:10.1111/j.1468-1293.2010.00901.x
- 136.** Shepherd L, Ryom L, Law M, et al. Cessation of Cigarette Smoking and the Impact on Cancer Incidence in Human Immunodeficiency Virus–infected Persons: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Clinical Infectious Diseases. 2018;68(4):650-657. doi:10.1093/cid/ ciy508
- 137.** Vidrine DJ, Arduino RC, Gritz ER. The effects of smoking abstinence on symptom burden and quality of life among persons living with HIV/AIDS. *AIDS Patient Care and 2007*;21(9):659- 666. doi:10.1089/apc.2007.0022
- 138.** Reddy KP, Parker RA, Losina E, et Impact of Cigarette Smoking and Smoking Cessation on Life Expectancy Among People With HIV: A US-Based Modeling Study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016;214(11):1672-1681. doi:10.1093/infdis/jiw430
- 139.** Tait RJ, Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clinical Toxicology*. 2016;54(1):1-13. doi:10.3109/15563650.2015.1110590
- 140.** Fogarty A, Rawstorne P, Prestage G, Crawford J, Grierson J, Kippax S. Marijuana as therapy for people living with HIV/AIDS: Social and health aspects. *AIDS Care - Psychological and Socio- Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2007;19(2):295-301. doi:10.1080/09540120600841930
- 141.** Furler MD, Einarson TR, Millson M, Walmsley S, Bendayan R. Medicinal and Recreational Marijuana Use by Patients Infected with HIV. *AIDS Patient Care and STDs*. 2004;18(4):215-228. doi:10.1089/108729104323038892
- 142.** Prentiss D, Power R, Balmas G, Tzuang G, Israelski Patterns of Marijuana Use among Patients with HIV/AIDS Followed in a Public Health Care Setting. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2004;35(1):38-45. doi:10.1097/00126334-200401010-00005
- 143.** Woolridge E, Barton S, Samuel J, Osorio J, Dougherty A, Holdcroft A. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2005;29(4):358- doi:10.1016/j.jpainsymman.2004.07.011
- 144.** Bonn-Miller MO, Oser ML, Bucossi MM, Trafton Cannabis use and HIV antiretroviral therapy adherence and HIV-related symptoms. *Journal of Behavioral Medicine*. 2014;37(1):1-10. doi:10.1007/s10865-012-9458-5
- 145.** Lake S, Kerr T, Capler R, Shoveller J, Montaner J, Milloy High-intensity cannabis use and HIV clinical outcomes among HIV-positive people who use illicit drugs in Vancouver, Canada. *International Journal of Drug Policy*. 2017;42:63-70. doi:10.1016/j.drugpo.2017.02.009
- 146.** Sinha S, McCaul ME, Hutton HE, et al. Marijuana use and HIV treatment outcomes among PWH receiving care at an urban HIV clinic. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2017;82:102-106. doi:10.1016/j.jsat.2017.09.009
- 147.** Fuster-RuizdeApodaca MJ, Castro-Granell V, Garin N, et al. Prevalence and patterns of illicit drug use in people living with HIV in Spain: A cross-sectional PLoS ONE. 2019;14(6). doi:10.1371/ journal.pone.0211252
- 148.** Baum MK, Rafie C, Lai S, Sales S, Page B, Campa A. Crack-cocaine use accelerates HIV disease progression in a cohort of HIV-positive drug users. *Journal of Acquired Immune Deficiency 2009*;50(1):93-99. doi:10.1097/ QAI.0b013e3181900129
- 149.** Shoptaw S, Stall R, Bordon J, et al. Cumulative exposure to stimulants and immune function outcomes among HIV-positive and HIV-negative men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *International Journal of STD and 2012*;23(8):576-580. doi:10.1258/ijsa.2012.011322
- 150.** Mukerji S, Haghghat R, Misra V, et al. Longitudinal Modeling of Depressive Trajectories Among HIV-Infected Men Using AIDS and Behavior. 2017;21(7):1985-1995. doi:10.1007/s10461- 017-1801-y
- 151.** European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Emergency health consequences of cocaine use in Europe. A review of the monitoring of drug-related acute emergencies in 30 European countries | emcdda.europa.eu. Published 2014. Accessed June 19, 2020. [https://www.emcdda.europa.eu/publications/scientific-studies/2014/cocaine-emergencies\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/scientific-studies/2014/cocaine-emergencies_en)
- 152.** Informe Europeo sobre Drogas Tendencias y doi:10.2810/295940
- 153.** Montain J, Ti L, Hayashi K, Nguyen P, Wood E, Kerr T. Impact of length of injecting career on HIV incidence among people who inject Addictive Behaviors. 2016;58:90-94. doi:10.1016/j. addbeh.2016.02.020
- 154.** Peters PJ, Pontones P, Hoover KW, et HIV infection linked to injection use of oxymorphone in Indiana, 2014-2015. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(3):229-239. doi:10.1056/ NEJMoa1515195
- 155.** Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Weatherburn P. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/ STI transmission risk behaviour among gay men in South London: Findings from a qualitative study. *Sexually Transmitted Infections*. 2015;91(8):564-568. doi:10.1136/ sextrans-2015-052052
- 156.** Fernández Dávila "Sesión de sexo, morbo y vicio": una aproximación holística para entender la aparición del fenómeno ChemSex entre hombres gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres en España. *Revista Multidisciplinar del SIDA*. 2016;4:41-65.

157. Payancé A, Scotto B, Perarnau JM, de Muret A, Bacq Y. Severe chronic hepatitis secondary to prolonged use of ecstasy and cocaine. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2013;37(5). doi:10.1016/j.clinre.2013.06.003
158. Rodríguez Salgado B. Fenetilaminas Clásicas: MDMA y Sus Análogos, p-Metoxianfetaminas y En: Nuevas Drogas Psicoactivas. . *Entheos*; 2015.
159. Dolengevich-Segal H, Rodríguez Salgado B, Ramírez JGA, Sánchez-Mateos D. Nuevas Drogas Vol Cap 5. *Entheos*; 2015. doi:10.20882/adicciones.709
160. Swanson Unifying theories of psychedelic drug effects. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9(MAR). doi:10.3389/fphar.2018.00172
161. Vollenweider Brain mechanisms of hallucinogens and entactogens. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2001;3:265-279.
162. Nichols D, Grob Is LSD toxic? *Forensic science international*. 2018;284:141-145. doi:10.1016/j.forsciint.2018.01.006
163. Hildebrand M. The psychometric properties of the drug use disorders identification test (DUDIT): A review of recent *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2015;53:52-59. doi:10.1016/j.jsat.2015.01.008
164. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de La Fuente JR, Grant Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption#II. *Addiction*. 1993;88(6):791-804. doi:10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x
165. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, le Foll B, Gowing Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(5). doi:10.1002/14651858.CD005336.pub4
166. Wechsberg WM, Golin C, El-Bassel N, Hopkins J, Zule W. Current interventions to reduce sexual risk behaviors and crack cocaine use among HIV-infected individuals. *Current HIV/AIDS Reports*. 2012;9(4):385-393. doi:10.1007/s11904-012-0131-y
167. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an  $\alpha 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release Bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2006;296(1):47-55. doi:10.1001/296.1.47
168. West R, Baker CL, Cappelleri JC, Bushmakin AG. Effect of varenicline and Bupropion SR on craving, nicotine withdrawal symptoms, and rewarding effects of smoking during a quit attempt. 2008;197(3):371-377. doi:10.1007/s00213-007-1041-3
169. Amodei N, Lamb RJ. The Role of Nicotine Replacement Therapy in Early Quitting Success. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*; 2010;12(1):1-10. doi:10.1093/NTR/NTP164
170. World Health Organisation. Consolidated ARV guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Published 2013. Accessed June 19, 2020. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/>
171. Beauverie P, Taburet AM, Dessalles MC, Furlan V, Touzeau D. Therapeutic Drug Monitoring of Methadone in HIV-infected Patients Receiving Protease Inhibitors. *AIDS*. 1998;12(18):2510-2511.
172. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of Opioid Withdrawal Symptoms in Patients Receiving Methadone and the Protease Inhibitor Lopinavir/Ritonavir. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(8):1143-1145. doi:10.1086/339541
173. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et al. Pharmacokinetic Interactions of Nevirapine and Methadone and Guidelines for Use of Nevirapine to Treat Injection Drug Users. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(9):1595-1597. doi:10.1086/322519
174. Ostrow DG, Plankey MW, Cox C, et al. Specific sex drug combinations contribute to the majority of recent HIV seroconversions among MSM in the MACS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2009;51(3):349-355. doi:10.1097/QAI.0b013e3181a24b20
175. Kenyon C, Wouters K, Platteau T, Buyze J, Florence E. Increases in condomless chemsex associated with HIV acquisition in MSM but not heterosexuals attending a HIV testing center in Antwerp, *AIDS Research and Therapy*. 2018;15(1). doi:10.1186/s12981-018-0201-3
176. Dolengevich-Segal H, Gonzalez-Baeza A, Valencia J, et al. Drug-related and psychopathological symptoms in HIV-positive men who have sex with men who inject drugs during sex (slamsex): Data from the U-SEX GeSIDA 9416 PLoS ONE. 2019;14(12). doi:10.1371/journal.pone.0220272
177. World Federation for Mental Health SALUD MENTAL EN ATENCIÓN PRIMARIA: MEJORANDO LOS TRATAMIENTOS Y PROMOVIENDO LA SALUD MENTAL. Accessed June 25, 2020. [http://www.infocop.es/view\\_article.asp?id=2582](http://www.infocop.es/view_article.asp?id=2582)
178. Forstein M, Cournos F, Douaihy A, Goodkin K, Wainberg ML, Wapenyi Guideline Watch:
179. Kendall CE, Shoemaker ES, Boucher L, et al. The organizational attributes of HIV care delivery models in Canada: A cross-sectional PLoS ONE. 2018;13(6). doi:10.1371/journal.pone.0199395
180. Haggerty JL, Roberge D, Freeman GK, Beaulieu C. Experienced continuity of care when patients see multiple clinicians: A qualitative metasummary. *Annals of Family Medicine*. 2013;11(3):262- doi:10.1370/afm.1499
181. Tran BX, Ho RCM, Ho CSH, et Depression among patients with HIV/AIDS: Research development and effective interventions (gapresearch). *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(10). doi:10.3390/ijerph16101772
182. Eshun-Wilson I, Siegfried N, Akena DH, Stein DJ, Obuku EA, Joska JA. Antidepressants for depression in adults with HIV *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(1). doi:10.1002/14651858.CD008525.pub3

- 183.** Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: Focus on antidepressants and antipsychotics. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47(1):75-89. doi:10.1345/aph.1R343
- 184.** DeSilva KE, le Flore DB, Marston BJ, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and AIDS. 2001;15(10):1281-1285. doi:10.1097/00002030-200107060-00010
- 185.** Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Archives of Neurology*. 2009;66(2):255-258. doi:10.1001/archneurol.2008.557
- 186.** Jann MW, Spratlin V, Momary K, et al. Lack of a pharmacokinetic drug-drug interaction with venlafaxine extended-release/indinavir and desvenlafaxine extended-release/indinavir. *European Journal of Clinical* 2012;68(5):715-721. doi:10.1007/s00228-011-1180-7
- 187.** Park J, Vousden M, Brittain C, et al. Dose-related reduction in Bupropion plasma concentrations by *Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;50(10):1180-1187. doi:10.1177/0091270009359524
- 188.** Pedrol-Clotet E, Deig-Comerma E, Ribell-Bachs M, Vidal-Castell I, García-Rodríguez P, Soler
- 189.** Uso de bupropión en la deshabitación tabáquica en pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2006;24(8):509-511. doi:10.1157/13092468
- 190.** Adams JL, Gaynes BN, McGuinness T, Modi R, Willig J, Pence BW. Treating depression within the HIV medical home: A guided algorithm for antidepressant management by HIV clinicians. *AIDS Patient Care and* 2012;26(11):647-654. doi:10.1089/apc.2012.0113
- 191.** Pettersson A, Boström KB, Gustavsson P, Ekselius Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2015;69(7):497-508. doi:10.3109/08039488.2015.1008568
- 192.** Newville H, Roley J, Sorensen Prescription medication misuse among HIV-infected individuals taking antiretroviral therapy. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2015;48(1):56-61. doi:10.1016/j.jsat.2014.07.013
- 193.** Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: Relations between mechanisms of action and clinical CNS Drugs. 2008;22(1):27-47. doi:10.2165/00023210-200822010-00003
- 194.** HIV Drug University of Liverpool. Accessed June 26, 2020. [https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing\\_resources/pdfs/000/000/023/original/TS\\_Antipsychotic\\_2019\\_Oct.pdf?1571043424](https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing_resources/pdfs/000/000/023/original/TS_Antipsychotic_2019_Oct.pdf?1571043424)
- 195.** Owen-Smith A, Depadilla L, Diclemente R. The assessment of complementary and alternative medicine use among individuals with HIV: A systematic review and recommendations for future *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2011;17(9):789-796. doi:10.1089/acm.2010.0669
- 196.** Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Documento de Consenso de GeSIDA/ Plan Nacional Sobre El SIDA Respecto al Tratamiento Antirretroviral En Adultos Infectados Por El Virus de La Inmunodeficiencia Humana.; 2019. Accessed June 25, 2020. [http://GeSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/GeSIDA\\_DC\\_TAR\\_2019\\_v\\_final.pdf](http://GeSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/GeSIDA_DC_TAR_2019_v_final.pdf)
- 197.** Thomas Mulet V, Aguado Taberna C, Fidalgo González S, et al. La infección por el VIH/SIDA y atención primaria. *Atención Primaria*. 2004;33(1):3-5. Accessed June 23, 2020. <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-la-infeccion-por-el-vih-sida-13056498>
- 198.** Gallego Deike L, Gordillo Álvarez-Valdés M v. Trastornos mentales en pacientes infectados por el
- 199.** Gordillo V. Trastornos psicológicos y aspectos psicosociales. *Manual del SIDA*. Published online 1999:605-620.
- 200.** Casanova Colominas JM, Carmen Rodríguez Fernández M, Gómez García Manejo del paciente con VIH en Atención Primaria. *AMF*. 2013;9:306-315.
- 201.** Núñez Rojas AC, Tobón S, Vinaccia Diseño de Un Modelo de Intervención Psicoterapéutica En El Área de La Salud a Partir Del Enfoque Procesal Del Estrés. Vol 13. Universidad de los Andes.; 2006. Accessed June 23, 2020. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-885X2004000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-885X2004000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
- 202.** Jin Y, Potthoff A, Xu J, et al. Evaluation of Mental Status HIV-Infected Patients: Implications for Treatment. *Current HIV Research*. 2012;10(6):546-551. doi:10.2174/157016212802429857
- 203.** Balfour L, Kowal J, Silverman A, et al. A randomized controlled psycho-education intervention trial: Improving psychological readiness for successful HIV medication adherence and reducing depression before initiating HAART. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2006;18(7):830-838. doi:10.1080/09540120500466820
- 204.** Hill S, Kavookjian J. Motivational interviewing as a behavioral intervention to increase HAART adherence in patients who are HIV-positive: A systematic review of the literature. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2012;24(5):583-592. doi:10.1080/0954012011.630354
- 205.** Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(4):417- doi:10.1001/archpsyc.62.4.417
- 206.** Parikh S v., Segal Z v., Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *Journal of Affective* 2009;117(SUPPL. 1). doi:10.1016/j.jad.2009.06.042
- 207.** Spies G, Asmal L, Seedat S. Cognitive-behavioural interventions for mood and anxiety disorders in HIV: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2013;150(2):171-180. doi:10.1016/j.jad.2013.04.018



- 208.** Brown JL, Venable PA. Cognitive-behavioral stress management interventions for persons living with HIV: A review and critique of the *Annals of Behavioral Medicine*. 2008;35(1):26-40. doi:10.1007/s12160-007-9010-y
- 209.** Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B, et al. Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55(5):452-457. doi:10.1001/archpsyc.55.5.452
- 210.** Markowitz J, Spielman L, Sullivan M, Fishman An Exploratory Study of Ethnicity and Psychotherapy Outcome Among HIV-Positive Patients With Depressive Symptoms. *The Journal of psychotherapy practice and research*. 2000;9:226-231.
- 211.** Gayner B, Esplen MJ, de Roche P, et al. A randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction to manage affective symptoms and improve quality of life in gay men living with HIV. *Journal of Behavioral Medicine*. 2012;35(3):272-285. doi:10.1007/s10865-011-9350-8
- 212.** Creswell JD, Myers HF, Cole SW, Irwin MR. Mindfulness meditation training effects on CD4+ T lymphocytes in HIV-1 infected adults: A small randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2009;23(2):184-188. doi:10.1016/j.bbi.2008.07.004
- 213.** Seyedalinaghi S, Jam S, Foroughi M, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction delivered to human immunodeficiency virus-positive patients in Iran: Effects on CD4 + T lymphocyte count and medical and psychological symptoms. *Psychosomatic Medicine*. 2012;74(6):620-627. doi:10.1097/PSY.0b013e31825abfaa
- 214.** Gonzalez-Garcia M, Ferrer MJ, Borrás X, et al. Effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy on the quality of life, emotional status, and CD4 cell count of patients aging with HIV/AIDS and Behavior. 2014;18(4):676-685. doi:10.1007/s10461-013-0612-z
- 215.** World Health Risks to Mental Health : An Overview of Vulnerabilities and Risk
- 216.** Vreeman RC, McCoy BM, Lee S. Mental health challenges among adolescents living with HIV. *Journal of the International AIDS Society*. 2017;20(Suppl 3). doi:10.7448/IAS.20.4.21497
- 217.** Donenberg GR, Pao Youths and HIV/AIDS: Psychiatry's role in a changing epidemic. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2005;44(8):728-747. doi:10.1097/01.chi.0000166381.68392.02
- 218.** González-Scarano F, Martín-García The neuropathogenesis of AIDS. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(1):69-81. doi:10.1038/nri1527
- 219.** Marhefka SL, Lyon M, Koenig LJ, et al. Emotional and behavioral problems and mental health service utilization of youth living with HIV acquired perinatally or later in life. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2009;21(11):1447-1454. doi:10.1080/09540120902883085
- 220.** García-Navarro C, García I, Medín G, et al. Aspectos psicosociales en una cohorte de adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana por transmisión vertical. *NeuroCoRISpeS. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32(10):631-637. doi:10.1016/j.eimc.2013.11.008
- 221.** Mellins CA, Brackis-Cott E, Leu CS, et al. Rates and types of psychiatric disorders in perinatally human immunodeficiency virus-infected youth and *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2009;50(9):1131-1138. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02069.x
- 222.** Mellins CA, Malee Understanding the mental health of youth living with perinatal HIV infection: Lessons learned and current challenges. *Journal of the International AIDS Society*. 2013;16(1). doi:10.7448/IAS.16.1.18593
- 223.** le Prevost M, Arenas-Pinto A, Melvin D, et al. Anxiety and depression symptoms in young people with perinatally acquired HIV and HIV affected young people in *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2018;30(8):1040-1049. doi:10.1080/09540121.2018.144 1972
- 224.** Kapetanovic S, Wiegand RE, Dominguez K, et al. Associations of medically documented psychiatric diagnoses and risky health behaviors in highly active antiretroviral therapy-experienced perinatally HIV-infected youth. *AIDS Patient Care and STDs*. 2011;25(8):493-501. doi:10.1089/apc.2011.0107
- 225.** Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive Neuropsychology Review. 2009;19(2):152-168. doi:10.1007/s11065-009- 9102-5
- 226.** van den Hof M, ter Haar AM, Scherpbier HJ, et al. Neurocognitive Development in Perinatally Human Immunodeficiency Virus-infected Adolescents on Long-term Treatment, Compared to Healthy Matched Controls: A Longitudinal Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;32:21-29. doi:10.1093/cid/ciz386
- 227.** Robbins RN, Zimmerman R, Korich R, et al. Longitudinal trajectories of neurocognitive test performance among individuals with perinatal HIV-infection and -exposure: adolescence through young adulthood. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2020;32(1):21-29. doi:10.1080/09540121.2019.1626343
- 228.** Williams PL, Storm D, Montepiedra G, et al. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*. 2006;118(6). doi:10.1542/peds.2006- 0493
- 229.** Murphy DA, Wilson CM, Durako SJ, Muenz LR, Belzer M. Antiretroviral medication adherence among the REACH HIV-infected adolescent cohort in the USA. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2001;13(1):27-40. doi:10.1080/09540120020018161
- 230.** Kang E, Delzell DAP, Chhabra M, Oberdorfer Factors associated with high rates of antiretroviral medication adherence among youth living with perinatal HIV in Thailand. *International Journal of STD and AIDS*. 2015;26(8):534-541. doi:10.1177/0956462414545524

- 231.** Capilla M, Montes M, Gómez M, Barrio V. Primera adaptación del CDI-S a población española. *Acción psicológica*, ISSN 1578-908X, Vol 1, No 3, 2002, pags 263-272. 2002;1.
- 232.** Masip A, Amador-Campos J, Cebollero M. Características psicométricas de la Reynolds Adolescent Depression Scale en población comunitaria y clínica. *International Journal of Clinical and Health* 2008;8.
- 233.** Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, de Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*. 2003;25(4):277-283. doi:10.1016/S0163-8343(03)00043-4
- 234.** Richardson LP, Rockhill C, Russo JE, et al. Evaluation of the PHQ-2 as a brief screen for detecting major depression among adolescents. *Pediatrics*. 2010;125(5). doi:10.1542/peds.2009-2712
- 235.** Berger BE, Ferrans CE, Lashley ME. Measuring stigma in people with HIV: Psychometric assessment of the HIV stigma scale. *Research in Nursing and Health*. 2001;24(6):518-529. doi:10.1002/nur.10011
- 236.** Bussing R, Fernandez M, Harwood M, et al. Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: Psychometric properties and normative ratings from a school district Assessment. 2008;15(3):317-328. doi:10.1177/1073191107313888
- 237.** Duncan L, Georgiades K, Wang L, et al. Psychometric evaluation of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *Psychological Assessment*. 2018;30(7):916-928. doi:10.1037/pas0000541
- 238.** Malhotra S, Padhy SK. Challenges in Providing Child and Adolescent Psychiatric Services in Low Resource Countries. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2015;24(4):777- doi:10.1016/j.chc.2015.06.007
- 239.** Philbin MM, Tanner AE, Chambers BD, et al. Transitioning HIV-infected adolescents to adult care
- 240.** Skeen SA, Sherr L, Croome N, et al. Interventions to improve psychosocial well-being for children affected by HIV and AIDS: a systematic review. *Vulnerable Children and Youth Studies*. 2017;12(2):91-116. doi:10.1080/17450128.2016.1276656
- 241.** McKay MM, Chasse KT, Paikoff R, et al. Family-level impact of the CHAMP family program: A community collaborative effort to support urban families and reduce youth HIV risk exposure. *Family* 2004;43(1):79-93. doi:10.1111/j.1545-5300.2004.04301007.x
- 242.** Brown LK, Kennard BD, Emslie GJ, et al. Effective Treatment of Depressive Disorders in Medical Clinics for Adolescents and Young Adults Living with HIV: A Controlled Trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency* 2016;71(1):38-46. doi:10.1097/QAI.0000000000000803
- 243.** Kennard BD, Brown LT, Hawkins L, et al. Development and implementation of health and wellness CBT for individuals with depression and HIV. *Cognitive and Behavioral Practice*. 2014;21(2):237- 246. doi:10.1016/j.cbpra.2013.07.003
- 244.** Bhana A, McKay MM, Mellins C, Petersen I, Bell C. Family-based HIV prevention and intervention services for youth living in poverty-affected contexts: The CHAMP model of collaborative, evidence- informed programme *Journal of the International AIDS Society*. 2010;13(SUPPL. 2). doi:10.1186/1758-2652-13-S2-S8
- 245.** Belfer ML. Critical review of world policies for mental healthcare for children and adolescents. *Current Opinion in* 2007;20(4):349-352. doi:10.1097/YCO.0b013e3281bc0cf4
- 246.** Transitioning HIV-infected youth into adult health *Pediatrics*. 2013;132(1):192-197. doi:10.1542/ peds.2013-1073
- 247.** Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, et al. Central Nervous System Viral Invasion and
- 248.** doi:10.1093/infdis/jis326
- 249.** Gras G, Kaul M. Molecular mechanisms of neuroinvasion by monocytes-macrophages in HIV-1 *Retrovirology*. 2010;7. doi:10.1186/1742-4690-7-30
- 250.** Vitkovic L, Tardieu M. Neuropathogenesis of HIV-1 infection. Outstanding questions. *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences - Serie III*. 1998;321(12):1015-1021. doi:10.1016/S0764- 4469(99)80057-2
- 251.** Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, et al. HIV-associated neurocognitive disorder - Pathogenesis and prospects for treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(4):234-248. doi:10.1038/ 2016.27
- 252.** Lindl KA, Marks DR, Kolson DL, Jordan-Sciutto KL. HIV-associated neurocognitive disorder: Pathogenesis and therapeutic *Journal of Neuroimmune Pharmacology*.
- 253.** Vago L, Bonetto S, Nebuloni M, et al. Pathological findings in the central nervous system of AIDS patients on assumed antiretroviral therapeutic regimens: Retrospective study of 1597 autopsies. 2002;16(14):1925-1928. doi:10.1097/00002030-200209270-00009
- 254.** Fois AF, Brew T. The Potential of the CNS as a Reservoir for HIV-1 Infection: Implications for HIV Eradication. *Current HIV/AIDS Reports*. 2015;12(2):299-303. doi:10.1007/s11904-015-0257-9
- 255.** Canestri A, Lescure F, Jaureguierry S, et al. Discordance Between Cerebral Spinal Fluid and Plasma HIV Replication in Patients with Neurological Symptoms Who Are Receiving Suppressive Antiretroviral Clinical Infectious Diseases. 2010;50(5):773-778. doi:10.1086/650538
- 256.** Churchill MJ, Gorry PR, Cowley D, et al. Use of laser capture microdissection to detect integrated HIV-1 DNA in macrophages and astrocytes from autopsy brain tissues. *Journal of NeuroVirology*. 2006;12(2):146-152. doi:10.1080/13550280600748946



- 257.** Cassol E, Misra V, Dutta A, Morgello S, Gabuzda D. Cerebrospinal fluid metabolomics reveals altered waste clearance and accelerated aging in HIV patients with neurocognitive impairment. 2014;28(11):1579-1591. doi:10.1097/QAD.0000000000000303
- 258.** Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. PLoS ONE. 2008;3(6). doi:10.1371/journal.pone.0002516
- 259.** Fauci AS, Marston Ending the HIV-AIDS pandemic - Follow the science. New England Journal of Medicine. 2015;373(23):2197-2199. doi:10.1056/NEJMp1502020
- 260.** Etherton MR, Lyons JL, Ard KL. HIV-associated Neurocognitive Disorders and Antiretroviral Therapy: Current Concepts and Controversies. Current Infectious Disease Reports. 2015;17(6). doi:10.1007/s11908-015-0485-6
- 261.** Robertson K, Liner J, Meeker RB. Antiretroviral neurotoxicity. Journal of NeuroVirology. 2012;18(5):388-399. doi:10.1007/s13365-012-0120-3
- 262.** Rojas-Celis V, Valiente-Echeverría F, Soto-Rifo R, Toro-Ascuy D. New Challenges of HIV-1 Infection: How HIV-1 Attacks and Resides in the Central Nervous Cells. 2019;8(10):1245. doi:10.3390/cells8101245
- 263.** Antinori A, Arendt G, Becker JT, et Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology. 2007;69(18):1789-1799. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
- 264.** Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART AIDS. 2007;21(14):1915-1921. doi:10.1097/QAD.0b013e32828e4e27
- 265.** Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, et al. Neurocognitive Impairment in Patients Treated with Protease Inhibitor Monotherapy or Triple Drug Antiretroviral Therapy. PLoS ONE. 2013;8(7). doi:10.1371/journal.pone.0069493
- 266.** Portilla I, Reus S, León R, et al. Neurocognitive Impairment in Well-Controlled HIV-Infected Patients: A Cross-Sectional AIDS Research and Human Retroviruses. 2019;35(7):634- 641. doi:10.1089/aid.2018.0279
- 267.** Muñoz-Moreno JA, Pérez-Álvarez N, Muñoz-Murillo A, et Classification models for neurocognitive impairment in HIV infection based on demographic and clinical variables. PLoS ONE. 2014;9(9). doi:10.1371/journal.pone.0107625
- 268.** CASADO JL, BAYÓN C, PÉREZ VALERO I, et Estudio transversal para evaluar y analizar la prevalencia de detección positiva de síntomas de ansiedad, depresión y deterioro neurocognitivo en pacientes infectados por el VIH-1: estudio CRANlum. Subanálisis por sexos de la población española. SIDA STUDI. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2012;30:26-27. Accessed June 23, 2020. <http://www.sidastudi.org/es/registro/ff8081813b4c32e8013bfff80010100d6>
- 269.** Heaton RK, Franklin DR, Deutsch R, et al. Neurocognitive Change in the Era of HIV Combination Antiretroviral Therapy: The Longitudinal CHARTER Clinical Infectious Diseases. 2015;60(3):473-480. doi:10.1093/cid/ciu862
- 270.** Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, et A prospective cohort study of neurocognitive function in aviremic HIV-infected patients treated with 1 or 3 antiretrovirals. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2014;59(11):1627- 1634. doi:10.1093/cid/ciu640
- 271.** Langford D, Grigorian A, Hurford R, Adame A, Crews L, Masliah E. The role of mitochondrial alterations in the combined toxic effects of human immunodeficiency virus Tat protein and methamphetamine on calbindin positive-neurons. Journal of NeuroVirology. 2004;10(6):327-337. doi:10.1080/13550280490520961
- 272.** Gandhi N, Saiyed ZM, Napuri J, et al. Interactive role of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) clade-specific Tat protein and cocaine in blood-brain barrier dysfunction: Implications for HIV-1-associated neurocognitive Journal of NeuroVirology. 2010;16(4):295-306. doi:10.3109/13550284.2010.499891
- 273.** Chen W, Tang Z, Fortina P, et al. Ethanol potentiates HIV-1 gp120-induced apoptosis in human neurons via both the death receptor and NMDA receptor Virology. 2005;334(1):59-73. doi:10.1016/j.virol.2005.01.014
- 274.** Gaskill PJ, Calderon TM, Luers AJ, Eugenin EA, Javitch JA, Berman JW. Human immunodeficiency virus (HIV) infection of human macrophages is increased by dopamine: A bridge between HIV- associated neurologic disorders and drug American Journal of Pathology. 2009;175(3):1148- 1159. doi:10.2353/ajpath.2009.081067
- 275.** Purohit V, Rapaka R, Shurtleff D. Drugs of abuse, dopamine, and HIV-associated neurocognitive disorders/HIV-associated dementia. Molecular Neurobiology. 2011;44(1):102-110. doi:10.1007/s12035-011-8195-z
- 276.** Aronow HA, Weston AJ, Pezeshki BB, Lazarus TS. Effects of coinfection with HIV and hepatitis C virus on the nervous The AIDS reader. 2008;18(1):43-48. <http://europepmc.org/abstract/MED/18240452>
- 277.** Morgello S, Estanislao L, Ryan E, et al. Effects of hepatic function and hepatitis C virus on the nervous system assessment of advanced-stage HIV-infected individuals. AIDS. 2005;19(SUPPL. 3). doi:10.1097/01.aids.0000192079.49185.f9
- 278.** Cherner M, Letendre S, Heaton RK, et Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. Neurology. 2005;64(8):1343-1347. doi:10.1212/01.WNL.0000158328.26897.0D
- 279.** McCutchan JA, Marquie-Beck JA, FitzSimons CA, et al. Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive Neurology. 2012;78(7):485-492. doi:10.1212/WNL.0b013e3182478d64
- 280.** Valcour VG, Sacktor NC, Paul RH, et al. Insulin resistance is associated with cognition among HIV-1-infected patients: The Hawaii aging with HIV Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2006;43(4):405-410. doi:10.1097/01.qai.0000243119.67529.f5

- 281.** Wright EJ, Grund B, Robertson K, et al. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology*. 2010;75(10):864-873. doi:10.1212/Ob013e3181f11bd8
- 282.** Livelli A, Vaida F, Ellis RJ, et al. Correlates of HIV RNA concentrations in cerebrospinal fluid during antiretroviral therapy: a longitudinal cohort study. *The Lancet HIV*. 2019;6(7):e456-e462. doi:10.1016/S2352-3018(19)30143-2
- 283.** Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25(14):1747-1751. doi:10.1097/QAD.0b013e32834a40cd
- 284.** Airoldi M, Bandera A, Trabattoni D, et al. Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Naïve Patients with Advanced Disease: The Role of Virus and Intrathecal Immune Activation. *Clinical & developmental* 2012;2012:467154. doi:10.1155/2012/467154
- 285.** Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789-1799. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
- 286.** Watkins CC, Treisman GJ. Cognitive impairment in patients with Aids – Prevalence and severity. *HIV/AIDS - Research and Palliative* 2015;7:35-47. doi:10.2147/HIV.S39665
- 287.** Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: Charter Study. *Neurology*. 2010;75(23):2087-2096. doi:10.1212/Ob013e318200d727
- 288.** Heaton RK, Franklin DR, Deutsch R, et al. Neurocognitive Change in the Era of HIV Combination Antiretroviral Therapy: The Longitudinal CHARTER Clinical Infectious Diseases. 2015;60(3):473-480. doi:10.1093/cid/ciu862
- 289.** Cysique LA, Brew Comorbid depression and apathy in HIV-associated neurocognitive disorders in the era of chronic HIV infection. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 165. Elsevier B.V.; 2019:71-82. doi:10.1016/B978-0-444-64012-3.00006-X
- 290.** Janssen RS, Cornblath DR, Epstein LG, et al. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology*. 1991;41(6):778-785. doi:10.1212/wnl.41.6.778
- 291.** Antinori A, Arendt G, Grant I, et al. Assessment, Diagnosis, and Treatment of HIV-Associated Neurocognitive Disorder: A Consensus Report of the Mind Exchange Program. *Clinical Infectious* 2013;56. doi:10.1093/cid/cis975
- 292.** Gisslén M, Price RW, Nilsson The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: Are we overestimating the real prevalence? *BMC Infectious Diseases*. 2011;11. doi:10.1186/1471-2334-11-356
- 293.** Meyer ACL, John Boscardin W, Kwasa JK, Price RW. Is it time to rethink how neuropsychological tests are used to diagnose mild forms of HIV-associated neurocognitive disorders? Impact of false-positive rates on prevalence and Neuroepidemiology. 2013;41(3-4):208-216. doi:10.1159/000354629
- 294.** Underwood J, de Francesco D, Leech R, Sabin CA, Winston Medicalising normality? Using a simulated dataset to assess the performance of different diagnostic criteria of HIV-associated cognitive impairment. *PLoS ONE*. 2018;13(4). doi:10.1371/journal.pone.0194760
- 295.** Huizenga HM, Smeding H, Grasman RPPP, Schmand B. Multivariate normative comparisons. 2007;45(11):2534-2542. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.011
- 296.** Blackstone K, Moore DJ, Franklin DR, et al. Defining neurocognitive impairment in HIV: Deficit scores versus clinical ratings. *Clinical Neuropsychologist*. 2012;26(6):894-908. doi:10.1080/13852012.694479
- 297.** Grant I, Franklin DR, Deutsch R, et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic Neurology. 2014;82(23):2055-2062. doi:10.1212/WNL.0000000000000492
- 298.** Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: A systematic review of the literature. *AIDS*. 2013;27(15):2385-2401. doi:10.1097/QAD.0b013e328363bf56
- 299.** López E, Steiner AJ, Smith K, et al. Diagnostic utility of the HIV dementia scale and the international HIV dementia scale in screening for HIV-associated neurocognitive disorders among Spanish-speaking adults. *Applied Neuropsychology:Adult*. 2017;24(6):512-521. doi:10.1080/23279095.2016.1214835
- 300.** Prats A, López-Masramon E, Pérez-Álvarez N, et al. NEU Screen Shows High Accuracy in Detecting Cognitive Impairment in Older Persons Living With HIV. *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care* : 2019;30(1):35-41. doi:10.1097/JNC.0000000000000003
- 301.** Cherner M, Masliah E, Ellis RJ, et al. Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of
- 302.** Moore DJ, Masliah E, Rippeth JD, et al. Cortical and subcortical neurodegeneration is associated with HIV neurocognitive impairment. *AIDS*. 2006;20(6):879-887. doi:10.1097/01.aids.0000218552.69834.00
- 303.** Cysique LA, Casaletto KB, Heaton Reliably Measuring Cognitive Change in the Era of Chronic HIV Infection and Chronic HIV-Associated Neurocognitive Disorders. In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. *Curr Top Behav Neurosci*; 2019. doi:10.1007/7854\_2019\_116
- 304.** Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- 305.** Ganesan A, Crum-Cianflone N, Higgins J, et al. High Dose Atorvastatin Decreases Cellular Markers of Immune Activation Without Affecting HIV-1 RNA Levels: Results of a Double-blind Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *The Journal of infectious diseases*. 2011;203:756- doi:10.1093/infdis/jiq115

- 306.** Blackstone K, Moore DJ, Heaton RK, et Diagnosing symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders: Self-report versus performance-based assessment of everyday functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2012;18(1):79-88. doi:10.1017/S135561771100141X
- 307.** Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated Neurology. 2004;63(11):2084-2090. doi:10.1212/01.WNL.0000145763.68284.15
- 308.** Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, et al. The role of compartment penetration in PI-Monotherapy: The Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. *AIDS.* 2007;21(10):1309-1315. doi:10.1097/QAD.0b013e32814e6b1c
- 309.** Best BM, Letendre SL, Koopmans P, et Low cerebrospinal fluid concentrations of the nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitor, Tenofovir. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2012;59(4):376-381. doi:10.1097/QAI.0b013e318247ec54
- 310.** Bumpus S, Qing MA, Best Antiretroviral Concentrations in Brain Tissue Are Similar to or Exceed Those in CSF. - CROI Conference. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) . Published 2015. Accessed June 24, 2020. <https://www.croiconference.org/abstract/antiretroviral-concentrations-brain-tissue-are-similar-or-exceed-those-csf/>
- 311.** Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Archives of Neurology.* 2008;65(1):65-70. doi:10.1001/archneurol.2007.31
- 312.** Letendre S, Ellis R, Everall I, Ances B, Bharti A, McCutchan Neurologic Complications of HIV
- 313.** Santos G, Locatelli I, Metral M, et Cross-Sectional and Cumulative Longitudinal Central Nervous System Penetration Effectiveness Scores Are Not Associated With Neurocognitive Impairment in a Well Treated Aging Human Immunodeficiency Virus-Positive Population in Switzerland. *Open forum infectious diseases.* 2019;6:ofz277. doi:10.1093/ofid/ofz277
- 314.** Letendre S, FitzSimons C, Ellis R, Clifford D, Collier A, Gelman Correlates of CSF Viral Loads in 1,221 volunteers of the CHARTER cohort. CROI Conference. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) . Published 2010. Accessed June 24, 2020. <https://charternntc.org/content/correlates-csf-viral-loads-1221-volunteers-charter-cohort>
- 315.** Perez-Valero I, Ellis R, Heaton R, et al. Cerebrospinal fluid viral escape in aviremic HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: Prevalence, risk factors and neurocognitive AIDS. 2019;33(3):475-481. doi:10.1097/QAD.0000000000002074
- 316.** Ellis RJ, Letendre S, Vaida F, et al. Randomized Trial of Central Nervous System-Targeted Antiretrovirals for HIV-Associated Neurocognitive Clinical Infectious Diseases. 2014;58(7):1015-1022. doi:10.1093/cid/cit921
- 317.** 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. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2009;52(1):56-63. doi:10.1097/QAI.0b013e3181af83d6
- 318.** Smurzynski M, Wu K, Letendre S, et Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. *AIDS.* 2011;25(3):357-365. doi:10.1097/QAD.0b013e32834171f8
- 319.** Cysique LA, Vaida F, Letendre S, et Dynamics of cognitive change in impaired HIV-
- 320.** Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, et Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS.* 2009;23(11):1359-1366. doi:10.1097/QAD.0b013e32832c4152
- 321.** Robertson KR, Su Z, Margolis DM, et Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology.* 2010;74(16):1260-1266. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d9ed09
- 322.** Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et Rivastigmine for HIV-associated neurocognitive disorders: A randomized crossover pilot study. *Neurology.* 2013;80(6):553-560. doi:10.1212/WNL.0b013e3182815497
- 323.** Muñoz-Moreno JA, Prats A, Moltó J, et al. Transdermal rivastigmine for HIV-associated cognitive impairment: A randomized pilot PLoS ONE. 2017;12(8). doi:10.1371/journal.pone.0182547
- 324.** Sacktor N, Miyahara S, Deng L, et al. Minocycline treatment for HIV-associated cognitive impairment: results from a randomized trial. *Neurology.* 2011;77(12):1135-1142. doi:10.1212/0b013e31822f0412
- 325.** Zhao Y, Navia BA, Marra CM, et al. Memantine for AIDS dementia complex: Open-label report of actg HIV Clinical Trials. 2010;11(1):59-67. doi:10.1310/hct1101-59
- 326.** Schifitto G, Navia BA, Yiannoutsos CT, et Memantine and HIV-associated cognitive impairment: A neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS.* 2007;21(14):1877-1886. doi:10.1097/QAD.0b013e32813384e8
- 327.** Schifitto G, Zhang J, Evans SR, et al. A multicenter trial of selegiline transdermal system for HIV-associated cognitive Neurology. 2007;69(13):1314-1321. doi:10.1212/01.wnl.0000268487.78753.0f
- 328.** Evans SR, Yeh TM, Sacktor N, et al. Selegiline Transdermal System (STS) for HIV-associated cognitive impairment: Open-label report of ACTG 5090. *HIV Clinical Trials.* 2007;8(6):437-446. doi:10.1310/hct0806-437
- 329.** Letendre SL, Woods SP, Ellis RJ, et Lithium improves HIV-associated neurocognitive impairment. *AIDS.* 2006;20(14):1885-1888. doi:10.1097/01.aids.0000244208.49123.1b
- 330.** Schifitto G, Zhong J, Gill D, et al. Lithium therapy for human immunodeficiency virus type 1-associated neurocognitive Journal of NeuroVirology. 2009;15(2):176-186. doi:10.1080/13550280902758973
- 331.** Schifitto G, Peterson DR, Zhong J, et al. Valproic acid adjunctive therapy for HIV-associated cognitive impairment: A first Neurology. 2006;66(6):919-921. doi:10.1212/01.wnl.0000204294.28189.03

- 332.** Digicaylioglu M, Kaul M, Fletcher L, Downen R, Lipton Erythropoietin protects
- 333.** Kang YJ, Digicaylioglu M, Russo R, et al. Erythropoietin plus insulin-like growth factor-I protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive Annals of Neurology. 2010;68(3):342-352. doi:10.1002/ana.22070
- 334.** Schifitto G, Sacktor N, Marder K, et al. Randomized trial of the platelet-activating factor antagonist lexipafant in HIV-associated cognitive impairment. Neurology. 1999;53(2):391-396. doi:10.1212/wnl.53.2.391
- 335.** Clifford DB, McArthur JC, Schifitto G, et al. A randomized clinical trial of CPI-1189 for HIV-associated cognitive-motor Neurology. 2002;59(10):1568-1573. doi:10.1212/01.WNL.0000034177.47015.DA
- 336.** Navia BA, Dafni U, Simpson D, et al. A phase I/II trial of nimodipine for HIV-related neurologic Neurology. 1998;51(1):221-228. doi:10.1212/WNL.51.1.221
- 337.** Letendre SL, Marquie-Beck J, Ellis RJ, et al. The role of cohort studies in drug development: Clinical evidence of antiviral activity of serotonin reuptake inhibitors and HMG-CoA reductase inhibitors in the central nervous system. Journal of Neuroimmune Pharmacology. 2007;2(1):120- doi:10.1007/s11481-006-9054-y
- 338.** Heseltine PNR, Goodkin K, Atkinson JH, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of peptide T for HIV-associated cognitive impairment. Archives of Neurology. 1998;55(1):41-51. doi:10.1001/archneur.55.1.41
- 339.** Kleim JA, Jones TA. Principles of Experience-Dependent Neural Plasticity: Implications for Rehabilitation After Brain Damage. Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR. 2008;51(1). doi:10.1044/1092-4388(2008/018)
- 340.** Plassman BL, Williams JW, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: Factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. In: Annals of Internal Medicine. Vol 153. American College of Physicians; 2010:182-193. doi:10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00258
- 341.** Chow FC, Lyass A, Mahoney TF, et al. Baseline 10-Year Cardiovascular Risk Scores Predict Cognitive Function in Older Persons, and Particularly Women, Living With Human Immunodeficiency Virus Infection. Clinical Infectious Diseases. Published online January 3, 2020. doi:10.1093/cid/ciz1214
- 342.** Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Archives of Internal Medicine. 2003;163(9):1069-1075. doi:10.1001/archinte.163.9.1069
- 343.** McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009;2009(4). doi:10.1002/14651858.CD004034.pub3
- 344.** Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 Diabetes Care. 2005;28(1):71-77. doi:10.2337/diacare.28.1.71
- 345.** McCutchan A, Marquie-Beck J, Letendre Contributions of metabolic syndrome to neurocognitive impairment. . Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Published February 2009. Accessed June 26, 2020. <https://www.thebodypro.com/article/croi-2009-highlights-review-cardiovascular-disease-hiv>
- 346.** Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP, et al. Apolipoprotein E #4 Allele, Elevated Midlife Total Cholesterol Level, and High Midlife Systolic Blood Pressure Are Independent Risk Factors for Late-Life Alzheimer Disease. Annals of Internal Medicine. 2002;137(3):149. doi:10.7326/0003-4819-137-3-200208060-00006
- 347.** Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive Topics in antiviral medicine. 2011;19(4):137-142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22156215>
- 348.** Yadav A, Betts MR, Collman Statin modulation of monocyte phenotype and function: implications for HIV-1-associated neurocognitive disorders. Journal of NeuroVirology. 2016;22(5):584-596. doi:10.1007/s13365-016-0433-8
- 349.** Byrnes V, Miller A, Lowry D, et al. Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on
- 350.** Clifford DB, Vaida F, Kao YT, et al. Absence of neurocognitive effect of hepatitis C infection in HIV-coinfected people. Neurology. 2015;84(3):241-250. doi:10.1212/WNL.0000000000001156
- 351.** Rubin LH, Maki HIV, Depression, and Cognitive Impairment in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. Current HIV/AIDS Reports. 2019;16(1):82-95. doi:10.1007/s11904-019-00421-0
- 352.** Vance DE, Eagerton G, Harnish B, McKie P, Fazeli PL. Cognitive prescriptions: A nursing approach to increasing cognitive reserve. Journal of Gerontological Nursing. 2011;37(4):22-31. doi:10.3928/00989134-20101202-03
- 353.** Féart C, Samieri C, Barberger-Gateau P. Mediterranean diet and cognitive function in older Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2010;13(1):14-18. doi:10.1097/MCO.0b013e3283331fe4
- 354.** Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive Archives of Neurology. 2009;66(2):216-225. doi:10.1001/archneurol.2008.536
- 355.** Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;2016(4). doi:10.1002/14651858.CD009002.pub3
- 356.** Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials. Psychosomatic Medicine. 2010;72(3):239-252. doi:10.1097/PSY.0b013e3181d14633



- 357.** Monroe AK, Zhang L, Jacobson L, et al. The association between physical activity and cognition in men with and without HIV infection. *HIV Medicine*. 2017;18. doi:10.1111/hiv.12490
- 358.** Kåreholt I, Lennartsson C, Gatz M, Parker MG. Baseline leisure time activity and cognition more than two decades. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2011;26(1):65-74. doi:10.1002/gps.2490
- 359.** Stern C, Munn Z. Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia: a systematic evidence-based healthcare. *International journal of evidence-based healthcare*. 2010;8(1):2-17. doi:10.1111/j.1744-1609.2010.00150.x
- 360.** Catz SL, Gore-Felton C, McClure JB. Psychological distress among minority and low-income women living with HIV. *Behavioral Medicine*. 2002;28(2):53-60. doi:10.1080/08964280209596398
- 361.** Duncan LG, Moskowitz JT, Neilands TB, Dilworth SE, Hecht FM, Johnson MO. Mindfulness-based stress reduction for HIV treatment side effects: A randomized, wait-list controlled trial. *Journal of Behavioral Medicine*. 2012;37(1):1-10. doi:10.1007/s12529-011-9101-6
- 362.** Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *American Journal of Epidemiology*. 2007;166(4):367-378. doi:10.1093/aje/kwm116
- 363.** Harrison JD, Dochney JA, Blazekovic S, et al. The nature and consequences of cognitive deficits among tobacco smokers with HIV: a comparison to tobacco smokers without HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2017;23(4):550-557. doi:10.1007/s13365-017-0526-z
- 364.** Kim JW, Lee DY, Lee BC, et al. Alcohol and cognition in the elderly: A review. *Psychiatry*. 2012;9(1):8-16. doi:10.4306/pi.2012.9.1.8
- 365.** Martin-Thormeyer EM, Paul DR. Drug abuse and hepatitis C infection as comorbid features of HIV associated neurocognitive disorder: Neurocognitive and neuroimaging features. *Neuropsychology Review*. 2009;19(2):215-231. doi:10.1007/s11065-009-9101-6
- 366.** Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorder: Pathophysiology in relation to drug addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1187:122-128. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05277.x
- 367.** Byrd DA, Fellows RP, Morgello S, et al. Neurocognitive impact of substance use in HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;58(2):154-162. doi:10.1097/QAI.0b013e318229ba41
- 368.** Gaskill PJ, Calderon TM, Coley JS, Berman JW. Drug induced increases in CNS dopamine alter monocyte, macrophage and T cell functions: Implications for HAND. *Journal of Neuroimmune*. 2013;8(3):621-642. doi:10.1007/s11481-013-9443-y
- 369.** *Neuropsychological* Routledge; 2017. doi:10.4324/9781315629537
- 370.** Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: Updated review of the literature from 2003 through 2010. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2011;92(4):519-530. doi:10.1016/j.apmr.2010.11.015
- 371.** Dickinson D, Tenhula W, Morris S, et al. A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(2):170-180. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09020264
- 372.** Yu F, Rose KM, Burgenr SC, et al. Cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and dementia. *Journal of Gerontological Nursing*. 2009;35(3):23-29. doi:10.3928/00989134-20090301-10
- 373.** Martin M, Clare L, Altgassen AM, Cameron MH, Zehnder F. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(1). doi:10.1002/14651858.cd006220.pub2
- 374.** Becker JT, Dew MA, Aizenstein HJ, et al. A pilot study of the effects of internet-based cognitive stimulation on neuropsychological function in HIV Disability and Rehabilitation. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2012;37(1):1-10. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.03611.x
- 375.** Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Benefits of a Cognitive Rehabilitation Program on Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients. Preliminary Findings. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2007;13(1 Supplement 1:19).
- 376.** Guideline for Alzheimer's Disease. California workgroup on Guidelines for Alzheimer's Disease Management. Published 2008. Accessed June 26, 2020. <http://caalz.org/guidelines.htm>.
- 377.** Cognitive disorders and HIV/AIDS: HIV-associated dementia and delirium. New York (NY): New York State Department of Health. Published September 12, 2007. Accessed June 25, 2020. [http://www.health.ny.gov/health\\_care/mental\\_health/cognitive\\_disorders\\_and\\_hiv\\_aids/guideline.gov/content.aspx?id=12561](http://www.health.ny.gov/health_care/mental_health/cognitive_disorders_and_hiv_aids/guideline.gov/content.aspx?id=12561).
- 378.** Kritsilis M, Rizou S v., Koutsoudaki PN, Evangelou K, Gorgoulis VG, Papadopoulos D. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(10). doi:10.3390/ijms19102937
- 379.** Isaev NK, Genrikhs EE, Oborina M v., Stelmashook E v. Accelerated aging and aging process in the elderly. *Reviews in the Neurosciences*. 2018;29(3):233-240. doi:10.1515/revneuro-2017-0051
- 380.** Alzheimer's Association 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2019;15(3):321-371. doi:10.1016/j.jalz.2019.03.005
- 381.** Fields JA, Swinton MK, Soontornniyomkij B, Carson A, Achim Beta amyloid levels in cerebrospinal fluid of HIV-infected people vary by exposure to antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*. 2020;34(7):1001-1007. doi:10.1097/QAD.0000000000002506
- 382.** Wendelken LA, Valcour V. Impact of HIV and aging on neuropsychological function. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2012;37(4):256-263. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.03611.x
- 383.** Cohen J, Torres J. HIV-associated cellular senescence: A contributor to accelerated aging. *Ageing Research Reviews*. 2017;36:117-124. doi:10.1016/j.arr.2016.12.004

- 384.** Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2019;322(16):1589-1599. doi:10.1001/jama.2019.4782
- 385.** Xu J, Ikezu T. The comorbidity of HIV-associated neurocognitive disorders and Alzheimer's disease: A foreseeable medical challenge in post-HAART era. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2009;4(2):200-212. doi:10.1007/s11481-008-9136-0
- 386.** Milanini B, Valcour V. Differentiating HIV-Associated Neurocognitive Disorders From Alzheimer's Disease: an Emerging Issue in Geriatric NeuroHIV. *Current HIV/AIDS Reports*. 2017;14(4):123- doi:10.1007/s11904-017-0361-0
- 387.** Kodidela S, Gerth K, Haque S, et al. Extracellular Vesicles: A Possible Link between HIV and Alzheimer's Disease-Like Pathology in HIV Subjects? *Cells*. 2019;8(9):968. doi:10.3390/cells8090968
- 388.** Canet G, Dias C, Gabelle A, et al. HIV neuroinfection and Alzheimer's disease: Similarities and potential links? *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2018;12. doi:10.3389/fncel.2018.00307
- 389.** McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's Alzheimer's and Dementia. 2011;7(3):263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- 390.** Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the national institute of neurological disorders and stroke-canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards neuropsychological battery after TIA and stroke. *Stroke*. 2012;43(2):464-469. doi:10.1161/STROKEAHA.111.633586
- 391.** Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. 2001;56(9):1143-1153. doi:10.1212/WNL.56.9.1143
- 392.** Silverman DHS, Chen W, Czernin J, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *Journal of the American Medical Association*. 2001;286(17):2120-2127. doi:10.1001/jama.286.17.2120
- 393.** Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(1). doi:10.1002/14651858.CD005593
- 394.** Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(14):1333-1341. doi:10.1056/NEJMoa013128
- 395.** Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: The TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2014;311(1):33-44. doi:10.1001/jama.2013.282834
- 396.** Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of Donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(8). doi:10.1371/journal.pone.0183586
- 397.** Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: Systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry*. 2014;205(6):436-442. doi:10.1192/bjp.bp.113.141119
- 398.** Sink KM, Holden KF, Yaffe Pharm. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. *Journal of the American Medical Association*. 2005;293(5):596-608. doi:10.1001/jama.293.5.596
- 399.** Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, et al. The American psychiatric association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *American Journal of Psychiatry*. 2016;173(5):543-546. doi:10.1176/appi.ajp.2015.173501
- 400.** Borson S, Raskind MA. Clinical features and pharmacologic treatment of behavioral symptoms of Alzheimer's Neurology. 1997;48(5 SUPPL. 6). doi:10.1212/wnl.48.5\_suppl\_6.17s
- 401.** Lauque S, Arnaud-Battandier F, Gillette S, et al. Improvement of weight and fat-free mass with oral nutritional supplementation in patients with Alzheimer's disease at risk of malnutrition: A prospective randomized trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(10):1702-1707. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52464.x
- 402.** Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(4). doi:10.1002/14651858. CD006489.pub4
- 403.** Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's Alzheimer's and Dementia. 2015;11(6):710-717. doi:10.1016/j.jalz.2014.10.008
- 404.** Skrobot OA, Black SE, Chen C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's and Dementia*. 2018;14(3):280-292. doi:10.1016/j.jalz.2017.09.007
- 405.** Iadecola C, Dering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(25):3326-3344. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.034
- 406.** Pendlebury ST, Rothwell PM. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *The Lancet* 2019;18(3):248-258. doi:10.1016/S1474-4422(18)30442-3



- 407.** Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis of community-based cohort British Journal of Psychiatry. 2013;202(5):329-335. doi:10.1192/bjp.bp.112.118307
- 408.** Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older Neurology. 2007;69(24):2197-2204. doi:10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24
- 409.** Valcour V, Rubin LH, Tien P, et Human immunodeficiency virus (HIV) modulates the associations between insulin resistance and cognition in the current combination antiretroviral therapy (cART) era: a study of the Women's Interagency HIV Study (WIHS). Journal of NeuroVirology. 2015;21(4):415-421. doi:10.1007/s13365-015-0330-6
- 410.** Sanford Ryan, Strain Jeremy, Dadar Mahsa, et al. Association of cerebral small vessel disease with the brain in HIV individuals CROI Conference. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) . Published 2019. Accessed June 24, 2020. <https://croiconference.org/abstract/association-cerebral-small-vessel-disease-brain-hiv-individuals/>
- 411.** Chow FC, Makanjuola A, Wu K, et Physical Activity Is Associated With Lower Odds of Cognitive
- 412.** Sattler FR, He J, Letendre S, et Abdominal obesity contributes to neurocognitive impairment in HIV-infected patients with increased inflammation and immune activation. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2015;68(3):281-288. doi:10.1097/QAI.0000000000000458
- 413.** Rubin LH, Gustafson D, Hawkins KL, et al. Midlife adiposity predicts cognitive decline in the prospective Multicenter AIDS Cohort Study. Neurology. 2019;93(3):E261-E271. doi:10.1212/00000000000007779
- 414.** Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. Neurology. 2004;62(6):912-919. doi:10.1212/01.WNL.0000115108.65264.4B
- 415.** Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral Blood Flow in Dementia. Archives of Neurology. 1975;32(9):632-637. doi:10.1001/archneur.1975.00490510088009
- 416.** Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. The Lancet Neurology. 2013;12(8):822-838. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
- 417.** Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42(9):2672-2713. doi:10.1161/STR.0b013e3182299496
- 418.** Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Lancet. 1998;352(9137):1347- 1351. doi:10.1016/S0140-6736(98)03086-4
- 419.** Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. In: JAMA - Journal of the American Medical Vol 321. American Medical Association; 2019:553-561. doi:10.1001/jama.2018.21442
- 420.** Dichgans M, Zietemann Prevention of vascular cognitive impairment. Stroke. 2012;43(11):3137- 3146. doi:10.1161/STROKEAHA.112.651778
- 421.** Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, et al. Defining Optimal Brain Health in Adults: A Presidential Advisory From the American Heart Association/American Stroke Stroke. 2017;48(10):e284-e303. doi:10.1161/STR.0000000000000148
- 422.** Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. 2002;360(9326):7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3
- 423.** Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled Lancet. 2002;360(9346):1623-1630. doi:10.1016/S0140-6736(02)11600-X
- 424.** McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy Neurology. 2017;89(1):88-100. doi:10.1212/WNL.00000000000004058
- 425.** Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: Diagnosis, biomarkers, and The Lancet Neurology. 2012;11(8):697- 707. doi:10.1016/S1474-4422(12)70152-7
- 426.** Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, et al. Frontotemporal lobar degeneration: Demographic characteristics of 353 Archives of Neurology. 2005;62(6):925-930. doi:10.1001/archneur.62.6.925
- 427.** Cantú Guzmán R, Álvarez Bermúdez J, Torres López E, Martínez Sulvarán O. Impacto psicosocial asociado al diagnóstico de infección por vih/SIDA: apartados cualitativos de medición. Revista Electrónica Medicina, Salud y Published online 2012.
- 428.** Flowers P, Davis MM, Larkin M, Church S, Marriott C. Understanding the impact of HIV diagnosis amongst gay men in Scotland: An interpretative phenomenological Psychology & Health. 2011;26(10):1378-1391. doi:10.1080/08870446.2010.551213
- 429.** Zeligman M, Wood AW. Conceptualizing an HIV Diagnosis Through a Model of Grief and Adultspan Journal. 2017;16(1):18-30. doi:10.1002/adsp.12031
- 430.** Richard Lazarus MVMSF. Estrés y Procesos Cognitivos. (Martinez Roca, ed.); 1986.

- 431.** Milena Gaviria A, Quiceno JM, Vinaccia S, Martínez LA, Otalvaro Estrategias de afrontamiento y ansiedad-depresión en pacientes diagnosticados con VIH/SIDA. *Terapia Psicológica*. 2009;27(1):5-13. doi:10.4067/s0718-48082009000100001
- 432.** Carroble JA, Remor E, Rodríguez-Alzamora Afrontamiento, apoyo social percibido y distrés emocional en pacientes con infección por VIH. [Relationship of coping and perceived social support to emotional distress in people living with HIV.]. *Psicothema*. 2003;15(3):420-426.
- 433.** Chida Y, Vedhara Adverse psychosocial factors predict poorer prognosis in HIV disease: A meta-analytic review of prospective investigations. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2009;23(4):434-445. doi:10.1016/j.bbi.2009.01.013
- 434.** Ironson GH, O'Leirigh C, Weiss A, Schneiderman N, Costa PT. Personality and HIV Disease Progression: Role of NEO-PI-R Openness, Extraversion, and Profiles of Psychosomatic Medicine. 2008;70(2):245-253. doi:10.1097/PSY.0b013e31816422fc
- 435.** Lee RS, Kochman A, Sikkema Internalized Stigma Among People Living with HIV-AIDS. *AIDS*
- 436.** Guevara-Sotelo Y, Hoyos-Hernández Vivir con VIH: experiencias de estigma sentido en
- 437.** Chan RCH, Mak WWS. Cognitive, Regulatory, and Interpersonal Mechanisms of HIV Stigma on the Mental and Social Health of Men Who Have Sex With Men Living With HIV. *American Journal of Men's* 2019;13(5):155798831987377. doi:10.1177/1557988319873778
- 438.** Travaglini LE, Himelhoch SS, Fang LJ. HIV Stigma and Its Relation to Mental, Physical and Social Health Among Black Women Living with HIV/AIDS. *AIDS and Behavior*. 2018;22(12):3783-3794. doi:10.1007/s10461-018-2037-1
- 439.** Atkinson JS, Nilsson Schönnesson L, Williams ML, Timpson Associations among correlates of schedule adherence to antiretroviral therapy (ART): A path analysis of a sample of crack cocaine using sexually active African-Americans with HIV infection. *AIDS Care*. 2008;20(2):253- 262. doi:10.1080/09540120701506788
- 440.** Johnson CJ, Heckman TG, Hansen NB, Kochman A, Sikkema KJ. Adherence to antiretroviral medication in older adults living with HIV/AIDS: a comparison of alternative models. *AIDS Care*. 2009;21(5):541-551. doi:10.1080/09540120802385611
- 441.** Santoro Pablo CF. Tipos de problemas de adherencia entre las personas con VIH y tendencias emergentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR). *Revista Multidisciplinar del* 2013;1(1):41-58.
- 442.** Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Atención Primaria*. 2009;41(6):342-348. doi:10.1016/j. 2008.09.031
- 443.** Owe-Larsson M, Säll L, Salamon E, Allgulander HIV infection and psychiatric illness. *African*
- 444.** Dyer JG and Reducing HIV risk among people with serious mental illness. *J*
- 445.** Parhami I, Fong TW, Siani A, Carlotti C, Khanlou H. Documentation of Psychiatric Disorders and Related Factors in a Large Sample Population of HIV-Positive Patients in California. *AIDS and* 2013;17(8):2792-2801. doi:10.1007/s10461-012-0386-8
- 446.** Bing EG, Burnam MA, Longshore D, et al. Psychiatric Disorders and Drug Use Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(8):721. doi:10.1001/archpsyc.58.8.721
- 447.** Lopes M, Olfson M, Rabkin J, et Gender, HIV Status, and Psychiatric Disorders. *The Journal of*
- 448.** Brandt The mental health of people living with HIV/AIDS in Africa: A systematic review. *African*
- 449.** Burnam MA, Bing EG, Morton SC, et Use of mental health and substance abuse treatment services among adults with HIV in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(8):729-736. doi:10.1001/archpsyc.58.8.729
- 450.** Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(6):617. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617
- 451.** Schadé A, van Grootheest G, Smit JH. HIV-infected mental health patients: Characteristics and comparison with HIV-infected patients from the general population and non-infected mental health *BMC Psychiatry*. 2013;13. doi:10.1186/1471-244X-13-35
- 452.** Gallego L, Barreiro P, Lopez-Ibor Diagnosis and Clinical Features of Major Neuropsychiatric
- 453.** Pence BW, O'Donnell JK, Gaynes Falling through the cracks. *AIDS*. 2012;26(5):656-658.
- 454.** Beer L, Tie Y, Padilla M, Shouse Generalized anxiety disorder symptoms among persons with diagnosed HIV in the United States. *AIDS*. 2019;33(11):1781-1787. doi:10.1097/ QAD.0000000000002286
- 455.** Rane MS, Hong T, Govere S, et al. Depression and Anxiety as Risk Factors for Delayed Care- Seeking Behavior in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals in South Africa. *Clinical Infectious* 2018;67(9):1411-1418. doi:10.1093/cid/ciy309
- 456.** Glynn TR, Safren SA, Carrico AW, et al. High Levels of Syndemics and Their Association with Adherence, Viral Non-suppression, and Biobehavioral Transmission Risk in Miami, a S. City with an HIV/AIDS Epidemic. *AIDS and Behavior*. 2019;23(11):2956-2965. doi:10.1007/s10461-019- 02619-0
- 457.** Been SK, Schadé A, Bassant N, Kastelijns M, Pogány K, Verbon A. Anxiety, depression and treatment adherence among HIV-infected *AIDS Care*. 2019;31(8):979-987. doi:10.1080/ 09540121.2019.1601676
- 458.** Zigmund AS, Snaith The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica*
- 459.** Ferrando L, Bobes J Gibert M, Soto M, Soto M.I.N.I. Mini International Neuropsychiatric

- 460.** Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2005;19(6):567-596. doi:10.1177/0269881105059253
- 461.** Rabkin HIV and depression: 2008 review and update. *Current HIV/AIDS Reports*. 2008;5(4):163-
- 462.** doi:10.1007/s11904-008-0025-1
- 463.** Leserman HIV disease progression: depression, stress, and possible mechanisms. *Biological*
- 464.** Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et Association Between Efavirenz as Initial Therapy for HIV- 1 Infection and Increased Risk for Suicidal Ideation or Attempted or Completed Suicide. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(1):1. doi:10.7326/M14-0293
- 465.** Slot M, Sodemann M, Gabel C, Holmskov J, Laursen T, Rodkjaer Factors associated with risk of depression and relevant predictors of screening for depression in clinical practice: a cross-sectional study among HIV-infected individuals in Denmark. *HIV Medicine*. 2015;16(7):393-402. doi:10.1111/hiv.12223
- 466.** Robertson K, Bayon C, Molina J-M, et al. Screening for neurocognitive impairment, depression, and anxiety in HIV-infected patients in Western Europe and *AIDS Care*. 2014;26(12):1555- 1561. doi:10.1080/09540121.2014.936813
- 467.** Morrison MF, Petitto JM, Have T ten, et al. Depressive and Anxiety Disorders in Women With HIV
- 468.** Rao D, Feldman BJ, Fredericksen RJ, et al. A Structural Equation Model of HIV-Related Stigma, Depressive Symptoms, and Medication Adherence. *AIDS and Behavior*. 2012;16(3):711-716. doi:10.1007/s10461-011-9915-0
- 469.** Ciesla JA, Roberts JE. Meta-Analysis of the Relationship Between HIV Infection and Risk for Depressive Disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(5):725-730. doi:10.1176/appi. 158.5.725
- 470.** Tegger MK, Crane HM, Tapia KA, Uldall KK, Holte SE, Kitahata MM. The Effect of Mental Illness, Substance Use, and Treatment for Depression on the Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy among HIV-Infected Individuals. *AIDS Patient Care and STDs*. 2008;22(3):233-243. doi:10.1089/apc.2007.0092
- 471.** Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren Depression and HIV/AIDS Treatment Nonadherence: A Review and Meta-analysis. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;58(2):181-187. doi:10.1097/QAI.0B013E31822D490A
- 472.** Springer SA, Dushaj A, Azar MM. The Impact of DSM-IV Mental Disorders on Adherence to Combination Antiretroviral Therapy Among Adult Persons Living with HIV/AIDS: A Systematic *AIDS and Behavior*. 2012;16(8):2119-2143. doi:10.1007/s10461-012-0212-3
- 473.** Sherr L, Clucas C, Harding R, Sibley E, Catalan J. HIV and Depression – a systematic review of *Psychology, Health & Medicine*. 2011;16(5):493-527. doi:10.1080/13548506.2011.5 79990
- 474.** Leserman Role of Depression, Stress, and Trauma in HIV Disease Progression. *Psychosomatic*
- 475.** So#Armah K, Gupta S, Kundu S, et Depression and all#cause mortality risk in HIV#infected and HIV#uninfected US veterans: a cohort study. *HIV Medicine*. 2019;20(5):317-329. doi:10.1111/ hiv.12726
- 476.** European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 10.0 — EACS. Published November Accessed June 25, 2020. [https://www.eacsociety.org/files/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf).
- 477.** Treisman GJ, Soudry O. Neuropsychiatric Effects of HIV Antiviral Medications. *Drug Safety*. 2016;39(10):945-957. doi:10.1007/s40264-016-0440-y
- 478.** Aragonès E, Roca M, Mora F. Abordaje Compartido de La Depresión: Consenso Multidisciplinar ; 2018. Accessed June 25, 2020. Ebook disponible en: [www.semfycc.es/wp-content/uploads/2018/05/ Consenso\\_depresion.pdf](http://www.semfycc.es/wp-content/uploads/2018/05/Consenso_depresion.pdf).
- 479.** Laperriere A, Ironson GH, Antoni MH, et al. Decreased Depression Up to One Year Following CBM+ Intervention in Depressed Women with AIDS: The Smart/EST Women's Project. *Journal of Health* 2005;10(2):223-231. doi:10.1177/1359105305049772
- 480.** Carrico AW, Antoni MH, Durán RE, et Reductions in depressed mood and denial coping during
- 481.** Paulus DJ, Brandt CP, Lemaire C, Zvolensky MJ. Trajectory of change in anxiety sensitivity in relation to anxiety, depression, and quality of life among persons living with HIV/AIDS following transdiagnostic cognitive-behavioral therapy. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2020;49(2):149-163. doi:10.1080/16506073.2019.1621929
- 482.** Freudenreich O, Goforth HW, Cozza KL, et Psychiatric treatment of persons with HIV/AIDS: An HIV-psychiatry consensus survey of current practices. *Psychosomatics*. 2010;51(6):480-488. doi:10.1176/appi.psy.51.6.480
- 483.** Ferrando SJ, Freyberg Treatment of depression in HIV positive individuals: A critical review.
- 484.** Chandra PS, Desai G, Ranjan HIV & Psychiatric Disorders. Vol 121.; 2005.
- 485.** de Sousa Gurgel W, da Silva Carneiro AH, Barreto Rebouças D, Negreiros de Matos KJ, do Menino Jesus Silva Leitão T, de Matos e Souza FG. Prevalence of bipolar disorder in a HIV- infected outpatient *AIDS Care*. 2013;25(12):1499-1503. doi:10.1080/09540121.2013.7 79625
- 486.** Kiebertz K, Zettelmaier AE, Ketonen L, Tuite M, Caine Manic syndrome in AIDS. *American*
- 487.** Ellen SR, Judd FK, Mijch AM, Cockram Secondary Mania in Patients with HIV Infection. *Australian*

- 488.** Nakimuli-Mpungu E, Musisi S, Mpungu SK, Katabira Primary Mania Versus HIV-Related Secondary Mania in Uganda. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(8):1349-1354. doi:10.1176/ajp.2006.163.8.1349
- 489.** Robinson Primary Mania Versus Secondary Mania of HIV/AIDS in Uganda. *American Journal*
- 490.** Nakimuli-Mpungu E, Musisi S, Kiwuwa Mpungu S, Katabira E. Clinical Presentation of Bipolar Mania in HIV-Positive Patients in Psychosomatics. 2009;50(4):325-330. doi:10.1176/appi.psy.50.4.325
- 491.** Lyketos CG, Hanson AL, Fishman M, Rosenblatt A, McHugh PR, Treisman GJ. Manic syndrome early and late in the course of HIV. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150(2):326-327. doi:10.1176/ajp.150.2.326
- 492.** Nakimuli-Mpungu, Mutamba Brian, Nshemerirwe Slyvia, Kiwuwa Mpungu Steven, Seggane Musisi. Effect of HIV infection on time to recovery from an acute manic HIV/AIDS - Research and Palliative Care. 2010;2:185. doi:10.2147/hiv.s9978
- 493.** Soares Recent advances in the treatment of bipolar mania, depression, mixed states, and rapid cycling. *International Clinical Psychopharmacology*. 2000;15(4):183-196. doi:10.1097/00004850-200015040-00001
- 494.** American Psychiatric Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5
- 495.** Stolar A. HIV and Psychiatry, Second Edition: A Training and Resource Manual . Cambridge University Press;
- 496.** Newton PJ, Newsholme W, Brink NS, Manji H, Williams IG, Miller RF. Acute meningoencephalitis and meningitis due to primary HIV infection. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002;325(7374):1225- <https://Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446542>
- 497.** Anguizola-Tamayo D, Bocos-Portillo J, Pardina-Vilella L, et al. Psychosis of dual origin in HIV infection: Viral escape syndrome and autoimmune encephalitis. *Neurology Clinical practice*. 2019;9(2):178-180. doi:10.1212/CPJ.0000000000000582
- 498.** Laher A, Ariefdien N, Etlouba HIV prevalence among first-presentation psychotic patients. *HIV*
- 499.** de Ronchi D, Faranca I, Forti P, et al. Development of Acute Psychotic Disorders and HIV-1 The International Journal of Psychiatry in Medicine. 2000;30(2):173-183. doi:10.2190/PLGX-N48F-RBHJ-UF8K
- 500.** Singh AN, Gollledge H, Catalan Treatment of HIV-related psychotic disorders with risperidone: A series of 21 cases. *Journal of Psychosomatic Research*. 1997;42(5):489-493. doi:10.1016/S0022-3999(96)00373-X
- 501.** Fernandez F, Levy JK. The use of molindone in the treatment of psychotic and delirious patients infected with the human immunodeficiency virus. *General Hospital Psychiatry*. 1993;15(1):31-35. doi:10.1016/0163-8343(93)90088-6
- 502.** Sewell DD, Jeste D , McAdams LA, et al. Neuroleptic Treatment of HIV-Associated Psychosis.
- 503.** Millon Classifying Personality Disorders: An Evolution-Based Alternative to an Evidence-Based
- 504.** Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi Depression in HIV Infected Patients: a
- 505.** Low Y, Goforth H, Preud'homme X, Edinger J, Krystal A. Insomnia in HIV-infected patients: pathophysiologic . *AIDS Reviews*. 2014;16:3-13.
- 506.** Omonuwa TS, Goforth HW, Preud'homme X, Krystal AD. The pharmacologic management of insomnia in patients with *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009;5(3):251-262. <https://Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19960648>
- 507.** Fekete EM, Williams SL, Skinta MD. Internalised HIV-stigma, loneliness, depressive symptoms and sleep quality in people living with *Psychology & Health*. 2018;33(3):398-415. doi:10.1080
- 508.** Rogers BG, Lee JS, Bainter SA, Bedoya CA, Pinkston M, Safren A multilevel examination of sleep, depression, and quality of life in people living with HIV/AIDS. *Journal of health psychology*. Published online March 1, 2018;1359105318765632-1359105318765632. doi:10.1177/1359105318765632
- 509.** Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal* 2016;165(2):125. doi:10.7326/M15-2175
- 510.** Wilson S, Anderson K, Baldwin D, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: *An Journal of Psychopharmacology*. 2019;33(8):923-947. doi:10.1177/0269881119855343
- 511.** Celesia M., Sofia S. A., Rapisarda L., et al. Anxiety, depression and sleep disturbances in hiv+ patients chronically treated with an Efavirenz-based regimen. *Infectious Diseases & Tropical Medicine* . 2017;3(2):e394.
- 512.** Asboe D, Catalan J, Mandalia S, et Sexual dysfunction in HIV-positive men is multi-factorial: A study of prevalence and associated factors. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2007;19(8):955-965. doi:10.1080/09540120701209847
- 513.** Sandfort TGM, Collier KL, Grossberg R. Addressing sexual problems in HIV primary care: Experiences from patients. *Archives of Sexual Behavior*. 2013;42(7):1357-1368. doi:10.1007/s10508-012-0009-5
- 514.** Waters L, Fisher M, Winston A, et A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo- controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving Efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS*. 2011;25(1):65-71. doi:10.1097/QAD.0b013e328341685b
- 515.** Pinzone MR, Gussio M, Bellissimo F, et Self-Reported Sexual Dysfunction in HIV-Positive
- 516.** Laumann EO, Paik A, Rosen Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors.
- 517.** Shamloul R, Ghanem Erectile dysfunction. *The Lancet*. 2013;381(9861):153-165. doi:10.1016/



- 518.** Santi D, Brigante G, Zona S, Guaraldi G, Rochira Male sexual dysfunction and HIV-a clinical
- 519.** Slag MF, Morley JE, Elson MK, et Impotence in Medical Clinic Outpatients. *JAMA*. 1983;249(13):1736-1740. doi:10.1001/jama.1983.03330370046029
- 520.** Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, et al. Oral Phosphodiesterase-5 Inhibitors and Hormonal Treatments for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal* 2009;151(9):650. doi:10.7326/0003-4819-151-9-200911030-00150
- 521.** Brock G, Heiselman D, Maggi M, et al. Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled Journal of Urology. 2016;195(3):699-705. doi:10.1016/j.juro.2015.10.083
- 522.** Cai T, Palumbo F, Liguori G, et al. The intra-meatal application of alprostadil cream (Vitaros®) improves drug efficacy and patient's satisfaction: results from a randomized, two-administration route, cross-over clinical International Journal of Impotence Research. 2019;31(2):119-125. doi:10.1038/s41443-018-0087-6
- 523.** Derouet H, Caspari D, Rohde V, Rommel G, Ziegler Treatment of erectile dysfunction with
- 524.** Zhu Z, Zhao R, Hu Y. Symptom Clusters in People Living With HIV: A Systematic Review. *Journal*
- 525.** Jong E, Oudhoff LA, Epskamp C, et Predictors and treatment strategies of HIV-related fatigue in the combined antiretroviral therapy era. *AIDS*. 2010;24(10):1387-1405. doi:10.1097/QAD.0b013e328339d004
- 526.** Bengtson AM, Pence BW, Crane HM, et Disparities in depressive symptoms and antidepressant treatment by gender and race/ethnicity among people living with HIV in the United States. *PLoS ONE*. 2016;11(8). doi:10.1371/journal.pone.0160738
- 527.** Weibel AR, Perazzo J, Decker M, Horvat-Davey C, Sattar A, Voss J. Physical activity is associated with reduced fatigue in adults living with HIV/AIDS. *Journal of Advanced* 2016;72(12):3104- 3112. doi:10.1111/jan.13084
- 528.** Bertholet N, Cheng DM, Samet JH, Quinn E, Saitz R. Alcohol consumption patterns in HIV- infected adults with alcohol problems. *Drug and Alcohol Dependence*. 2010;112(1-2):160-163. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.05.009
- 529.** Braithwaite RS, Conigliaro J, Roberts MS, et al. Estimating the impact of alcohol consumption on survival for HIV+ individuals. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2007;19(4):459-466. doi:10.1080/09540120601095734
- 530.** Lucas GM, Mullen BA, Weidle PJ, Hader S, McCaul ME, Moore RD. Directly Administered Antiretroviral Therapy in Methadone Clinics Is Associated with Improved HIV Treatment Outcomes, Compared with Outcomes among Concurrent Comparison Groups. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42(11):1628-1635. doi:10.1086/503905
- 531.** Andersen R, Bozzette S, Shapiro M, et al. Access of vulnerable groups to antiretroviral therapy among persons in care for HIV disease in the United States. HCSUS Consortium. HIV Cost and Services Utilization Study. *Health services research*. 2000;35(2):389-416. <https://Pubmed.ncbi.nih.gov/10857469>
- 532.** Cook RL, Sereika SM, Hunt SC, Woodward WC, Erlen JA, Conigliaro J. Problem drinking and medication adherence among persons with HIV infection. *Journal of General Internal Medicine*. 2001;16(2):83-88. doi:10.1111/j.1525-1497.2001.00122.x
- 533.** Azar MM, Springer SA, Meyer JP, Altice FL. A systematic review of the impact of alcohol use disorders on HIV treatment outcomes, adherence to antiretroviral therapy and health care *Drug and Alcohol Dependence*. 2010;112(3):178-193. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.06.014
- 534.** Wu ES, Metzger DS, Lynch KG, Douglas Association between alcohol use and HIV viral load. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;56(5). doi:10.1097/QAI.0b013e31820dc1c8
- 535.** Stein MD, Hanna L, Natarajan R, et al. Alcohol use patterns predict high-risk HIV behaviors among active injection drug users. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2000;18(4):359-363. doi:10.1016/S0740-5472(99)00070-7
- 536.** Mathews WC, McCutchan JA, Asch S, et National estimates of HIV-related symptom prevalence from the HIV cost and services utilization study. *Medical Care*. 2000;38(7):750-761. doi:10.1097/00005650-200007000-00007
- 537.** Shacham E, Agbebi A, Stamm K, Overton ET. Alcohol consumption is associated with poor health in HIV clinic patient population: A behavioral surveillance *AIDS and Behavior*. 2011;15(1):209- 213. doi:10.1007/s10461-009-9652-9
- 538.** Palepu A, Horton NJ, Tibbetts N, Meli S, Samet Substance abuse treatment and hospitalization among a cohort of HIV-infected individuals with alcohol problems. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2005;29(3):389-394. doi:10.1097/01.ALC.0000156101.84780.45
- 539.** Korthuis PT, Tozzi MJ, Nandi V, et Improved quality of life for opioid-dependent patients receiving buprenorphine treatment in HIV clinics. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;56(SUPPL. 1). doi:10.1097/QAI.0b013e318209754c
- 540.** Lucas GM, Griswold M, Gebo KA, Keruly J, Chaisson RE, Moore Illicit Drug Use and HIV- 1 Disease Progression: A Longitudinal Study in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *American Journal of Epidemiology*. 2006;163(5):412-420. doi:10.1093/aje/kwj059
- 541.** Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: Results from the HIV cost and services utilization *Journal of Studies on Alcohol*. 2002;63(2):179-186. doi:10.15288/jsa.2002.63.179

- 542.** Bagby GJ, Amedee AM, Siggins RW, Molina PE, Nelson S, Veazey Alcohol and HIV Effects on the Immune System. *Alcohol research : current reviews*. 2015;37(2):287-297. <https://Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695751>
- 543.** Amedee A, Nichols W, Robichaux S, Bagby G, Nelson S. Chronic Alcohol Abuse and HIV Disease Progression: Studies with the Non-Human Primate Current HIV Research. 2014;12(4):243- 253. doi:10.2174/1570162x12666140721115717
- 544.** Ludford KT, Vagenas P, Lama JR, et al. Screening for Drug and Alcohol Use Disorders and Their Association with HIV-Related Sexual Risk Behaviors among Men Who Have Sex with Men in PLoS ONE. 2013;8(8). doi:10.1371/journal.pone.0069966
- 545.** Parry CD, Blank MB, Pithey AL. Responding to the threat of HIV among persons with mental illness and substance abuse. *Current Opinion in Psychiatry*. 2007;20(3):235-241. doi:10.1097/0b013e3280ebb5f0
- 546.** Kader R, Govender R, Seedat S, Koch JR, Parry C. Understanding the impact of hazardous and harmful use of alcohol and/or other drugs on ARV adherence and disease progression. *PLoS* 2015;10(5). doi:10.1371/journal.pone.0125088
- 547.** Pellowski JA, Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C. Alcohol-antiretroviral therapy interactive toxicity beliefs and daily medication adherence and alcohol use among people living with HIV. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2016;28(8):963-970. doi:10.1080/09540121.2016.1154134
- 548.** Williams EC, Hahn JA, Saitz R, Bryant K, Lira MC, Samet Alcohol Use and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: Current Knowledge, Implications, and Future Directions. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016;40(10):2056-2072. doi:10.1111/acer.13204
- 549.** Kelso NE, Sheps DS, Cook RL. The association between alcohol use and cardiovascular disease among people living with HIV: A systematic American Journal of Drug and Alcohol Abuse. 2015;41(6):479-488. doi:10.3109/00952990.2015.1058812
- 550.** McGinnis KA, Fultz SL, Skanderson M, Conigliaro J, Bryant K, Justice Hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma: The roles of HIV, hepatitis C infection, and alcohol abuse. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(31):5005-5009. doi:10.1200/JCO.2006.05.7984
- 551.** Fein G, Biggins CA, MacKay S. Alcohol abuse and HIV infection have additive effects on frontal cortex function as measured by auditory evoked potential P3A latency. *Biological Psychiatry*. 1995;37(3):183-195. doi:10.1016/0006-3223(94)00119-N
- 552.** Gongvatana A, Morgan EE, Iudicello JE, Letendre SL, Grant I, Woods SP. A history of alcohol dependence augments HIV-associated neurocognitive deficits in persons aged 60 and older. *Journal of* 2014;20(5):505-513. doi:10.1007/s13365-014-0277-z
- 553.** Pérez-Molina JA, Polo R, López-Aldeguer J, et al. Executive summary of the GeSIDA/National AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2018). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2019;37(3):195-202. doi:10.1016/j.eimc.2018.02.010
- 554.** Mcdowell JA, Chittick GE, Stevens CP, Edwards KD, Stein DS. Pharmacokinetic interaction of Abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrobial Agents and* 2000;44(6):1686-1690. doi:10.1128/AAC.44.6.1686-1690.2000
- 555.** McCance-Katz EF, Gruber VA, Beatty G, Lum PJ, Rainey Interactions between alcohol and the antiretroviral medications Ritonavir or Efavirenz. *Journal of Addiction Medicine*. 2013;7(4):264- 270. doi:10.1097/ADM.0b013e318293655a
- 556.** Gruber VA, Rainey PM, Lum PJ, Beatty GW, Aweeka FT, McCance-Katz Interactions between
- 557.** Lifson AR, Neuhaus J, Arribas JR, van Berg-Wolf M den, Labriola AM, Read TRH. Smoking- related health risks among persons with HIV in the strategies for management of antiretroviral therapy clinical trial. *American Journal of Public Health*. 2010;100(10):1896-1903. doi:10.2105/2009.188664
- 558.** Lifson AR, Lando HA. Smoking and HIV: Prevalence, health risks, and cessation strategies. *Current HIV/AIDS* 2012;9(3):223-230. doi:10.1007/s11904-012-0121-0
- 559.** Zyambo CM, Burkholder GA, Cropsey KL, et al. Predictors of smoking cessation among people living with HIV receiving routine clinical care. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2019;31(11):1353-1361. doi:10.1080/09540121.2019.1619659
- 560.** Helleberg M, May MT, Ingle SM, et Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS*. 2015;29(2):221-229. doi:10.1097/QAD.0000000000000540
- 561.** Petoumenos K, Worm S, Reiss P, et Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: Results from the D:A:D study. *HIV Medicine*. 2011;12(7):412-421. doi:10.1111/j.1468-1293.2010.00901.x
- 562.** Shepherd L, Ryom L, Law M, et al. Cessation of Cigarette Smoking and the Impact on Cancer Incidence in Human Immunodeficiency Virus–infected Persons: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Clinical Infectious Diseases. 2018;68(4):650-657. doi:10.1093/cid/ciy508
- 563.** Vidrine DJ, Arduino RC, Gritz ER. The effects of smoking abstinence on symptom burden and quality of life among persons living with HIV/AIDS. *AIDS Patient Care and* 2007;21(9):659- 666. doi:10.1089/apc.2007.0022
- 564.** Reddy KP, Parker RA, Losina E, et Impact of Cigarette Smoking and Smoking Cessation on Life Expectancy Among People With HIV: A US-Based Modeling Study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016;214(11):1672-1681. doi:10.1093/infdis/jiw430



- 565.** Tait RJ, Caldicott D, Mountain D, Hill SL, Lenton S. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clinical Toxicology*. 2016;54(1):1-13. doi:10.3109/15563650.2015.1110590
- 566.** Fogarty A, Rawstorne P, Prestage G, Crawford J, Grierson J, Kippax S. Marijuana as therapy for people living with HIV/AIDS: Social and health aspects. *AIDS Care - Psychological and Socio- Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2007;19(2):295-301. doi:10.1080/09540120600841930
- 567.** Furler MD, Einarson TR, Millson M, Walmsley S, Bendayan R. Medicinal and Recreational Marijuana Use by Patients Infected with HIV. *AIDS Patient Care and STDs*. 2004;18(4):215-228. doi:10.1089/108729104323038892
- 568.** Prentiss D, Power R, Balmas G, Tzuang G, Israelski Patterns of Marijuana Use among Patients with HIV/AIDS Followed in a Public Health Care Setting. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2004;35(1):38-45. doi:10.1097/00126334-200401010-00005
- 569.** Woolridge E, Barton S, Samuel J, Osorio J, Dougherty A, Holdcroft A. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2005;29(4):358- doi:10.1016/j.jpainsymman.2004.07.011
- 570.** Bonn-Miller MO, Oser ML, Bucossi MM, Trafton Cannabis use and HIV antiretroviral therapy adherence and HIV-related symptoms. *Journal of Behavioral Medicine*. 2014;37(1):1-10. doi:10.1007/s10865-012-9458-5
- 571.** Lake S, Kerr T, Capler R, Shoveller J, Montaner J, Milloy High-intensity cannabis use and HIV clinical outcomes among HIV-positive people who use illicit drugs in Vancouver, Canada. *International Journal of Drug Policy*. 2017;42:63-70. doi:10.1016/j.drugpo.2017.02.009
- 572.** Sinha S, McCaul ME, Hutton HE, et al. Marijuana use and HIV treatment outcomes among PWH receiving care at an urban HIV clinic. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2017;82:102-106. doi:10.1016/j.jsat.2017.09.009
- 573.** Fuster-RuizdeApodaca MJ, Castro-Granell V, Garin N, et al. Prevalence and patterns of illicit drug use in people living with HIV in Spain: A cross-sectional PLoS ONE. 2019;14(6). doi:10.1371/ journal.pone.0211252
- 574.** Baum MK, Rafie C, Lai S, Sales S, Page B, Campa A. Crack-cocaine use accelerates HIV disease progression in a cohort of HIV-positive drug users. *Journal of Acquired Immune Deficiency* 2009;50(1):93-99. doi:10.1097/QAI.0b013e3181900129
- 575.** Shoptaw S, Stall R, Bordon J, et al. Cumulative exposure to stimulants and immune function outcomes among HIV-positive and HIV-negative men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *International Journal of STD and* 2012;23(8):576-580. doi:10.1258/ijsa.2012.011322
- 576.** Mukerji S, Haghghat R, Misra V, et al. Longitudinal Modeling of Depressive Trajectories Among HIV-Infected Men Using AIDS and Behavior. 2017;21(7):1985-1995. doi:10.1007/s10461- 017-1801-y
- 577.** European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Emergency health consequences of cocaine use in Europe. A review of the monitoring of drug-related acute emergencies in 30 European countries | emcdda.europa.eu. Published 2014. Accessed June 19, 2020. [https://www.emcdda.europa.eu/publications/scientific-studies/2014/cocaine-emergencies\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/scientific-studies/2014/cocaine-emergencies_en)
- 578.** Informe Europeo sobre Drogas Tendencias y doi:10.2810/295940
- 579.** Montain J, Ti L, Hayashi K, Nguyen P, Wood E, Kerr T. Impact of length of injecting career on HIV incidence among people who inject Addictive Behaviors. 2016;58:90-94. doi:10.1016/j. addbeh.2016.02.020
- 580.** Peters PJ, Pontones P, Hoover KW, et HIV infection linked to injection use of oxymorphone in Indiana, 2014-2015. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(3):229-239. doi:10.1056/ NEJMoa1515195
- 581.** Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Weatherburn P. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: Findings from a qualitative study. *Sexually Transmitted Infections*. 2015;91(8):564-568. doi:10.1136/ sextrans-2015-052052
- 582.** Fernández Dávila "Sesión de sexo, morbo y vicio": una aproximación holística para entender la aparición del fenómeno ChemSex entre hombres gais, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres en España. *Revista Multidisciplinar del SIDA*. 2016;4:41-65.
- 583.** Payancé A, Scotto B, Perarnau JM, de Muret A, Bacq Y. Severe chronic hepatitis secondary to prolonged use of ecstasy and cocaine. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2013;37(5). doi:10.1016/j.clinre.2013.06.003
- 584.** Rodríguez Salgado B. Fenetilaminas Clásicas: MDMA y Sus Análogos, p-Metoxianfetaminas y En: *Nuevas Drogas Psicoactivas*. . Entheos; 2015.
- 585.** Dolengevich-Segal H, Rodríguez Salgado B, Ramírez JGA, Sánchez-Mateos D. *Nuevas Drogas Vol Cap 5*. Entheos; 2015. doi:10.20882/adicciones.709
- 586.** Swanson Unifying theories of psychedelic drug effects. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9(MAR). doi:10.3389/fphar.2018.00172
- 587.** Vollenweider Brain mechanisms of hallucinogens and entactogens. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2001;3:265-279.
- 588.** Nichols D, Grob Is LSD toxic? *Forensic science international*. 2018;284:141-145. doi:10.1016/j. forsciint.2018.01.006
- 589.** Hildebrand M. The psychometric properties of the drug use disorders identification test (DUDIT): A review of recent *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2015;53:52-59. doi:10.1016/j. jsat.2015.01.008

- 590.** Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de La Fuente JR, Grant Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption#II. *Addiction*. 1993;88(6):791-804. doi:10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x
- 591.** Gates PJ, Sabioni P, Copeland J, le Foll B, Gowing Psychosocial interventions for cannabis use disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(5). doi:10.1002/14651858.CD005336.pub4
- 592.** Wechsberg WM, Golin C, El-Bassel N, Hopkins J, Zule W. Current interventions to reduce sexual risk behaviors and crack cocaine use among HIV-infected individuals. *Current HIV/AIDS Reports*. 2012;9(4):385-393. doi:10.1007/s11904-012-0131-y
- 593.** Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an  $\alpha\beta_2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release Bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2006;296(1):47-55. doi:10.1001/296.1.47
- 594.** West R, Baker CL, Cappelleri JC, Bushmakina AG. Effect of varenicline and Bupropion SR on craving, nicotine withdrawal symptoms, and rewarding effects of smoking during a quit attempt. 2008;197(3):371-377. doi:10.1007/s00213-007-1041-3
- 595.** Amodei N, Lamb RJ. The Role of Nicotine Replacement Therapy in Early Quitting Success. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2010;12(1):1-10. doi:10.1093/NTR/NTP164
- 596.** World Health Organisation. Consolidated ARV guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Published 2013. Accessed June 19, 2020. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/>
- 597.** Beauverie P, Taburet AM, Dessalles MC, Furlan V, Touzeau D. Therapeutic Drug Monitoring of Methadone in HIV-infected Patients Receiving Protease Inhibitors. *AIDS*. 1998;12(18):2510-2511.
- 598.** Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of Opioid Withdrawal Symptoms in Patients Receiving Methadone and the Protease Inhibitor Lopinavir/Ritonavir. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(8):1143-1145. doi:10.1086/339541
- 599.** Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et al. Pharmacokinetic Interactions of Nevirapine and Methadone and Guidelines for Use of Nevirapine to Treat Injection Drug Users. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(9):1595-1597. doi:10.1086/322519
- 600.** Ostrow DG, Plankey MW, Cox C, et al. Specific sex drug combinations contribute to the majority of recent HIV seroconversions among MSM in the MACS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;51(3):349-355. doi:10.1097/QAI.0b013e3181a24b20
- 601.** Kenyon C, Wouters K, Platteau T, Buyze J, Florence E. Increases in condomless chemsex associated with HIV acquisition in MSM but not heterosexuals attending a HIV testing center in Antwerp, AIDS Research and Therapy. 2018;15(1). doi:10.1186/s12981-018-0201-3
- 602.** Dolengevich-Segal H, Gonzalez-Baeza A, Valencia J, et al. Drug-related and psychopathological symptoms in HIV-positive men who have sex with men who inject drugs during sex (slamsex): Data from the U-SEX GeSIDA 9416 PLoS ONE. 2019;14(12). doi:10.1371/journal.pone.0220272
- 603.** World Federation for Mental Health SALUD MENTAL EN ATENCIÓN PRIMARIA: MEJORANDO LOS TRATAMIENTOS Y PROMOVRIENDO LA SALUD MENTAL. Accessed June 25, 2020. [http://www.infocop.es/view\\_article.asp?id=2582](http://www.infocop.es/view_article.asp?id=2582)
- 604.** Forstein M, Cournos F, Douaihy A, Goodkin K, Wainberg ML, Wapenyi Guideline Watch:
- 605.** Kendall CE, Shoemaker ES, Boucher L, et al. The organizational attributes of HIV care delivery models in Canada: A cross-sectional PLoS ONE. 2018;13(6). doi:10.1371/journal.pone.0199395
- 606.** Haggerty JL, Roberge D, Freeman GK, Beaulieu C. Experienced continuity of care when patients see multiple clinicians: A qualitative metasummary. *Annals of Family Medicine*. 2013;11(3):262- doi:10.1370/afm.1499
- 607.** Tran BX, Ho RCM, Ho CSH, et al. Depression among patients with HIV/AIDS: Research development and effective interventions (gapresearch). *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(10). doi:10.3390/ijerph16101772
- 608.** Eshun-Wilson I, Siegfried N, Akena DH, Stein DJ, Obuku EA, Joska JA. Antidepressants for depression in adults with HIV *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(1). doi:10.1002/14651858.CD008525.pub3
- 609.** Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: Focus on antidepressants and antipsychotics. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47(1):75-89. doi:10.1345/aph.1R343
- 610.** DeSilva KE, le Flore DB, Marston BJ, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and AIDS. 2001;15(10):1281-1285. doi:10.1097/00002030-200107060-00010
- 611.** Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Archives of Neurology*. 2009;66(2):255-258. doi:10.1001/archneurol.2008.557
- 612.** Jann MW, Spratlin V, Momary K, et al. Lack of a pharmacokinetic drug-drug interaction with venlafaxine extended-release/indinavir and desvenlafaxine extended-release/indinavir. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;68(5):715-721. doi:10.1007/s00228-011-1180-7
- 613.** Park J, Vousden M, Brittain C, et al. Dose-related reduction in Bupropion plasma concentrations by *Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;50(10):1180-1187. doi:10.1177/0091270009359524
- 614.** Pedrol-Clotet E, Deig-Comerma E, Ribell-Bachs M, Vidal-Castell I, García-Rodríguez P, Soler

- 615.** Uso de bupropión en la deshabituación tabáquica en pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2006;24(8):509-511. doi:10.1157/13092468
- 616.** Adams JL, Gaynes BN, McGuinness T, Modi R, Willig J, Pence BW. Treating depression within the HIV medical home: A guided algorithm for antidepressant management by HIV clinicians. *AIDS Patient Care and 2012*;26(11):647-654. doi:10.1089/apc.2012.0113
- 617.** Pettersson A, Boström KB, Gustavsson P, Ekselius Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2015;69(7):497-508. doi:10.3109/08039488.2015.1008568
- 618.** Newville H, Roley J, Sorensen Prescription medication misuse among HIV-infected individuals taking antiretroviral therapy. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2015;48(1):56-61. doi:10.1016/j.jsat.2014.07.013
- 619.** Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: Relations between mechanisms of action and clinical CNS Drugs. 2008;22(1):27-47. doi:10.2165/00023210-200822010-00003
- 620.** HIV Drug University of Liverpool. Accessed June 26, 2020. [https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing\\_resources/pdfs/000/000/023/original/TS\\_Antipsychotic\\_2019\\_Oct.pdf?1571043424](https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing_resources/pdfs/000/000/023/original/TS_Antipsychotic_2019_Oct.pdf?1571043424)
- 621.** Owen-Smith A, Depadilla L, Diclemente R. The assessment of complementary and alternative medicine use among individuals with HIV: A systematic review and recommendations for future *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2011;17(9):789-796. doi:10.1089/acm.2010.0669
- 622.** Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Documento de Consenso de GeSIDA/ Plan Nacional Sobre El SIDA Respecto al Tratamiento Antirretroviral En Adultos Infectados Por El Virus de La Inmunodeficiencia Humana.; 2019. Accessed June 25, 2020. [http://GeSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/GeSIDA\\_DC\\_TAR\\_2019\\_v\\_final.pdf](http://GeSIDA-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/GeSIDA_DC_TAR_2019_v_final.pdf).
- 623.** Thomas Mulet V, Aguado Taberna C, Fidalgo González S, et al. La infección por el VIH/SIDA y atención primaria. *Atención Primaria*. 2004;33(1):3-5. Accessed June 23, 2020. <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-la-infeccion-por-el-vih-SIDA-13056498>
- 624.** Gallego Deike L, Gordillo Álvarez-Valdés M v. Trastornos mentales en pacientes infectados por el
- 625.** Gordillo V. Trastornos psicológicos y aspectos psicosociales. *Manual del SIDA*. Published online 1999:605-620.
- 626.** Casanova Colominas JM, Carmen Rodríguez Fernández M, Gómez García Manejo del paciente con VIH en Atención Primaria. *AMF*. 2013;9:306-315.
- 627.** Núñez Rojas AC, Tobón S, Vinaccia Diseño de Un Modelo de Intervención Psicoterapéutica En El Área de La Salud a Partir Del Enfoque Procesal Del Estrés. Vol 13. Universidad de los Andes.; 2006. Accessed June 23, 2020. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-885X2004000200007&lng=en&nrm=iso&tIng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-885X2004000200007&lng=en&nrm=iso&tIng=es)
- 628.** Jin Y, Potthoff A, Xu J, et al. Evaluation of Mental Status HIV-Infected Patients: Implications for Treatment. *Current HIV Research*. 2012;10(6):546-551. doi:10.2174/157016212802429857
- 629.** Balfour L, Kowal J, Silverman A, et al. A randomized controlled psycho-education intervention trial: Improving psychological readiness for successful HIV medication adherence and reducing depression before initiating HAART. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2006;18(7):830-838. doi:10.1080/09540120500466820
- 630.** Hill S, Kavookjian J. Motivational interviewing as a behavioral intervention to increase HAART adherence in patients who are HIV-positive: A systematic review of the literature. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2012;24(5):583-592. doi:10.1080/0954012011.630354
- 631.** Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(4):417- doi:10.1001/archpsyc.62.4.417
- 632.** Parikh S v., Segal Z v., Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication. *Journal of Affective Disorders* 2009;117(SUPPL. 1). doi:10.1016/j.jad.2009.06.042
- 633.** Spies G, Asmal L, Seedat S. Cognitive-behavioural interventions for mood and anxiety disorders in HIV: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2013;150(2):171-180. doi:10.1016/j.jad.2013.04.018
- 634.** Brown JL, Venable PA. Cognitive-behavioral stress management interventions for persons living with HIV: A review and critique of the *Annals of Behavioral Medicine*. 2008;35(1):26-40. doi:10.1007/s12160-007-9010-y
- 635.** Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B, et al. Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. *Archives of General Psychiatry*. 1998;55(5):452-457. doi:10.1001/archpsyc.55.5.452
- 636.** Markowitz J, Spielman L, Sullivan M, Fishman An Exploratory Study of Ethnicity and Psychotherapy Outcome Among HIV-Positive Patients With Depressive Symptoms. *The Journal of psychotherapy practice and research*. 2000;9:226-231.
- 637.** Gayner B, Esplen MJ, de Roche P, et al. A randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction to manage affective symptoms and improve quality of life in gay men living with HIV. *Journal of Behavioral Medicine*. 2012;35(3):272-285. doi:10.1007/s10865-011-9350-8
- 638.** Creswell JD, Myers HF, Cole SW, Irwin MR. Mindfulness meditation training effects on CD4+ T lymphocytes in HIV-1 infected adults: A small randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and 2009*;23(2):184-188. doi:10.1016/j.bbi.2008.07.004

- 639.** Seyedalinaghi S, Jam S, Foroughi M, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction delivered to human immunodeficiency virus-positive patients in Iran: Effects on CD4 + T lymphocyte count and medical and psychological symptoms. *Psychosomatic Medicine*. 2012;74(6):620-627. doi:10.1097/PSY.0b013e31825abfaa
- 640.** Gonzalez-Garcia M, Ferrer MJ, Borrás X, et al. Effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy on the quality of life, emotional status, and CD4 cell count of patients aging with HIV/AIDS and Behavior. 2014;18(4):676-685. doi:10.1007/s10461-013-0612-z
- 641.** World Health Risks to Mental Health : An Overview of Vulnerabilities and Risk
- 642.** Vreeman RC, McCoy BM, Lee S. Mental health challenges among adolescents living with HIV. *Journal of the International AIDS Society* 2017;20(Suppl 3). doi:10.7448/IAS.20.4.21497
- 643.** Donenberg GR, Pao Youths and HIV/AIDS: Psychiatry's role in a changing epidemic. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2005;44(8):728-747. doi:10.1097/01. chi.0000166381.68392.02
- 644.** González-Scarano F, Martín-García The neuropathogenesis of AIDS. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(1):69-81. doi:10.1038/nri1527
- 645.** Marhefka SL, Lyon M, Koenig LJ, et Emotional and behavioral problems and mental health service utilization of youth living with HIV acquired perinatally or later in life. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2009;21(11):1447-1454. doi:10.1080/09540120902883085
- 646.** García-Navarro C, García I, Medín G, et Aspectos psicosociales en una cohorte de adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana por transmisión vertical. *NeuroCoRISpeS. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32(10):631-637. doi:10.1016/j.eimc.2013.11.008
- 647.** Mellins CA, Brackis-Cott E, Leu CS, et al. Rates and types of psychiatric disorders in perinatally human immunodeficiency virus-infected youth and *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2009;50(9):1131-1138. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02069.x
- 648.** Mellins CA, Malee Understanding the mental health of youth living with perinatal HIV infection: Lessons learned and current challenges. *Journal of the International AIDS Society*. 2013;16(1). doi:10.7448/IAS.16.1.18593
- 649.** le Prevost M, Arenas-Pinto A, Melvin D, et al. Anxiety and depression symptoms in young people with perinatally acquired HIV and HIV affected young people in *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2018;30(8):1040-1049. doi:10.1080/09540121.2018.144 1972
- 650.** Kapetanovic S, Wiegand RE, Dominguez K, et Associations of medically documented psychiatric diagnoses and risky health behaviors in highly active antiretroviral therapy-experienced perinatally HIV-infected youth. *AIDS Patient Care and STDs*. 2011;25(8):493-501. doi:10.1089/apc.2011.0107
- 651.** Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive *Neuropsychology Review*. 2009;19(2):152-168. doi:10.1007/s11065-009- 9102-5
- 652.** van den Hof M, ter Haar AM, Scherpbier HJ, et al. Neurocognitive Development in Perinatally Human Immunodeficiency Virus-infected Adolescents on Long-term Treatment, Compared to Healthy Matched Controls: A Longitudinal Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;32:21-29. doi:10.1093/cid/ciz386
- 653.** Robbins RN, Zimmerman R, Korich R, et al. Longitudinal trajectories of neurocognitive test performance among individuals with perinatal HIV-infection and -exposure: adolescence through young adulthood. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2020;32(1):21-29. doi:10.1080/09540121.2019.1626343
- 654.** Williams PL, Storm D, Montepiedra G, et al. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*. 2006;118(6). doi:10.1542/peds.2006- 0493
- 655.** Murphy DA, Wilson CM, Durako SJ, Muenz LR, Belzer M. Antiretroviral medication adherence among the REACH HIV-infected adolescent cohort in the USA. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*. 2001;13(1):27-40. doi:10.1080/09540120020018161
- 656.** Kang E, Delzell DAP, Chhabra M, Oberdorfer Factors associated with high rates of antiretroviral medication adherence among youth living with perinatal HIV in Thailand. *International Journal of STD and AIDS*. 2015;26(8):534-541. doi:10.1177/0956462414545524
- 657.** Capilla M, Montes M, Gómez M, Barrio V. Primera adaptación del CDI-S a población española. *Acción psicológica*, ISSN 1578-908X, Vol 1, No 3, 2002, pags 263-272. 2002;1.
- 658.** Masip A, Amador-Campos J, Cebollero M. Características psicométricas de la Reynolds Adolescent Depression Scale en población comunitaria y clínica. *International Journal of Clinical and Health* 2008;8.
- 659.** Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, de Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*. 2003;25(4):277-283. doi:10.1016/S0163-8343(03)00043-4
- 660.** Richardson LP, Rockhill C, Russo JE, et Evaluation of the PHQ-2 as a brief screen for detecting major depression among adolescents. *Pediatrics*. 2010;125(5). doi:10.1542/peds.2009-2712
- 661.** Berger BE, Ferrans CE, Lashley Measuring stigma in people with HIV: Psychometric assessment of the HIV stigma scale. *Research in Nursing and Health*. 2001;24(6):518-529. doi:10.1002/nur.10011



- 662.** Bussing R, Fernandez M, Harwood M, et al. Parent and teacher SNAP-IV ratings of attention deficit hyperactivity disorder symptoms: Psychometric properties and normative ratings from a school district Assessment. 2008;15(3):317-328. doi:10.1177/1073191107313888
- 663.** Duncan L, Georgiades K, Wang L, et al. Psychometric evaluation of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *Psychological Assessment*. 2018;30(7):916-928. doi:10.1037/pas0000541
- 664.** Malhotra S, Padhy SK. Challenges in Providing Child and Adolescent Psychiatric Services in Low Resource Countries. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2015;24(4):777- doi:10.1016/j.chc.2015.06.007
- 665.** Philbin MM, Tanner AE, Chambers BD, et Transitioning HIV-infected adolescents to adult care
- 666.** Skeen SA, Sherr L, Croome N, et al. Interventions to improve psychosocial well-being for children affected by HIV and AIDS: a systematic review. *Vulnerable Children and Youth Studies*. 2017;12(2):91-116. doi:10.1080/17450128.2016.1276656
- 667.** McKay MM, Chasse KT, Paikoff R, et al. Family-level impact of the CHAMP family program: A community collaborative effort to support urban families and reduce youth HIV risk exposure. *Family* 2004;43(1):79-93. doi:10.1111/j.1545-5300.2004.04301007.x
- 668.** Brown LK, Kennard BD, Emslie GJ, et al. Effective Treatment of Depressive Disorders in Medical Clinics for Adolescents and Young Adults Living with HIV: A Controlled Trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency* 2016;71(1):38-46. doi:10.1097/QAI.0000000000000803
- 669.** Kennard BD, Brown LT, Hawkins L, et Development and implementation of health and wellness CBT for individuals with depression and HIV. *Cognitive and Behavioral Practice*. 2014;21(2):237- 246. doi:10.1016/j.cbpra.2013.07.003
- 670.** Bhana A, McKay MM, Mellins C, Petersen I, Bell C. Family-based HIV prevention and intervention services for youth living in poverty-affected contexts: The CHAMP model of collaborative, evidence- informed programme *Journal of the International AIDS Society*. 2010;13(SUPPL. 2). doi:10.1186/1758-2652-13-S2-S8
- 671.** Belfer ML. Critical review of world policies for mental healthcare for children and adolescents. *Current Opinion in* 2007;20(4):349-352. doi:10.1097/YCO.0b013e3281bc0cf4
- 672.** Transitioning HIV-infected youth into adult health *Pediatrics*. 2013;132(1):192-197. doi:10.1542/ peds.2013-1073
- 673.** Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, et Central Nervous System Viral Invasion and
- 674.** doi:10.1093/infdis/jis326
- 675.** Gras G, Kaul M. Molecular mechanisms of neuroinvasion by monocytes-macrophages in HIV-1 *Retrovirology*. 2010;7. doi:10.1186/1742-4690-7-30
- 676.** Vitkovic L, Tardieu M. Neuropathogenesis of HIV-1 infection. Outstanding questions. *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences - Serie III*. 1998;321(12):1015-1021. doi:10.1016/S0764- 4469(99)80057-2
- 677.** Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, et al. HIV-associated neurocognitive disorder - Pathogenesis and prospects for treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(4):234-248. doi:10.1038/ 2016.27
- 678.** Lindl KA, Marks DR, Kolson DL, Jordan-Sciutto KL. HIV-associated neurocognitive disorder: Pathogenesis and therapeutic *Journal of Neuroimmune Pharmacology*.
- 679.** Vago L, Bonetto S, Nebuloni M, et al. Pathological findings in the central nervous system of AIDS patients on assumed antiretroviral therapeutic regimens: Retrospective study of 1597 autopsies. 2002;16(14):1925-1928. doi:10.1097/00002030-200209270-00009
- 680.** Fois AF, Brew The Potential of the CNS as a Reservoir for HIV-1 Infection: Implications for HIV Eradication. *Current HIV/AIDS Reports*. 2015;12(2):299-303. doi:10.1007/s11904-015-0257-9
- 681.** Canestri A, Lescure F, Jaureguiberry S, et al. Discordance Between Cerebral Spinal Fluid and Plasma HIV Replication in Patients with Neurological Symptoms Who Are Receiving Suppressive Antiretroviral Clinical Infectious Diseases. 2010;50(5):773-778. doi:10.1086/650538
- 682.** Churchill MJ, Gorry PR, Cowley D, et al. Use of laser capture microdissection to detect integrated HIV-1 DNA in macrophages and astrocytes from autopsy brain tissues. *Journal of NeuroVirology*. 2006;12(2):146-152. doi:10.1080/13550280600748946
- 683.** Cassol E, Misra V, Dutta A, Morgello S, Gabuzda D. Cerebrospinal fluid metabolomics reveals altered waste clearance and accelerated aging in HIV patients with neurocognitive impairment. 2014;28(11):1579-1591. doi:10.1097/QAD.0000000000000303
- 684.** Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS ONE*. 2008;3(6). doi:10.1371/journal. 0002516
- 685.** Fauci AS, Marston Ending the HIV-AIDS pandemic - Follow the science. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2197-2199. doi:10.1056/NEJMp1502020
- 686.** Etherton MR, Lyons JL, Ard KL. HIV-associated Neurocognitive Disorders and Antiretroviral Therapy: Current Concepts and Controversies. *Current Infectious Disease Reports*. 2015;17(6). doi:10.1007/s11908-015-0485-6
- 687.** Robertson K, Liner J, Meeker RB. Antiretroviral neurotoxicity. *Journal of NeuroVirology*. 2012;18(5):388-399. doi:10.1007/s13365-012-0120-3



- 688.** Rojas-Celis V, Valiente-Echeverría F, Soto-Rifo R, Toro-Ascuy D. New Challenges of HIV-1 Infection: How HIV-1 Attacks and Resides in the Central Nervous Cells. 2019;8(10):1245. doi:10.3390/cells8101245
- 689.** Antinori A, Arendt G, Becker JT, et Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789-1799. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b
- 690.** Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART AIDS. 2007;21(14):1915-1921. doi:10.1097/QAD.0b013e32828e4e27
- 691.** Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, et al. Neurocognitive Impairment in Patients Treated with Protease Inhibitor Monotherapy or Triple Drug Antiretroviral Therapy. *PLoS ONE*. 2013;8(7). doi:10.1371/journal.pone.0069493
- 692.** Portilla I, Reus S, León R, et al. Neurocognitive Impairment in Well-Controlled HIV-Infected Patients: A Cross-Sectional AIDS Research and Human Retroviruses. 2019;35(7):634- 641. doi:10.1089/aid.2018.0279
- 693.** Muñoz-Moreno JA, Pérez-Álvarez N, Muñoz-Murillo A, et Classification models for neurocognitive impairment in HIV infection based on demographic and clinical variables. *PLoS ONE*. 2014;9(9). doi:10.1371/journal.pone.0107625
- 694.** CASADO JL, BAYÓN C, PÉREZ VALERO I, et Estudio transversal para evaluar y analizar la prevalencia de detección positiva de síntomas de ansiedad, depresión y deterioro neurocognitivo en pacientes infectados por el VIH-1: estudio CRANlum. Subanálisis por sexos de la población española. *SIDA STUDI. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012;30:26-27. Accessed June 23, 2020. <http://www.sidastudi.org/es/registro/ff8081813b4c32e8013bfff80010100d6>
- 695.** Heaton RK, Franklin DR, Deutsch R, et al. Neurocognitive Change in the Era of HIV Combination Antiretroviral Therapy: The Longitudinal CHARTER Clinical Infectious Diseases. 2015;60(3):473-480. doi:10.1093/cid/ciu862
- 696.** Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, et A prospective cohort study of neurocognitive function in aviremic HIV-infected patients treated with 1 or 3 antiretrovirals. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(11):1627- 1634. doi:10.1093/cid/ciu640
- 697.** Langford D, Grigorian A, Hurford R, Adame A, Crews L, Masliah E. The role of mitochondrial alterations in the combined toxic effects of human immunodeficiency virus Tat protein and methamphetamine on calbindin positive-neurons. *Journal of NeuroVirology*. 2004;10(6):327-337. doi:10.1080/13550280490520961
- 698.** Gandhi N, Saiyed ZM, Napuri J, et al. Interactive role of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) clade-specific Tat protein and cocaine in blood-brain barrier dysfunction: Implications for HIV-1 associated neurocognitive *Journal of NeuroVirology*. 2010;16(4):295-306. doi:10.3 109/13550284.2010.499891
- 699.** Chen W, Tang Z, Fortina P, et al. Ethanol potentiates HIV-1 gp120-induced apoptosis in human neurons via both the death receptor and NMDA receptor *Virology*. 2005;334(1):59-73. doi:10.1016/j.virol.2005.01.014
- 700.** Gaskill PJ, Calderon TM, Luers AJ, Eugenin EA, Javitch JA, Berman JW. Human immunodeficiency virus (HIV) infection of human macrophages is increased by dopamine: A bridge between HIV- associated neurologic disorders and drug *American Journal of Pathology*. 2009;175(3):1148- 1159. doi:10.2353/ajpath.2009.081067
- 701.** Purohit V, Rapaka R, Shurtleff D. Drugs of abuse, dopamine, and HIV-associated neurocognitive disorders/HIV-associated dementia. *Molecular Neurobiology*. 2011;44(1):102-110. doi:10.1007/ s12035-011-8195-z
- 702.** Aronow HA, Weston AJ, Pezeshki BB, Lazarus TS. Effects of coinfection with HIV and hepatitis C virus on the nervous *The AIDS reader*. 2008;18(1):43-48. <http://europepmc.org/abstract/ MED/18240452>
- 703.** Morgello S, Estanislao L, Ryan E, et al. Effects of hepatic function and hepatitis C virus on the nervous system assessment of advanced-stage HIV-infected individuals. *AIDS*. 2005;19(SUPPL. 3). doi:10.1097/01.aids.0000192079.49185.f9
- 704.** Cherner M, Letendre S, Heaton RK, et Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *Neurology*. 2005;64(8):1343-1347. doi:10.1212/01. WNL.0000158328.26897.0D
- 705.** McCutchan JA, Marquie-Beck JA, FitzSimons CA, et al. Role of obesity, metabolic variables, and diabetes in HIV-associated neurocognitive *Neurology*. 2012;78(7):485-492. doi:10.1212/ WNL.0b013e3182478d64
- 706.** Valcour VG, Sacktor NC, Paul RH, et al. Insulin resistance is associated with cognition among HIV-1-infected patients: The Hawaii aging with HIV *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006;43(4):405-410. doi:10.1097/01.qai.0000243119.67529.f5
- 707.** Wright EJ, Grund B, Robertson K, et al. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology*. 2010;75(10):864-873. doi:10.1212/ 0b013e3181f11bd8
- 708.** Livelli A, Vaida F, Ellis RJ, et al. Correlates of HIV RNA concentrations in cerebrospinal fluid during antiretroviral therapy: a longitudinal cohort study. *The Lancet HIV*. 2019;6(7):e456-e462. doi:10.1016/S2352-3018(19)30143-2
- 709.** Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, et CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25(14):1747-1751. doi:10.1097/ QAD.0b013e32834a40cd
- 710.** Airoldi M, Bandera A, Trabattoni D, et al. Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Naïve Patients with Advanced Disease: The Role of Virus and Intrathecal Immune Activation. *Clinical & developmental* 2012;2012:467154. doi:10.1155/2012/467154
- 711.** Antinori A, Arendt G, Becker JT, et Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789-1799. doi:10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b

- 712.** Watkins CC, Treisman GJ. Cognitive impairment in patients with Aids – Prevalence and severity. *HIV/AIDS - Research and Palliative* 2015;7:35-47. doi:10.2147/HIV.S39665
- 713.** Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: Charter Study. *Neurology*. 2010;75(23):2087-2096. doi:10.1212/Ob013e318200d727
- 714.** Heaton RK, Franklin DR, Deutsch R, et al. Neurocognitive Change in the Era of HIV Combination Antiretroviral Therapy: The Longitudinal CHARTER Clinical Infectious Diseases. 2015;60(3):473-480. doi:10.1093/cid/ciu862
- 715.** Cysique LA, Brew Comorbid depression and apathy in HIV-associated neurocognitive disorders in the era of chronic HIV infection. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 165. Elsevier B.V.; 2019:71-82. doi:10.1016/B978-0-444-64012-3.00006-X
- 716.** Janssen RS, Cornblath DR, Epstein LG, et al. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology*. 1991;41(6):778-785. doi:10.1212/wnl.41.6.778
- 717.** Antinori A, Arendt G, Grant I, et al. Assessment, Diagnosis, and Treatment of HIV-Associated Neurocognitive Disorder: A Consensus Report of the Mind Exchange Program. *Clinical Infectious* 2013;56. doi:10.1093/cid/cis975
- 718.** Gisslén M, Price RW, Nilsson The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: Are we overestimating the real prevalence? *BMC Infectious Diseases*. 2011;11. doi:10.1186/1471-2334-11-356
- 719.** Meyer ACL, John Boscardin W, Kwasa JK, Price RW. Is it time to rethink how neuropsychological tests are used to diagnose mild forms of HIV-associated neurocognitive disorders? Impact of false-positive rates on prevalence and Neuroepidemiology. 2013;41(3-4):208-216. doi:10.1159/000354629
- 720.** Underwood J, de Francesco D, Leech R, Sabin CA, Winston Medicalising normality? Using a simulated dataset to assess the performance of different diagnostic criteria of HIV-associated cognitive impairment. *PLoS ONE*. 2018;13(4). doi:10.1371/journal.pone.0194760
- 721.** Huizenga HM, Smeding H, Grasman RPPP, Schmand B. Multivariate normative comparisons. 2007;45(11):2534-2542. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.011
- 722.** Blackstone K, Moore DJ, Franklin DR, et al. Defining neurocognitive impairment in HIV: Deficit scores versus clinical ratings. *Clinical Neuropsychologist*. 2012;26(6):894-908. doi:10.1080/13852012.694479
- 723.** Grant I, Franklin DR, Deutsch R, et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic Neurology. 2014;82(23):2055-2062. doi:10.1212/WNL.0000000000000492
- 724.** Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: A systematic review of the literature. *AIDS*. 2013;27(15):2385-2401. doi:10.1097/QAD.0b013e328363bf56
- 725.** López E, Steiner AJ, Smith K, et Diagnostic utility of the HIV dementia scale and the international HIV dementia scale in screening for HIV-associated neurocognitive disorders among Spanish-speaking adults. *Applied Neuropsychology:Adult*. 2017;24(6):512-521. doi:10.1080/23279095.2016.1214835
- 726.** Prats A, López-Masramon E, Pérez-Álvarez N, et al. NEU Screen Shows High Accuracy in Detecting Cognitive Impairment in Older Persons Living With HIV. *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care* : 2019;30(1):35-41. doi:10.1097/JNC.0000000000000003
- 727.** Cherner M, Masliah E, Ellis RJ, et Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of
- 728.** Moore DJ, Masliah E, Rippeth JD, et Cortical and subcortical neurodegeneration is associated with HIV neurocognitive impairment. *AIDS*. 2006;20(6):879-887. doi:10.1097/01.aids.0000218552.69834.00
- 729.** Cysique LA, Casaletto KB, Heaton Reliably Measuring Cognitive Change in the Era of Chronic HIV Infection and Chronic HIV-Associated Neurocognitive Disorders. In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. *Curr Top Behav Neurosci*; 2019. doi:10.1007/7854\_2019\_116
- 730.** Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- 731.** Ganesan A, Crum-Cianflone N, Higgins J, et al. High Dose Atorvastatin Decreases Cellular Markers of Immune Activation Without Affecting HIV-1 RNA Levels: Results of a Double-blind Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *The Journal of infectious diseases*. 2011;203:756- doi:10.1093/infdis/jjq115
- 732.** Blackstone K, Moore DJ, Heaton RK, et Diagnosing symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders: Self-report versus performance-based assessment of everyday functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2012;18(1):79-88. doi:10.1017/S135561771100141X
- 733.** Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated Neurology. 2004;63(11):2084-2090. doi:10.1212/01.WNL.0000145763.68284.15
- 734.** Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, et al. The role of compartment penetration in PI-Monotherapy: The Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. *AIDS*. 2007;21(10):1309-1315. doi:10.1097/QAD.0b013e32814e6b1c
- 735.** Best BM, Letendre SL, Koopmans P, et Low cerebrospinal fluid concentrations of the nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitor, Tenofovir. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012;59(4):376-381. doi:10.1097/QAI.0b013e318247ec54

- 736.** Bumpus S, Qing MA, Best Antiretroviral Concentrations in Brain Tissue Are Similar to or Exceed Those in CSF. - CROI Conference. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) . Published 2015. Accessed June 24, 2020. <https://www.croiconference.org/abstract/antiretroviral-concentrations-brain-tissue-are-similar-or-exceed-those-csf/>
- 737.** Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Archives of Neurology*. 2008;65(1):65-70. doi:10.1001/archneurol.2007.31
- 738.** Letendre S, Ellis R, Everall I, Ances B, Bharti A, McCutchan Neurologic Complications of HIV
- 739.** Santos G, Locatelli I, Metral M, et al. Cross-Sectional and Cumulative Longitudinal Central Nervous System Penetration Effectiveness Scores Are Not Associated With Neurocognitive Impairment in a Well Treated Aging Human Immunodeficiency Virus-Positive Population in Switzerland. *Open forum infectious diseases*. 2019;6:ofz277. doi:10.1093/ofid/ofz277
- 740.** Letendre S, FitzSimons C, Ellis R, Clifford D, Collier A, Gelman Correlates of CSF Viral Loads in 1,221 volunteers of the CHARTER cohort. CROI Conference. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) . Published 2010. Accessed June 24, 2020. <https://charternntc.org/content/correlates-csf-viral-loads-1221-volunteers-charter-cohort>
- 741.** Perez-Valero I, Ellis R, Heaton R, et al. Cerebrospinal fluid viral escape in aviremic HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: Prevalence, risk factors and neurocognitive AIDS. 2019;33(3):475-481. doi:10.1097/QAD.0000000000002074
- 742.** Ellis RJ, Letendre S, Vaida F, et al. Randomized Trial of Central Nervous System–Targeted Antiretrovirals for HIV-Associated Neurocognitive Clinical Infectious Diseases. 2014;58(7):1015-1022. doi:10.1093/cid/cit921
- 743.** 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. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009;52(1):56-63. doi:10.1097/QAI.0b013e3181af83d6
- 744.** Smurzynski M, Wu K, Letendre S, et al. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. *AIDS*. 2011;25(3):357-365. doi:10.1097/QAD.0b013e31832834171f8
- 745.** Cysique LA, Vaida F, Letendre S, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-
- 746.** Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS*. 2009;23(11):1359-1366. doi:10.1097/QAD.0b013e31832832c4152
- 747.** Robertson KR, Su Z, Margolis DM, et al. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology*. 2010;74(16):1260-1266. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d9ed09
- 748.** Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Rivastigmine for HIV-associated neurocognitive disorders: A randomized crossover pilot study. *Neurology*. 2013;80(6):553-560. doi:10.1212/WNL.0b013e3182815497
- 749.** Muñoz-Moreno JA, Prats A, Moltó J, et al. Transdermal rivastigmine for HIV-associated cognitive impairment: A randomized pilot PLoS ONE. 2017;12(8). doi:10.1371/journal.pone.0182547
- 750.** Sacktor N, Miyahara S, Deng L, et al. Minocycline treatment for HIV-associated cognitive impairment: results from a randomized trial. *Neurology*. 2011;77(12):1135-1142. doi:10.1212/0b013e31822f0412
- 751.** Zhao Y, Navia BA, Marra CM, et al. Memantine for AIDS dementia complex: Open-label report of actg HIV Clinical Trials. 2010;11(1):59-67. doi:10.1310/hct1101-59
- 752.** Schifitto G, Navia BA, Yiannoutsos CT, et al. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: A neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS*. 2007;21(14):1877-1886. doi:10.1097/QAD.0b013e31832813384e8
- 753.** Schifitto G, Zhang J, Evans SR, et al. A multicenter trial of selegiline transdermal system for HIV-associated cognitive Neurology. 2007;69(13):1314-1321. doi:10.1212/01.wnl.0000268487.78753.0f
- 754.** Evans SR, Yeh TM, Sacktor N, et al. Selegiline Transdermal System (STS) for HIV-associated cognitive impairment: Open-label report of ACTG 5090. *HIV Clinical Trials*. 2007;8(6):437-446. doi:10.1310/hct0806-437
- 755.** Letendre SL, Woods SP, Ellis RJ, et al. Lithium improves HIV-associated neurocognitive impairment. *AIDS*. 2006;20(14):1885-1888. doi:10.1097/01.aids.0000244208.49123.1b
- 756.** Schifitto G, Zhong J, Gill D, et al. Lithium therapy for human immunodeficiency virus type 1-associated neurocognitive Journal of NeuroVirology. 2009;15(2):176-186. doi:10.1080/13550280902758973
- 757.** Schifitto G, Peterson DR, Zhong J, et al. Valproic acid adjunctive therapy for HIV-associated cognitive impairment: A first Neurology. 2006;66(6):919-921. doi:10.1212/01.wnl.0000204294.28189.03
- 758.** Digicaylioglu M, Kaul M, Fletcher L, Downen R, Lipton Erythropoietin protects
- 759.** Kang YJ, Digicaylioglu M, Russo R, et al. Erythropoietin plus insulin-like growth factor-I protects against neuronal damage in a murine model of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive Annals of Neurology. 2010;68(3):342-352. doi:10.1002/ana.22070
- 760.** Schifitto G, Sacktor N, Marder K, et al. Randomized trial of the platelet-activating factor antagonist lexipafant in HIV-associated cognitive impairment. *Neurology*. 1999;53(2):391-396. doi:10.1212/wnl.53.2.391
- 761.** Clifford DB, McArthur JC, Schifitto G, et al. A randomized clinical trial of CPI-1189 for HIV-associated cognitive-motor Neurology. 2002;59(10):1568-1573. doi:10.1212/01.WNL.0000034177.47015.DA
- 762.** Navia BA, Dafni U, Simpson D, et al. A phase I/II trial of nimodipine for HIV-related neurologic Neurology. 1998;51(1):221-228. doi:10.1212/WNL.51.1.221

- 763.** Letendre SL, Marquie-Beck J, Ellis RJ, et al. The role of cohort studies in drug development: Clinical evidence of antiviral activity of serotonin reuptake inhibitors and HMG-CoA reductase inhibitors in the central nervous system. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2007;2(1):120- doi:10.1007/s11481-006-9054-y
- 764.** Heseltine PNR, Goodkin K, Atkinson JH, et Randomized double-blind placebo-controlled trial of peptide T for HIV-associated cognitive impairment. *Archives of Neurology*. 1998;55(1):41-51. doi:10.1001/archneur.55.1.41
- 765.** Kleim JA, Jones TA. Principles of Experience-Dependent Neural Plasticity: Implications for Rehabilitation After Brain Damage. *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR*. 2008;51(1). doi:10.1044/1092-4388(2008/018)
- 766.** Plassman BL, Williams JW, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: Factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. In: *Annals of Internal Medicine*. Vol 153. American College of Physicians; 2010:182-193. doi:10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00258
- 767.** Chow FC, Lyass A, Mahoney TF, et Baseline 10-Year Cardiovascular Risk Scores Predict Cognitive Function in Older Persons, and Particularly Women, Living With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. Published online January 3, 2020. doi:10.1093/cid/ciz1214
- 768.** Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(9):1069-1075. doi:10.1001/archinte.163.9.1069
- 769.** McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;2009(4). doi:10.1002/14651858.CD004034.pub3
- 770.** Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 Diabetes Care. 2005;28(1):71- 77. doi:10.2337/diacare.28.1.71
- 771.** McCutchan A, Marquie-Beck J, Letendre Contributions of metabolic syndrome to neurocognitive impairment. . Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Published February 2009. Accessed June 26, 2020. <https://www.thebodypro.com/article/croi-2009-highlights-review-cardiovascular-disease-hiv>
- 772.** Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP, et al. Apolipoprotein E #4 Allele, Elevated Midlife Total Cholesterol Level, and High Midlife Systolic Blood Pressure Are Independent Risk Factors for Late-Life Alzheimer Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137(3):149. doi:10.7326/0003-4819-137-3-200208060-00006
- 773.** Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive Topics in antiviral medicine. 2011;19(4):137-142. <https://Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22156215>
- 774.** Yadav A, Betts MR, Collman Statin modulation of monocyte phenotype and function: implications for HIV-1-associated neurocognitive disorders. *Journal of NeuroVirology*. 2016;22(5):584-596. doi:10.1007/s13365-016-0433-8
- 775.** Byrnes V, Miller A, Lowry D, et al. Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on
- 776.** Clifford DB, Vaida F, Kao YT, et Absence of neurocognitive effect of hepatitis C infection in HIV- coinfecting people. *Neurology*. 2015;84(3):241-250. doi:10.1212/WNL.0000000000001156
- 777.** Rubin LH, Maki HIV, Depression, and Cognitive Impairment in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *Current HIV/AIDS Reports*. 2019;16(1):82-95. doi:10.1007/s11904-019-00421-0
- 778.** Vance DE, Eagerton G, Harnish B, McKie P, Fazeli PL. Cognitive prescriptions: A nursing approach to increasing cognitive reserve. *Journal of Gerontological Nursing*. 2011;37(4):22-31. doi:10.3928/00989134-20101202-03
- 779.** Féart C, Samieri C, Barberger-Gateau P. Mediterranean diet and cognitive function in older Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2010;13(1):14-18. doi:10.1097/MCO.0b013e32833331fe4
- 780.** Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive Archives of Neurology. 2009;66(2):216-225. doi:10.1001/archneur.2008.536
- 781.** Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(4). doi:10.1002/14651858.CD009002.pub3
- 782.** Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, et Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine*. 2010;72(3):239- 252. doi:10.1097/PSY.0b013e3181d14633
- 783.** Monroe AK, Zhang L, Jacobson L, et The association between physical activity and cognition in men with and without HIV infection. *HIV Medicine*. 2017;18. doi:10.1111/hiv.12490
- 784.** Kåreholt I, Lennartsson C, Gatz M, Parker MG. Baseline leisure time activity and cognition more than two decades *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2011;26(1):65-74. doi:10.1002/gps.2490
- 785.** Stern C, Munn Z. Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia: a systematic *International journal of evidence-based healthcare*. 2010;8(1):2-17. doi:10.1111/j.1744-1609.2010.00150.x
- 786.** Catz SL, Gore-Felton C, McClure JB. Psychological distress among minority and low-income women living with *Behavioral Medicine*. 2002;28(2):53-60. doi:10.1080/08964280209596398
- 787.** Duncan LG, Moskowitz JT, Neilands TB, Dilworth SE, Hecht FM, Johnson MO. Mindfulness-based stress reduction for HIV treatment side effects: A randomized, wait-list controlled *Journal of*



- 788.** Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *American Journal of Epidemiology*. 2007;166(4):367-378. doi:10.1093/aje/kwm116
- 789.** Harrison JD, Dochney JA, Blazekovic S, et al. The nature and consequences of cognitive deficits among tobacco smokers with HIV: a comparison to tobacco smokers without HIV. *Journal of* 2017;23(4):550-557. doi:10.1007/s13365-017-0526-z
- 790.** Kim JW, Lee DY, Lee BC, et al. Alcohol and cognition in the elderly: A review. *Psychiatry* 2012;9(1):8-16. doi:10.4306/pi.2012.9.1.8
- 791.** Martin-Thormeyer EM, Paul Drug abuse and hepatitis C infection as comorbid features of HIV associated neurocognitive disorder: Neurocognitive and neuroimaging features. *Neuropsychology Review*. 2009;19(2):215-231. doi:10.1007/s11065-009-9101-6
- 792.** Nath A. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorder: Pathophysiology in relation to drug addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1187:122-128. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05277.x
- 793.** Byrd DA, Fellows RP, Morgello S, et Neurocognitive impact of substance use in HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;58(2):154-162. doi:10.1097/QAI.0b013e318229ba41
- 794.** Gaskill PJ, Calderon TM, Coley JS, Berman JW. Drug induced increases in CNS dopamine alter monocyte, macrophage and T cell functions: Implications for HAND. *Journal of Neuroimmune* 2013;8(3):621-642. doi:10.1007/s11481-013-9443-y
- 795.** *Neuropsychological* Routledge; 2017. doi:10.4324/9781315629537
- 796.** Cicerone KD, Langenbahn DM, Braden C, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: Updated review of the literature from 2003 through *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2011;92(4):519-530. doi:10.1016/j.apmr.2010.11.015
- 797.** Dickinson D, Tenhula W, Morris S, et al. A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(2):170-180. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09020264
- 798.** Yu F, Rose KM, Burgenr SC, et Cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and dementia. *Journal of Gerontological Nursing*. 2009;35(3):23-29. doi:10.3928/00989134-20090301-10
- 799.** Martin M, Clare L, Altgassen AM, Cameron MH, Zehnder F. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(1). doi:10.1002/14651858.cd006220.pub2
- 800.** Becker JT, Dew MA, Aizenstein HJ, et al. A pilot study of the effects of internet-based cognitive stimulation on neuropsychological function in HIV *Disability and Rehabilitation*.
- 801.** Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, et Benefits of a Cognitive Rehabilitation Program on Neurocognitive Impairment in HIV-Infected Patients. Preliminary Findings. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2007;13(1 Supplement 1:19).
- 802.** Guideline for Alzheimer's Disease . California workgroup on Guidelines for Alzheimer's Disease Management. Published 2008. Accessed June 26, 2020. <http://caalz.org/guidelines.htm>.
- 803.** Cognitive disorders and HIV/AIDS: HIV-associated dementia and delirium. . New York (NY): New York State Department of Published September 12, 2007. Accessed June 25, 2020. <http://guideline.gov/content.aspx?id=12561>.
- 804.** Kritsilis M, Rizou S v., Koutsoudaki PN, Evangelou K, Gorgoulis VG, Papadopoulos D. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(10). doi:10.3390/ijms19102937
- 805.** Isaev NK, Genrikhs EE, Oborina M v., Stelmashook E v. Accelerated aging and aging process in the *Reviews in the Neurosciences*. 2018;29(3):233-240. doi:10.1515/revneuro-2017-0051
- 806.** Alzheimer's Association 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's &*
- 807.** Fields JA, Swinton MK, Soontornniyomkij B, Carson A, Achim Beta amyloid levels in cerebrospinal fluid of HIV-infected people vary by exposure to antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*. 2020;34(7):1001-1007. doi:10.1097/QAD.0000000000002506
- 808.** Wendelken LA, Valcour V. Impact of HIV and aging on neuropsychological function. *Journal of* 2012;18(4):256-263. doi:10.1007/s13365-012-0094-1
- 809.** Cohen J, Torres HIV-associated cellular senescence: A contributor to accelerated aging. *Ageing Research Reviews*. 2017;36:117-124. doi:10.1016/j.arr.2016.12.004
- 810.** Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA - Journal of the American Medical* 2019;322(16):1589-1599. doi:10.1001/jama.2019.4782
- 811.** Xu J, Ikezu The comorbidity of HIV-associated neurocognitive disorders and alzheimer's disease: A foreseeable medical challenge in post-HAART era. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2009;4(2):200-212. doi:10.1007/s11481-008-9136-0
- 812.** Milanini B, Valcour V. Differentiating HIV-Associated Neurocognitive Disorders From Alzheimer's Disease: an Emerging Issue in Geriatric NeuroHIV. *Current HIV/AIDS Reports*. 2017;14(4):123- doi:10.1007/s11904-017-0361-0
- 813.** Kodidela S, Gerth K, Haque S, et Extracellular Vesicles: A Possible Link between HIV and Alzheimer's Disease-Like Pathology in HIV Subjects? *Cells*. 2019;8(9):968. doi:10.3390/cells8090968
- 814.** Canet G, Dias C, Gabelle A, et al. HIV neuroinfection and Alzheimer's disease: Similarities and potential links? *Frontiers in Cellular* 2018;12. doi:10.3389/fncel.2018.00307



- 815.** McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's Alzheimer's and Dementia. 2011;7(3):263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- 816.** Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the national institute of neurological disorders and stroke-canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards neuropsychological battery after TIA and stroke. *Stroke*. 2012;43(2):464-469. doi:10.1161/STROKEAHA.111.633586
- 817.** Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the american academy of Neurology. 2001;56(9):1143-1153. doi:10.1212/WNL.56.9.1143
- 818.** Silverman DHS, Chen W, Czernin J, et Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *Journal of the American Medical Association*. 2001;286(17):2120-2127. doi:10.1001/jama.286.17.2120
- 819.** Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic* 2006;(1). doi:10.1002/14651858.CD005593
- 820.** Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(14):1333-1341. doi:10.1056/NEJMoa013128
- 821.** Dysken MW, Sano M, Asthana S, et Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: The TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2014;311(1):33-44. doi:10.1001/jama.2013.282834
- 822.** Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of Donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(8). doi:10.1371/journal.pone.0183586
- 823.** Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: Systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry*. 2014;205(6):436-442. doi:10.1192/bjp.bp.113.141119
- 824.** Sink KM, Holden KF, Yaffe Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. *Journal of the American Medical Association*. 2005;293(5):596-608. doi:10.1001/jama.293.5.596
- 825.** Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, et al. The American psychiatric association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *American Journal of* 2016;173(5):543-546. doi:10.1176/appi.ajp.2015.173501
- 826.** Borson S, Raskind MA. Clinical features and pharmacologic treatment of behavioral symptoms of Alzheimer's *Neurology*. 1997;48(5 SUPPL. 6). doi:10.1212/wnl.48.5\_suppl\_6.17s
- 827.** Lauque S, Arnaud-Battandier F, Gillette S, et al. Improvement of weight and fat-free mass with oral nutritional supplementation in patients with Alzheimer's disease at risk of malnutrition: A prospective randomized *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(10):1702-1707. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52464.x
- 828.** Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S. Exercise programs for people with *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(4). doi:10.1002/14651858. CD006489.pub4
- 829.** Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's *Alzheimer's and Dementia*. 2015;11(6):710-717. doi:10.1016/j.jalz.2014.10.008
- 830.** Skrobot OA, Black SE, Chen C, et Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's and Dementia*. 2018;14(3):280-292. doi:10.1016/j.jalz.2017.09.007
- 831.** Iadecola C, Dering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(25):3326-3344. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.034
- 832.** Pendlebury ST, Rothwell PM. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *The Lancet* 2019;18(3):248-258. doi:10.1016/S1474-4422(18)30442-3
- 833.** Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis of community-based cohort *British Journal of Psychiatry*. 2013;202(5):329-335. doi:10.1192/bjp.bp.112.118307
- 834.** Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older *Neurology*. 2007;69(24):2197-2204. doi:10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24
- 835.** Valcour V, Rubin LH, Tien P, et Human immunodeficiency virus (HIV) modulates the associations between insulin resistance and cognition in the current combination antiretroviral therapy (cART) era: a study of the Women's Interagency HIV Study (WIHS). *Journal of NeuroVirology*. 2015;21(4):415-421. doi:10.1007/s13365-015-0330-6
- 836.** Sanford Ryan, Strain Jeremy, Dadar Mahsa, et al. Association of cerebral small vessel disease with the brain in HIV individuals CROI Conference. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) . Published 2019. Accessed June 24, 2020. <https://croiconference.org/abstract/association-cerebral-small-vessel-disease-brain-hiv-individuals/>
- 837.** Chow FC, Makanjuola A, Wu K, et Physical Activity Is Associated With Lower Odds of Cognitive

- 838.** Sattler FR, He J, Letendre S, et al. Abdominal obesity contributes to neurocognitive impairment in HIV-infected patients with increased inflammation and immune activation. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2015;68(3):281-288. doi:10.1097/QAI.0000000000000458
- 839.** Rubin LH, Gustafson D, Hawkins KL, et al. Midlife adiposity predicts cognitive decline in the prospective Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*. 2019;93(3):E261-E271. doi:10.1212/00000000000007779
- 840.** Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*. 2004;62(6):912-919. doi:10.1212/01.WNL.0000115108.65264.4B
- 841.** Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral Blood Flow in Dementia. *Archives of Neurology*. 1975;32(9):632-637. doi:10.1001/archneur.1975.00490510088009
- 842.** Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*. 2013;12(8):822-838. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
- 843.** Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-2713. doi:10.1161/STR.0b013e3182299496
- 844.** Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) *Lancet*. 1998;352(9137):1347- 1351. doi:10.1016/S0140-6736(98)03086-4
- 845.** Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. In: *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019;321(11):1553-1561. doi:10.1001/jama.2018.21442
- 846.** Dichgans M, Zietemann Prevention of vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2012;43(11):3137- 3146. doi:10.1161/STROKEAHA.112.651778
- 847.** Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, et al. Defining Optimal Brain Health in Adults: A Presidential Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(10):e284-e303. doi:10.1161/STR.0000000000000148
- 848.** Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. 2002;360(9326):7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3
- 849.** Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled *Lancet*. 2002;360(9346):1623-1630.
- 850.** McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy pathology. *Neurology*. 2017;89(1):88-100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058
- 851.** Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: Diagnosis, biomarkers, and The *Lancet Neurology*. 2012;11(8):697- 707. doi:10.1016/S1474-4422(12)70152-7
- 852.** Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, et al. Frontotemporal lobar degeneration: Demographic characteristics of 353 *Archives of Neurology*. 2005;62(6):925-930. doi:10.1001/archneur.62.6.925
- 853.** Miners A, Phillips A, Kreif N, et al. Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: A cross-sectional comparison with the general population. *The Lancet* 2014;1(1):e32-e40. doi:10.1016/S2352-3018(14)70018-9
- 854.** O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, Myers L, Kissinger P. Patterns and Correlates of Discontinuation of the Initial HAART Regimen in an Urban Outpatient Cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency* 2003;34(4):407-414. doi:10.1097/00126334-200312010-00008
- 855.** Dalakas Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. In: *Journal of the Peripheral Nervous System*. Vol 6. *J Peripher Nerv Syst*; 2001:14-20. doi:10.1046/j.1529-8027.2001.006001014.x
- 856.** McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurology*. 2005;4(9):543-555. doi:10.1016/S1474-4422(05)70165-4
- 857.** Wulff EA, Wang AK, Simpson HIV-associated peripheral neuropathy: Epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs*. 2000;59(6):1251-1260. doi:10.2165/00003495-200059060-00005
- 858.** Meeker R, Robertson K, Power C. Neurotoxic Consequences of Antiretroviral Therapies. In: ; 2014:1-7. doi:10.1007/978-1-4614-9610-6\_223-1
- 859.** Dragovic G, Jevtovic D. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor usage and the incidence of peripheral neuropathy in HIV/AIDS *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. 2003;14(5):281- 284. doi:10.1177/095632020301400507
- 860.** Zheng X, Ouyang H, Liu S, Mata M, Fink DJ, Hao TNF $\alpha$  is involved in neuropathic pain induced by nucleoside reverse transcriptase inhibitor in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011;25(8):1668- 1676. doi:10.1016/j.bbi.2011.06.010
- 861.** van Dyke RB, Wang L, Williams Toxicities Associated with Dual Nucleoside Reverse# Transcriptase Inhibitor Regimens in HIV#Infected Children. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008;198(11):1599-1608. doi:10.1086/593022
- 862.** Simpson DM, Kitch D, Evans SR, et al. HIV neuropathy natural history cohort study: Assessment measures and risk factors. *Neurology*. 2006;66(11):1679-1687. doi:10.1212/01.wnl.0000218303.48113.5d

- 863.** Keswani SC, Pardo CA, Cherry CL, Hoke A, McArthur HIV-associated sensory neuropathies. *AIDS*. 2002;16(16):2105-2117. doi:10.1097/00002030-200211080-00002
- 864.** Venhoff N, Lebrecht D, Deveaud C, et al. Oral uridine supplementation antagonizes the peripheral neuropathy and encephalopathy induced by antiretroviral nucleoside analogues. *AIDS*. 2010;24(3):345-352. doi:10.1097/QAD.0b013e328335cdea
- 865.** Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with U.S. Department of Health and Human Services. Published 2019. Accessed June 24, 2020. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0>
- 866.** Pillay P, Wadley AL, Cherry CL, Karstaedt AS, Kamerman PR. Clinical diagnosis of sensory neuropathy in HIV patients treated with Tenofovir: A 6-month follow-up study. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2019;24(4):304-313. doi:10.1111/jns.12349
- 867.** Villelabeitia Jaureguizar K, Rivas González P, Ibarra Luzar JI, et al. Neuropatía clínica y subclínica de pacientes con virus de inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral. *Revista de Neurología*. 2006;42(09):513. doi:10.33588/rn.4209.2005328
- 868.** Simpson DM, McArthur JC, Olney R, et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: A placebo-controlled *Neurology*. 2003;60(9):1508-1514. doi:10.1212/01.WNL.0000063304.88470.D9
- 869.** Valcour V, Yeh TM, Bartt R, et Acetyl-L-carnitine and nucleoside reverse transcriptase inhibitor- associated neuropathy in HIV infection. *HIV Medicine*. 2009;10(2):103-110. doi:10.1111/j.1468-1293.2008.00658.x
- 870.** High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, et HIV and aging: State of knowledge and areas of critical need for research. a report to the NIH office of AIDS research by the HIV and aging working group. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012;60(SUPPL.1). doi:10.1097/QAI.0b013e31825a3668
- 871.** Pathai S, Lawn SD, Gilbert CE, et Accelerated biological ageing in HIV-infected individuals in South Africa: A case-control study. *AIDS*. 2013;27(15):2375-2384. doi:10.1097/QAD.0b013e328363bf7f
- 872.** Leeansyah E, Cameron PU, Solomon A, et al. Inhibition of Telomerase Activity by Human Immunodeficiency Virus (HIV) Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors: A Potential Factor Contributing to HIV-Associated Accelerated Aging. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013;207(7):1157-1165. doi:10.1093/infdis/jit006
- 873.** Zhang Y, Song F, Gao Z, et al. Long-term exposure of mice to nucleoside analogues disrupts mitochondrial DNA maintenance in cortical neurons. *PLoS ONE*. 2014;9(1). doi:10.1371/journal.0085637
- 874.** White Mitochondrial toxicity and HIV therapy. *Sexually Transmitted Infections*. 2001;77(3):158-173. doi:10.1136/sti.77.3.158
- 875.** Mehta A, Prabhakar M, Kumar P, Deshmukh R, Sharma Excitotoxicity: Bridge to various
- 876.** Vázquez-Santiago FJ, Noel RJ, Porter JT, Rivera-Amill Glutamate metabolism and HIV- associated neurocognitive disorders. *Journal of NeuroVirology*. 2014;20(4):315-331. doi:10.1007/s13365-014-0258-2
- 877.** Tovar-y-Romo LB, Bumpus NN, Pomerantz D, et al. Dendritic spine injury induced by the 8-hydroxy metabolite of Efavirenz. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2012;343(3):696-703. doi:10.1124/jpet.112.195701
- 878.** Streck EL, Scaini G, Rezin GT, Moreira J, Fochesato CM, Romão Effects of the HIV treatment drugs nevirapine and Efavirenz on brain creatine kinase activity. *Metabolic Brain Disease*. 2008;23(4):485-492. doi:10.1007/s11011-008-9109-2
- 879.** Akay C, Cooper M, Odeleye A, et al. Antiretroviral drugs induce oxidative stress and neuronal damage in the central nervous system. *Journal of NeuroVirology*. 2014;20(1):39-53. doi:10.1007/s13365-013-0227-1
- 880.** Giunta B, Ehrhart J, Obregon DF, et Antiretroviral medications disrupt microglial phagocytosis of
- 881.** Hung KM, Chen PC, Hsieh HC, Calkins MJ. Mitochondrial defects arise from nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in neurons: Potential contribution to HIV-associated neurocognitive *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2017;1863(2):406-413. doi:10.1016/j.bbdis.2016.11.017
- 882.** Finsterer J. Cognitive dysfunction in mitochondrial disorders. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012;126(1):1-11. doi:10.1111/j.1600-0404.2012.01649.x
- 883.** Sanchez AB, Kaul M. Neuronal stress and injury caused by HIV-1, cART and drug abuse: Converging contributions to *Brain Sciences*. 2017;7(3). doi:10.3390/brainsci7030025
- 884.** Gray J, Young B. Acute onset insomnia associated with the initiation of Raltegravir: A report of two cases and literature review. *AIDS Patient Care and STDs*. 2009;23(9):689-690. doi:10.1089/2009.0012
- 885.** Brown LAM, Jin J, Ferrell D, et al. Efavirenz promotes  $\beta$ -secretase expression and increased A $\beta$ 1-40,42 via oxidative stress and reduced microglial phagocytosis: Implications for HIV Associated Neurocognitive Disorders (HAND). *PLoS* 2014;9(4). doi:10.1371/journal.pone.0095500
- 886.** Decloedt EH, Maartens G. Neuronal toxicity of Efavirenz: A systematic review. *Expert Opinion on Drug* 2013;12(6):841-846. doi:10.1517/14740338.2013.823396
- 887.** Purnell PR, Fox Efavirenz induces neuronal autophagy and mitochondrial alterations. *Journal*
- 888.** Blas-García A, Polo M, Alegre F, et Lack of mitochondrial toxicity of Darunavir, Raltegravir
- 889.** Bertrand L, Toborek M. Dysregulation of endoplasmic reticulum stress and autophagic responses by the antiretroviral drug Efavirenz. *Molecular Pharmacology*. 2015;88(2):304-315. doi:10.1124/115.098590

- 890.** Apostolova N, Funes HA, Blas-Garcia A, Galindo MJ, Alvarez A, Esplugues J. Efavirenz and the CNS: what we already know and questions that need to be answered. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(10):2693-2708. doi:10.1093/jac/dkv183
- 891.** Ciccarelli N, Fabbiani M, di Giambenedetto S, et al. Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected. *Neurology*. 2011;76(16):1403-1409. doi:10.1212/WNL.0b013e31821670fb
- 892.** Stern AL, Lee RN, Panvelker N, et al. Differential Effects of Antiretroviral Drugs on Neurons In Vitro: Roles for Oxidative Stress and Integrated Stress Response. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2018;13(1):64-76. doi:10.1007/s11481-017-9761-6
- 893.** Vivithanaporn P, Asahchop EL, Acharjee S, Baker GB, Power C. HIV protease inhibitors disrupt astrocytic glutamate transporter function and neurobehavioral AIDS. 2016;30(4):543- 552. doi:10.1097/QAD.0000000000000955
- 894.** Latronico T, Pati I, Ciavarella R, et al. In vitro effect of antiretroviral drugs on cultured primary astrocytes: analysis of neurotoxicity and matrix metalloproteinase. *Journal of Neurochemistry*. 2018;144(3):271-284. doi:10.1111/jnc.14269
- 895.** Hinckley Sandy, Sherman Sean, Best Brookie M., et al. Neurotoxicity Screening of Antiretroviral Drugs With Human iPSC-Derived Neurons - CROI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) . Published 2016. Accessed June 24, 2020. <https://www.croiconference.org/abstract/neurotoxicity-screening-antiretroviral-drugs-human-ipsc-derived-neurons/>
- 896.** Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with Dolutegravir treatment from the time of New England Journal of Medicine. 2018;379(10):979-981. doi:10.1056/NEJMc1807653
- 897.** Elzi L, Erb S, Furrer H, et al. Adverse events of Raltegravir and Dolutegravir. *AIDS*. 2017;31(13):1853- 1858. doi:10.1097/QAD.0000000000001590
- 898.** Harris M, Larsen G, Montaner. Exacerbation of depression associated with starting Raltegravir: A report of four cases. *AIDS*. 2008;22(14):1890-1892. doi:10.1097/QAD.0b013e32830e0169
- 899.** Daar ES, DeJesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose Bictegravir, emtricitabine, and Tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet HIV*. 2018;5(7):e347-e356. doi:10.1016/S2352-3018(18)30091-2
- 900.** Capetti AF, di Giambenedetto S, Latini A, et al. Morning dosing for Dolutegravir-related insomnia and sleep. *HIV Medicine*. 2018;19(5):e62-e63. doi:10.1111/hiv.12540
- 901.** Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to Dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Medicine*. 2017;18(1):56-63. doi:10.1111/hiv.12468
- 902.** Martin-Blondel G, Brassat D, Bauer J, Lassmann H, Liblau. CCR5 blockade for neuroinflammatory diseases-beyond control of HIV. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(2): 95-105. doi:10.1038/nrneurol.2015.248
- 903.** Jarrin I, Suarez-Garcia I, Moreno C, et al. Durability of first-line antiretroviral regimens in the era of integrase inhibitors: A cohort of HIV-positive individuals in Spain, 2014-2015. *Antiviral* 2019;24(3):167-175. doi:10.3851/IMP3297
- 904.** Cuzin L, Pugliese P, Katlama C, et al. Integrase strand transfer inhibitors and neuropsychiatric adverse events in a large prospective. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(3):754-760. doi:10.1093/jac/dky497
- 905.** Nasreddine R, Florence E, Vandercam B, et al. Effectiveness of Dolutegravir-based antiretroviral therapy in a real-world setting in a Belgian cohort of 4101 HIV/AIDS (London, England). 2020;34(8):1151-1159. doi:10.1097/QAD.0000000000002533
- 906.** Rowlands. Multi-centre open-label study of switching from Atripla to Eviplera for CNS toxicity. Third Joint of the conference of the British HIV Association. Published 2014. Accessed June 24, 2020. <https://www.bhiva.org/file/KOJYgWSNvPpMj/JaneRowlands.pdf>
- 907.** Fabbiani M, Mondini A, Colafigli M, et al. Safety and efficacy of treatment switch to Raltegravir plus Tenofovir/emtricitabine or Abacavir/lamivudine in patients with optimal virological control: 48-week results from a randomized pilot study (Raltegravir Switch for Toxicity or Adverse Events, RASTA Study). *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2014;46(1):34-45. doi:10.3109/00365548.2013.840920
- 908.** Bracchi M, Pagani N, Clarke. Multicentre open-label pilot study of switching from Efavirenz to Dolutegravir for central nervous system (CNS) toxicity. *Journal of International AIDS Society*. 2016;19(8S7).
- 909.** Perez-Valero I, Cabello A, Ryan P. Reversibility of Dolutegravir/lamivudine/Abacavir FDC neuropsychiatric toxicity after 24 weeks of switching to Elvitegravir/Cobicistat/ emtricitabine/Tenofovir-alafenamide. *The DREAM Clinical Trial (GeSIDA 9016)*. *HIV* 2019;20(S9):90-91.
- 910.** Vera JH, Bracchi M, Alagaratnam J, et al. Improved central nervous system symptoms in people with HIV without objective neuropsychiatric complaints switching from Efavirenz to rilpivirine containing. *Brain Sciences*. 2019;9(8). doi:10.3390/brainsci9080195
- 911.** Pozniak A, Flamm J, Antinori A, et al. Switching to the single-tablet regimen of Elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and Tenofovir DF from non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plus coformulated emtricitabine and Tenofovir DF regimens: Week 96 results of STRATEGY-NNRTI. *HIV Clinical* 2017;18(4):141-148. doi:10.1080/15284336.2017.1338844
- 912.** Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir, and Patient. 2018;11(5):561-573. doi:10.1007/s40271-018-0322-8



- 913.** Cevik M, Campbell R, Raha D, O'Shea Discontinuation of Dolutegravir (DTG) containing therapy and adverse events in a Scottish cohort. *HIV Medicine*. Published online April 17, 2018.
- 914.** Cantú Guzmán R, Álvarez Bermúdez J, Torres López E, Martínez Sulvarán O. Impacto psicosocial asociado al diagnóstico de infección por VIH/SIDA: apartados cualitativos de medición. *Revista Electrónica Medicina, Salud y Published online* 2012.
- 915.** Flowers P, Davis MM, Larkin M, Church S, Marriott C. Understanding the impact of HIV diagnosis amongst gay men in Scotland: An interpretative phenomenological *Psychology & Health*. 2011;26(10):1378-1391. doi:10.1080/08870446.2010.551213
- 916.** Zeligman M, Wood AW. Conceptualizing an HIV Diagnosis Through a Model of Grief and *Adultspan Journal*. 2017;16(1):18-30. doi:10.1002/adsp.12031
- 917.** Richard Lazarus MVMSF. *Estrés y Procesos Cognitivos*. (Martínez Roca, ed.); 1986.
- 918.** Milena Gaviria A, Quiceno JM, Vinaccia S, Martínez LA, Otalvaro Estrategias de afrontamiento y ansiedad-depresión en pacientes diagnosticados con VIH/SIDA. *Terapia Psicológica*. 2009;27(1):5-13. doi:10.4067/s0718-48082009000100001
- 919.** Carrobbles JA, Remor E, Rodríguez-Alzamora Afrontamiento, apoyo social percibido y distrés emocional en pacientes con infección por VIH. [Relationship of coping and perceived social support to emotional distress in people living with HIV.]. *Psicothema*. 2003;15(3):420-426.
- 920.** Chida Y, Vedhara Adverse psychosocial factors predict poorer prognosis in HIV disease: A meta-analytic review of prospective investigations. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2009;23(4):434-445. doi:10.1016/j.bbi.2009.01.013
- 921.** Ironson GH, O'Cleirigh C, Weiss A, Schneiderman N, Costa PT. Personality and HIV Disease Progression: Role of NEO-PI-R Openness, Extraversion, and Profiles of Psychosomatic Medicine. 2008;70(2):245-253. doi:10.1097/PSY.0b013e31816422fc
- 922.** Lee RS, Kochman A, Sikkema Internalized Stigma Among People Living with HIV-AIDS. *AIDS*
- 923.** Guevara-Sotelo Y, Hoyos-Hernández Vivir con VIH: experiencias de estigma sentido en
- 924.** Chan RCH, Mak WWS. Cognitive, Regulatory, and Interpersonal Mechanisms of HIV Stigma on the Mental and Social Health of Men Who Have Sex With Men Living With HIV. *American Journal of Men's* 2019;13(5):155798831987377. doi:10.1177/1557988319873778
- 925.** Travaglini LE, Himelhoch SS, Fang LJ. HIV Stigma and Its Relation to Mental, Physical and Social Health Among Black Women Living with HIV/AIDS. *AIDS and Behavior*. 2018;22(12):3783-3794. doi:10.1007/s10461-018-2037-1
- 926.** Atkinson JS, Nilsson Schönnesson L, Williams ML, Timpson Associations among correlates of schedule adherence to antiretroviral therapy (ART): A path analysis of a sample of crack cocaine using sexually active African-Americans with HIV infection. *AIDS Care*. 2008;20(2):253-262. doi:10.1080/09540120701506788
- 927.** Johnson CJ, Heckman TG, Hansen NB, Kochman A, Sikkema KJ. Adherence to antiretroviral medication in older adults living with HIV/AIDS: a comparison of alternative models. *AIDS Care*. 2009;21(5):541-551. doi:10.1080/09540120802385611
- 928.** Santoro Pablo CF. Tipos de problemas de adherencia entre las personas con VIH y tendencias emergentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR). *Revista Multidisciplinaria del* 2013;1(1):41-58.
- 929.** Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Atención Primaria*. 2009;41(6):342-348. doi:10.1016/j. 2008.09.031
- 930.** Owe-Larsson M, Säll L, Salamon E, Allgulander HIV infection and psychiatric illness. *African*
- 931.** Dyer JG and Reducing HIV risk among people with serious mental illness. *J*
- 932.** Parhami I, Fong TW, Siani A, Carlotti C, Khanlou H. Documentation of Psychiatric Disorders and Related Factors in a Large Sample Population of HIV-Positive Patients in California. *AIDS and* 2013;17(8):2792-2801. doi:10.1007/s10461-012-0386-8
- 933.** Bing EG, Burnam MA, Longshore D, et al. Psychiatric Disorders and Drug Use Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(8):721. doi:10.1001/archpsyc.58.8.721
- 934.** Lopes M, Olfson M, Rabkin J, et Gender, HIV Status, and Psychiatric Disorders. *The Journal of*
- 935.** Brandt The mental health of people living with HIV/AIDS in Africa: A systematic review. *African*
- 936.** Burnam MA, Bing EG, Morton SC, et Use of mental health and substance abuse treatment services among adults with HIV in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(8):729-736. doi:10.1001/archpsyc.58.8.729
- 937.** Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(6):617. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617
- 938.** Schadé A, van Grootheest G, Smit JH. HIV-infected mental health patients: Characteristics and comparison with HIV-infected patients from the general population and non-infected mental health *BMC Psychiatry*. 2013;13. doi:10.1186/1471-244X-13-35
- 939.** Gallego L, Barreiro P, Lopez-Ibor Diagnosis and Clinical Features of Major Neuropsychiatric
- 940.** Pence BW, O'Donnell JK, Gaynes Falling through the cracks. *AIDS*. 2012;26(5):656-658.



- 941.** Beer L, Tie Y, Padilla M, Shouse Generalized anxiety disorder symptoms among persons with diagnosed HIV in the United States. *AIDS*. 2019;33(11):1781-1787. doi:10.1097/ QAD.0000000000002286
- 942.** Rane MS, Hong T, Govere S, et al. Depression and Anxiety as Risk Factors for Delayed Care- Seeking Behavior in Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals in South Africa. *Clinical Infectious* 2018;67(9):1411-1418. doi:10.1093/cid/ciy309
- 943.** Glynn TR, Safren SA, Carrico AW, et al. High Levels of Syndemics and Their Association with Adherence, Viral Non-suppression, and Biobehavioral Transmission Risk in Miami, a S. City with an HIV/AIDS Epidemic. *AIDS and Behavior*. 2019;23(11):2956-2965. doi:10.1007/s10461-019- 02619-0
- 944.** Been SK, Schadé A, Bassant N, Kastelijns M, Pogány K, Verbon A. Anxiety, depression and treatment adherence among HIV-infected *AIDS Care*. 2019;31(8):979-987. doi:10.1080/ 09540121.2019.1601676
- 945.** Zigmond AS, Snaith The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica*
- 946.** Ferrando L, Bobes J Gibert M, Soto M, Soto M.I.N.I. Mini International Neuropsychiatric
- 947.** Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2005;19(6):567-596. doi:10.1177/0269881105059253
- 948.** Rabkin HIV and depression: 2008 review and update. *Current HIV/AIDS Reports*. 2008;5(4):163-
- 949.** doi:10.1007/s11904-008-0025-1
- 950.** Leserman HIV disease progression: depression, stress, and possible mechanisms. *Biological*
- 951.** Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et Association Between Efavirenz as Initial Therapy for HIV- 1 Infection and Increased Risk for Suicidal Ideation or Attempted or Completed Suicide. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(1):1. doi:10.7326/M14-0293
- 952.** Slot M, Sodemann M, Gabel C, Holmskov J, Laursen T, Rodkjaer Factors associated with risk of depression and relevant predictors of screening for depression in clinical practice: a cross- sectional study among HIV-infected individuals in Denmark. *HIV Medicine*. 2015;16(7):393-402. doi:10.1111/hiv.12223
- 953.** Robertson K, Bayon C, Molina J-M, et al. Screening for neurocognitive impairment, depression, and anxiety in HIV- infected patients in Western Europe and *AIDS Care*. 2014;26(12):1555- 1561. doi:10.1080/09540121.2014.936813
- 954.** Morrison MF, Petitto JM, Have T ten, et al. Depressive and Anxiety Disorders in Women With HIV
- 955.** Rao D, Feldman BJ, Fredericksen RJ, et al. A Structural Equation Model of HIV-Related Stigma, Depressive Symptoms, and Medication Adherence. *AIDS and Behavior*. 2012;16(3):711-716. doi:10.1007/s10461-011-9915-0
- 956.** Ciesla JA, Roberts JE. Meta-Analysis of the Relationship Between HIV Infection and Risk for Depressive Disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(5):725-730. doi:10.1176/appi. 158.5.725
- 957.** Tegger MK, Crane HM, Tapia KA, Uldall KK, Holte SE, Kitahata MM. The Effect of Mental Illness, Substance Use, and Treatment for Depression on the Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy among HIV-Infected Individuals. *AIDS Patient Care and STDs*. 2008;22(3):233-243. doi:10.1089/apc.2007.0092
- 958.** Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren Depression and HIV/AIDS Treatment Nonadherence: A Review and Meta-analysis. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;58(2):181-187. doi:10.1097/ QAI.0B013E31822D490A
- 959.** Springer SA, Dushaj A, Azar MM. The Impact of DSM-IV Mental Disorders on Adherence to Combination Antiretroviral Therapy Among Adult Persons Living with HIV/AIDS: A Systematic *AIDS and Behavior*. 2012;16(8):2119-2143. doi:10.1007/ s10461-012-0212-3
- 960.** Sherr L, Clucas C, Harding R, Sibley E, Catalan J. HIV and Depression – a systematic review of *Psychology, Health & Medicine*. 2011;16(5):493-527. doi:10.1080/13548506.2011.5 79990
- 961.** Leserman Role of Depression, Stress, and Trauma in HIV Disease Progression. *Psychosomatic*
- 962.** SoArmah K, Gupta S, Kundu S, et Depression and all#cause mortality risk in HIV#infected and HIV#uninfected US veterans: a cohort study. *HIV Medicine*. 2019;20(5):317-329. doi:10.1111/ hiv.12726
- 963.** European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 10.0 — EACS. Published November Accessed June 25, 2020. [https://www.eacsociety.org/files/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf).
- 964.** Treisman GJ, Soudry O. Neuropsychiatric Effects of HIV Antiviral Medications. *Drug Safety*. 2016;39(10):945-957. doi:10.1007/s40264-016-0440-y
- 965.** Aragonès E, Roca M, Mora F. Abordaje Compartido de La Depresión: Consenso Multidisciplinar ; 2018. Accessed June 25, 2020. Ebook disponible en: [www.semfyec.es/wp-content/ uploads/2018/05/ Consenso\\_depresion.pdf](http://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2018/05/ Consenso_depresion.pdf).
- 966.** Laperriere A, Ironson GH, Antoni MH, et al. Decreased Depression Up to One Year Following CBSP+ Intervention in Depressed Women with AIDS: The Smart/EST Women's Project. *Journal of Health* 2005;10(2):223-231. doi:10.1177/1359105305049772
- 967.** Carrico AW, Antoni MH, Durán RE, et Reductions in depressed mood and denial coping during

- 968.** Paulus DJ, Brandt CP, Lemaire C, Zvolensky MJ. Trajectory of change in anxiety sensitivity in relation to anxiety, depression, and quality of life among persons living with HIV/AIDS following transdiagnostic cognitive-behavioral therapy. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2020;49(2):149-163. doi:10.1080/16506073.2019.1621929
- 969.** Freudenreich O, Goforth HW, Cozza KL, et al. Psychiatric treatment of persons with HIV/AIDS: An HIV-psychiatry consensus survey of current practices. *Psychosomatics*. 2010;51(6):480-488. doi:10.1176/appi.psy.51.6.480
- 970.** Ferrando SJ, Freyberg. Treatment of depression in HIV positive individuals: A critical review.
- 971.** Chandra PS, Desai G, Ranjan. *HIV & Psychiatric Disorders*. Vol 121.; 2005.
- 972.** de Sousa Gurgel W, da Silva Carneiro AH, Barreto Rebouças D, Negreiros de Matos KJ, do Menino Jesus Silva Leitão T, de Matos e Souza FG. Prevalence of bipolar disorder in a HIV- infected outpatient AIDS Care. 2013;25(12):1499-1503. doi:10.1080/09540121.2013.779625
- 973.** Kiebertz K, Zettelmaier AE, Ketonen L, Tuite M, Caine. Manic syndrome in AIDS. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(8):1349-1354. doi:10.1176/ajp.2006.163.8.1349
- 974.** Ellen SR, Judd FK, Mijch AM, Cockram. Secondary Mania in Patients with HIV Infection. *Australian Journal of Psychiatry*. 2006;163(8):1349-1354. doi:10.1176/ajp.2006.163.8.1349
- 975.** Nakimuli-Mpungu E, Muisi S, Mpungu SK, Katabira. Primary Mania Versus HIV-Related Secondary Mania in Uganda. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(8):1349-1354. doi:10.1176/ajp.2006.163.8.1349
- 976.** Robinson. Primary Mania Versus Secondary Mania of HIV/AIDS in Uganda. *American Journal of Psychiatry*. 2009;50(4):325-330. doi:10.1176/appi.psy.50.4.325
- 977.** Nakimuli-Mpungu E, Muisi S, Kiwuwa Mpungu S, Katabira E. Clinical Presentation of Bipolar Mania in HIV-Positive Patients in Psychosomatics. 2009;50(4):325-330. doi:10.1176/appi.psy.50.4.325
- 978.** Lyketos CG, Hanson AL, Fishman M, Rosenblatt A, McHugh PR, Treisman GJ. Manic syndrome early and late in the course of HIV. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150(2):326-327. doi:10.1176/ajp.150.2.326
- 979.** Nakimuli-Mpungu, Mutamba Brian, Nshemerirwe Slyvia, Kiwuwa Mpungu Steven, Seggane Muisi. Effect of HIV infection on time to recovery from an acute manic HIV/AIDS - Research and Palliative Care. 2010;2:185. doi:10.2147/hiv.s9978
- 980.** Soares. Recent advances in the treatment of bipolar mania, depression, mixed states, and rapid cycling. *International Clinical Psychopharmacology*. 2000;15(4):183-196. doi:10.1097/00004850-200015040-00001
- 981.** American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5*
- 982.** Stolar A. *HIV and Psychiatry, Second Edition: A Training and Resource Manual*. Cambridge University Press;
- 983.** Newton PJ, Newsholme W, Brink NS, Manji H, Williams IG, Miller RF. Acute meningoencephalitis and meningitis due to primary HIV infection. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002;325(7374):1225- https://Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446542
- 984.** Anguizola-Tamayo D, Bocos-Portillo J, Pardina-Vilella L, et al. Psychosis of dual origin in HIV infection: Viral escape syndrome and autoimmune encephalitis. *Neurology Clinical practice*. 2019;9(2):178-180. doi:10.1212/CPJ.0000000000000582
- 985.** Laher A, Ariefdien N, Etlouba. HIV prevalence among first-presentation psychotic patients. *HIV*
- 986.** de Ronchi D, Faranca I, Forti P, et al. Development of Acute Psychotic Disorders and HIV-1. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2000;30(2):173-183. doi:10.2190/PLGX-N48F-RBHJ-UF8K
- 987.** Singh AN, Gollledge H, Catalan. Treatment of HIV-related psychotic disorders with risperidone: A series of 21 cases. *Journal of Psychosomatic Research*. 1997;42(5):489-493. doi:10.1016/S0022-3999(96)00373-X
- 988.** Fernandez F, Levy JK. The use of molindone in the treatment of psychotic and delirious patients infected with the human immunodeficiency virus. *General Hospital Psychiatry*. 1993;15(1):31-35. doi:10.1016/0163-8343(93)90088-6
- 989.** Sewell DD, Jeste D, McAdams LA, et al. Neuroleptic Treatment of HIV-Associated Psychosis.
- 990.** Millon. *Classifying Personality Disorders: An Evolution-Based Alternative to an Evidence-Based*
- 991.** Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi. Depression in HIV Infected Patients: a
- 992.** Low Y, Goforth H, Preud'homme X, Edinger J, Krystal A. Insomnia in HIV-infected patients: pathophysiologic. *AIDS Reviews*. 2014;16:3-13.
- 993.** Omonuwa TS, Goforth HW, Preud'homme X, Krystal AD. The pharmacologic management of insomnia in patients with HIV. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009;5(3):251-262. https://Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19960648
- 994.** Fekete EM, Williams SL, Skinta MD. Internalised HIV-stigma, loneliness, depressive symptoms and sleep quality in people living with HIV. *Psychology & Health*. 2018;33(3):398-415. doi:10.1080/1080
- 995.** Rogers BG, Lee JS, Bainter SA, Bedoya CA, Pinkston M, Safren A. A multilevel examination of sleep, depression, and quality of life in people living with HIV/AIDS. *Journal of health psychology*. Published online March 1, 2018;1359105318765632-1359105318765632. doi:10.1177/1359105318765632
- 996.** Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2016;165(2):125. doi:10.7326/M15-2175
- 997.** Wilson S, Anderson K, Baldwin D, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An Journal of Psychopharmacology. 2019;33(8):923-947. doi:10.1177/0269881119855343

**998.** Celesia M., Sofia S. A., Rapisarda L., et al. Anxiety, depression and sleep disturbances in hiv+ patients chronically treated with an Efavirenz-based regimen. *Infectious Diseases & Tropical Medicine* . 2017;3(2):e394.

## 8. ANEXO I: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS).

Este cuestionario<sup>32</sup> se ha construido para ayudar a quien le trate a saber cómo se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajusta a cómo se sintió usted durante la semana pasada. No piense mucho las respuestas. Lo más seguro es que, si contesta de prisa, sus respuestas podrán reflejar mejor cómo se encontraba usted durante la semana pasada. (Mire la página siguiente para realizar el cuestionario).

### Interpretación

La escala está formada por catorce ítems, siete de los cuales miden la ansiedad y los otros siete la depresión (los ítems que miden la depresión están marcados con un asterisco). Cada ítem puntúa de 0 a 3 (de menos a más patología). Las respuestas de las preguntas 1, 3, 5, 6, 8, 10, 11, y 13 se puntúan de la siguiente forma: 3 puntos la primera respuesta, 2 puntos la segunda, 1 punto la tercera y 0 puntos la cuarta. Las respuestas de las preguntas 2, 4, 7, 9, 12, y 14 se puntúan de la siguiente forma: 0 puntos la primera respuesta, 1 punto la segunda, 2 puntos la tercera y 3 puntos la cuarta. Se considera que por debajo de 7 puntos no hay patología, entre 8 y 10 es dudosa, y si es mayor de 10 es indicativa de patología ansiosa o depresiva.

Ver (Tabla 1).

### Bibliografía:

1. Cantú Guzmán R, Álvarez Bermúdez J, Torres López E, Martínez Sulvarán O. Impacto psicosocial asociado al diagnóstico de infección por VIH/SIDA: apartados cualitativos de medición. *Revista Electrónica Medicina, Salud y Published online* 2012.
2. Flowers P, Davis MM, Larkin M, Church S, Marriott C. Understanding the impact of HIV diagnosis amongst gay men in Scotland: An interpretative phenomenological *Psychology & Health*. 2011;26(10):1378-1391. doi:10.1080/08870446.2010.551213
3. Zeligman M, Wood AW. Conceptualizing an HIV Diagnosis Through a Model of Grief and *Adultspan Journal*. 2017;16(1):18-30. doi:10.1002/adsp.12031
4. Richard Lazarus MVMSF. *Estrés y Procesos Cognitivos*. (Martínez Roca, ed.); 1986.
5. Milena Gaviria A, Quiceno JM, Vinaccia S, Martínez LA, Otalvaro Estrategias de afrontamiento y ansiedad-depresión en pacientes diagnosticados con VIH/SIDA. *Terapia Psicológica*. 2009;27(1):5-13. doi:10.4067/s0718-48082009000100001
6. Carrobbles JA, Remor E, Rodríguez-Alzamora Afrontamiento, apoyo social percibido y distrés emocional en pacientes con infección por VIH. [Relationship of coping and perceived social support to emotional distress in people living with HIV.]. *Psicothema*. 2003;15(3):420-426.
7. Chida Y, Vedhara Adverse psychosocial factors predict poorer prognosis in HIV disease: A meta-analytic review of prospective investigations. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2009;23(4):434-445. doi:10.1016/j.bbi.2009.01.013
8. Ironson GH, O'Leirigh C, Weiss A, Schneiderman N, Costa PT. Personality and HIV Disease Progression: Role of NEO-PI-R Openness, Extraversion, and Profiles of *Psychosomatic Medicine*. 2008;70(2):245-253. doi:10.1097/PSY.0b013e31816422fc
9. Lee RS, Kochman A, Sikkema Internalized Stigma Among People Living with HIV/AIDS. *AIDS*
10. Guevara-Sotelo Y, Hoyos-Hernández Vivir con VIH: experiencias de estigma sentido en
11. Chan RCH, Mak WWS. Cognitive, Regulatory, and Interpersonal Mechanisms of HIV Stigma on the Mental and Social Health of Men Who Have Sex With Men Living With HIV. *American Journal of Men's* 2019;13(5):155798831987377. doi:10.1177/1557988319873778
12. Travaglini LE, Himelhoch SS, Fang LJ. HIV Stigma and Its Relation to Mental, Physical and Social Health Among Black Women Living with HIV/AIDS. *AIDS and Behavior*. 2018;22(12):3783-3794. doi:10.1007/s10461-018-2037-1
13. Atkinson JS, Nilsson Schönnesson L, Williams ML, Timpson Associations among correlates of schedule adherence to antiretroviral therapy (ART): A path analysis of a sample of crack cocaine using sexually active African-Americans with HIV infection. *AIDS Care*. 2008;20(2):253-262. doi:10.1080/09540120701506788
14. Johnson CJ, Heckman TG, Hansen NB, Kochman A, Sikkema KJ. Adherence to antiretroviral medication in older adults living with HIV/AIDS: a comparison of alternative models. *AIDS Care*. 2009;21(5):541-551. doi:10.1080/09540120802385611

15. Santoro Pablo CF. Tipos de problemas de adherencia entre las personas con VIH y tendencias emergentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR). *Revista Multidisciplinar* del 2013;1(1):41-58.
16. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Atención Primaria*. 2009;41(6):342-348. doi:10.1016/j. 2008.09.031
17. Owe-Larsson M, Säll L, Salamon E, Allgulander HIV infection and psychiatric illness. *African*
18. Dyer JG and Reducing HIV risk among people with serious mental illness. *J*
19. Parhami I, Fong TW, Siani A, Carlotti C, Khanlou H. Documentation of Psychiatric Disorders and Related Factors in a Large Sample Population of HIV-Positive Patients in California. *AIDS* and 2013;17(8):2792-2801. doi:10.1007/s10461-012-0386-8
20. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, et al. Psychiatric Disorders and Drug Use Among Human Immunodeficiency Virus–Infected Adults in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(8):721. doi:10.1001/archpsyc.58.8.721
21. Lopes M, Olfson M, Rabkin J, et Gender, HIV Status, and Psychiatric Disorders. *The Journal of*
22. Brandt The mental health of people living with HIV/AIDS in Africa: A systematic review. *African*
23. Burnam MA, Bing EG, Morton SC, et Use of mental health and substance abuse treatment services among adults with HIV in the United States. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(8):729-736. doi:10.1001/archpsyc.58.8.729
24. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(6):617. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617
25. Schadé A, van Grootheest G, Smit JH. HIV-infected mental health patients: Characteristics and comparison with HIV-infected patients from the general population and non-infected mental health *BMC Psychiatry*. 2013;13. doi:10.1186/1471-244X-13-35
26. Gallego L, Barreiro P, Lopez-Ibor Diagnosis and Clinical Features of Major Neuropsychiatric
27. Pence BW, O'Donnell JK, Gaynes Falling through the cracks. *AIDS*. 2012;26(5):656-658.
28. Beer L, Tie Y, Padilla M, Shouse Generalized anxiety disorder symptoms among persons with diagnosed HIV in the United States. *AIDS*. 2019;33(11):1781-1787. doi:10.1097/ QAD.0000000000002286
29. Rane MS, Hong T, Govere S, et al. Depression and Anxiety as Risk Factors for Delayed Care- Seeking Behavior in Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals in South Africa. *Clinical Infectious* 2018;67(9):1411-1418. doi:10.1093/cid/ciy309
30. Glynn TR, Safren SA, Carrico AW, et al. High Levels of Syndemics and Their Association with Adherence, Viral Non-suppression, and Biobehavioral Transmission Risk in Miami, a S. City with an HIV/AIDS Epidemic. *AIDS and Behavior*. 2019;23(11):2956-2965. doi:10.1007/s10461-019- 02619-0
31. Been SK, Schadé A, Bassant N, Kastelijns M, Pogány K, Verbon A. Anxiety, depression and treatment adherence among HIV-infected *AIDS Care*. 2019;31(8):979-987. doi:10.1080/ 09540121.2019.1601676
32. Zigmond AS, Snaith The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica*



## 9. ANEXO II: ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH (PSQI)

**INSTRUCCIONES:** Las siguientes preguntas tratan sobre sus hábitos generales de sueño solamente durante el último mes (los últimos 30 días). Sus respuestas deberán ser lo más precisas posible para la mayoría de los días y noches del último mes. Por favor, conteste a todas las preguntas.

Ver (Tabla 1) y (Tabla 2).

## **10. ANEXO III-A: ESCALA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE TRASTORNOS ASOCIADOS CON EL USO DE DROGAS – (DUDIT).**

Ver (Tabla 1) y (Tabla 2).

## **11. ANEXO III-B: ESCALA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE TRASTORNOS ASOCIADOS CON EL CONSUMO DE ALCOHOL – (AUDIT)**

Ver (Tabla1).

## 12. ANEXO IV: Cuestionario sobre la salud del paciente – 9 (PHQ-9)

Ver (Tabla 1).

### Interpretación

Si hay >4 respuestas en las columnas “mas de la mitad de los días” o “casi todos los días” (incluyendo las preguntas 1 y 2) o >5 (incluyendo la pregunta 1 o la 2), considerar un trastorno depresivo mayor. Sumar las puntuaciones para valorar la severidad (<10 leve, 10- 14 moderado, 15-19 moderado-severo y >20 severo). Considerar otro trastorno depresivo cuando el número de respuestas en las columnas “más de la mitad de los días” o “casi todos los días” sea entre 2-4 (cuando una de esas respuestas corresponde a las preguntas 1 o 2).