



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA**

**RELACIÓN ENTRE EL FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO Y LA ADHERENCIA AL  
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIRUS  
DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRA EN PSICOLOGÍA**

PRESENTA:

**JACQUELINE DONATO HERNÁNDEZ**

**TUTORA PRINCIPAL:**

DRA. LUCÍA AMELIA LEDESMA TORRES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**REVISORA:**

DRA. JUDITH SALVADOR CRUZ  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**COMITÉ:**

DR. GILBERTO MANUEL GALINDO ALDANA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
DRA. CRISTINA AGUILLÓN SOLÍS  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
DR. ANTONIO GARCÍA ANACLETO  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

CDMX, SEPTIEMBRE 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Dedicatoria**

*A mis padres por el apoyo constante e incondicional en cada uno de mis pasos, todo mi amor y  
cariño para ustedes siempre.*

## Agradecimientos

A mis padres por ser el apoyo más grande en mi vida, por el esfuerzo conjunto a lo largo de todo este tiempo y por su amor infinito siempre recíproco.

A mi tutora, la Dra. Lucía Ledesma por todo el apoyo en este proyecto, por la confianza depositada en mí desde el comienzo del mismo y por las oportunidades de crecimiento que me ha brindado.

A mi revisora, la Dra. Judith Salvador por sus preciadas contribuciones en mi formación profesional durante mi trayecto en el posgrado.

A la Dra. Cristina Aguillón cuyo apoyo fue fundamental en este proyecto, valoro su infinita paciencia, disposición para compartir conocimiento y profundo amor por la ciencia que ha sido sin duda una fuente de inspiración importante en mi trayectoria profesional.

A mi comité, el Dr. Gilberto Galindo y el Dr. Antonio García por sus valiosos comentarios y observaciones que contribuyeron en el fortalecimiento de este proyecto.

A la neuropsicóloga Maricela Sandoval por su disposición y aprendizajes compartidos durante este proceso.

Un reconocimiento especial a las neuropsicólogas Cecilia Cruz y Kathy Mendoza por ser copartícipes de esta investigación, un sincero agradecimiento por las anécdotas y enseñanzas compartidas a lo largo de este camino.

A mi Máxima Casa de Estudios: la UNAM, a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado por la invaluable formación que me han proporcionado.

A mis pacientes, cuya participación y confianza son genuinamente valoradas.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CVU 1085203) por el apoyo financiero para la realización de esta investigación.

## Índice

Resumen .....	6
Introducción .....	9
Capítulo I. Enfermedad por Virus de Inmunodeficiencia Humana.....	14
1.1    Agente infeccioso: VIH.....	14
1.2    Epidemiología .....	15
1.3    Patogénesis .....	16
1.4    Fases de la infección y sintomatología asociada .....	17
1.4.1        Infección primaria .....	18
1.4.2        Infección crónica .....	18
1.4.3        SIDA.....	19
1.5    Diagnóstico.....	20
1.6    Tratamiento antirretroviral .....	21
1.6.1        Efectos de la terapia antirretroviral sobre el SNC.....	26
Capítulo 2. Funciones Ejecutivas .....	28
3.1 Definición.....	28
3.2 Correlación neuroanatómica .....	29
3.3 Principales modelos y componentes de FE.....	32
3.5 Desempeño cognitivo en pacientes con VIH .....	37
3.5.1 Funcionamiento ejecutivo en VIH .....	42
Capítulo 3. Adherencia al tratamiento.....	46
3.1    Definición de adherencia y no adherencia al tratamiento .....	46
3.2 Métodos de medición .....	47

3.3 Adherencia al tratamiento antirretroviral en VIH .....	49
3.4 Factores asociados con la adherencia al tratamiento antirretroviral .....	51
3.4.1 Factores ambientales .....	51
3.4.2 Factores relacionados con la interacción entre paciente y profesional de la salud.....	52
3.4.3 Factores relacionados con el tratamiento .....	53
3.4.4 Factores relacionados con el paciente .....	54
3.5 Aspectos neuropsicológicos de la adherencia al tratamiento en VIH .....	56
Planteamiento del problema .....	61
Pregunta de investigación.....	64
Objetivos .....	64
Método .....	66
Diseño y tipo de estudio .....	66
Variables.....	66
Instrumentos .....	67
Muestra.....	72
Escenario .....	73
Procedimiento.....	73
Análisis estadístico .....	76
Consideraciones éticas .....	77
Resultados .....	78
Discusión.....	89
Conclusiones .....	105
Referencias .....	111

## Resumen

En la actualidad, la infección causada por el VIH es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas alrededor del mundo. La adherencia estricta al tratamiento antirretroviral (TARV) es fundamental para que los pacientes seropositivos tengan una calidad de vida adecuada y eviten la progresión de la enfermedad. Las alteraciones en el funcionamiento cognitivo global y particularmente del funcionamiento ejecutivo (FE) son comunes en estos adultos VIH+ y han sido asociadas con el grado de adherencia, sin embargo, aún no están claros los dominios específicos del FE implicados en la adherencia. El objetivo de esta investigación fue examinar la correlación entre FE (flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo y control inhibitorio) y la adherencia a TARV en pacientes VIH+. Se realizó un estudio transversal con 43 pacientes VIH+ (edad M=39.7, DE=12.3; años de educación M=16.3 DE=3.4). Se excluyeron los sujetos con antecedentes psiquiátricos, neurológicos y del neurodesarrollo.

Para la evaluación se utilizó el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST), el test de Stroop, la subprueba de sucesión de números y letras del WAIS-IV y el cuestionario de adherencia al tratamiento CEAT-VIH. Los resultados mostraron que 41.8% de los participantes puntuaron con adherencia estricta, el 53.4% adecuada y el 4.6% insuficiente. Todos los participantes rindieron dentro de la normalidad en FE, no obstante, se encontró un ligero deterioro en el número de categorías completadas en el WCST.

Las correlaciones no mostraron asociaciones entre las variables, a excepción de una relación entre la dimensión de creencias del paciente y el desempeño cognitivo general. Estos resultados contrastan con hallazgos previos sobre la correlación entre el rendimiento en FE y la adherencia. Las diferencias podrían deberse a características de la muestra como una edad joven, escolaridad alta, el estado inmunológico, la duración de la enfermedad, complejidad del regimen o la heterogeneidad en las formas de medición. Son necesarias más investigaciones que se centren en

el papel de los factores neuropsicológicos en el mejoramiento de la adherencia a TARV en pacientes con VIH.

**Palabras clave:** VIH; adherencia al tratamiento; funcionamiento cognitivo; funciones ejecutivas;

### Abstract

HIV disease is currently a chronic condition that affects millions of people worldwide. Strict adherence to antiretroviral treatment (ART) is critical for HIV patients to have adequate quality of life and avoid disease progression. Impairment in global cognitive functioning, particularly in executive functioning (EF) is common in HIV+ adults and has been associated with the degree of adherence. However, the specific domains of EF involved in adherence are still unclear. The goal of this study was to examine the correlation between EF (cognitive flexibility, working memory, and inhibitory control) and adherence to ART in HIV+ patients. A cross-sectional study was conducted with 43 HIV+ patients (mean age = 39.7, SD = 12.3; mean years of education = 16.3, SD = 3.4). Subjects with psychiatric, neurological, and developmental records were excluded. Evaluation included the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop Test, Digit and Letter Sequencing subtest from the WAIS-IV, and the CEAT-HIV adherence questionnaire. It was found that 41.8% of participants scored as strictly adherent, 53.4% as adequately adherent, and 4.6% as insufficiently adherent. All participants performed within normality in EF, but a slight impairment was found in the number of completed categories in the WCST. Correlations did not show associations between variables, except for a relationship between patient beliefs dimension and global cognitive performance. These findings contrast previous findings of the correlation between EF performance and adherence. Differences might be due to sample characteristics such as young age, high education level, immunological status, disease duration, regimen complexity or heterogeneity in measurement approaches. Further research focusing on the role of neuropsychological factors in improving adherence to ART in HIV patients is needed.

**Keywords:** HIV; treatment adherence; cognitive functioning; executive functions

## Introducción

La infección causada por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es actualmente reconocida como una enfermedad crónica que impacta a más de 38 millones de individuos alrededor del mundo, incluyendo a más de 300 000 personas en México. Esta afección es considerada como un problema de salud pública debido a que la alta prevalencia representa una carga significativa en el sistema de salud, para lo cual se requiere de una respuesta integral que se enfoque no solo en prevenir la propagación sino en evitar el progreso hacia etapas más avanzadas de la enfermedad que pongan en riesgo la vida de las personas.

Uno de los mayores esfuerzos a este respecto ha sido la introducción de tratamientos antirretrovirales altamente activos o combinados (TARV), los cuales a diferencia de los primeros tratamientos, han demostrado mayor eficacia en la disminución de la replicación viral y de los efectos secundarios graves, además de brindar una mayor comodidad en relación con la administración debido a la reducción de píldoras y la frecuencia de dosis. Estas ventajas se traducen en una mejor supresión viral, en el mantenimiento del sistema inmune, una menor probabilidad de desarrollo de mutaciones virales resistentes a tratamiento y con ello un menor riesgo de progresión de la enfermedad marcada por la aparición de enfermedades e infecciones oportunistas asociadas con mortalidad. No obstante, el éxito de los regímenes de TARV depende en gran medida de la adherencia al tratamiento, es decir de la consistencia con que los pacientes tomen sus medicamentos. Esta conducta representa una vía esencial para el mantenimiento de la calidad de vida puesto que, a pesar de la presencia de la infección le brinda a las personas la oportunidad de tener una vida larga y plena, por tanto, la adherencia es de vital importancia para los pacientes con VIH.

Dado que la adherencia es particularmente importante para esta población, diversos estudios han destacado que se necesita de un compromiso riguroso con tasas de adherencia de al

menos el 90% para lograr la supresión viral efectiva. En este contexto, existe evidencia que indica que las tasas de adherencia a nivel mundial y especialmente en América Latina y México (62%, 70% y 65% respectivamente) (Costa et al., 2018; Gutiérrez-Gabriel et al., 2019; Ortega et al., 2011) se encuentran considerablemente por debajo de los niveles requeridos para que los tratamientos tengan éxito. En un esfuerzo por abordar esta problemática, se han investigado los factores que pueden estar relacionados con la falta de adherencia. Entre estos factores se incluyen aspectos ambientales como el apoyo social, el estigma al que los pacientes pueden enfrentarse y las creencias sobre la salud; factores relacionados con la interacción entre el paciente y el profesional de la salud; los relacionados directamente con el tratamiento como su complejidad, cronicidad, número de comprimidos, indicaciones especiales y posibles efectos adversos de los medicamentos; y los factores relacionados con el paciente como aspectos psicológicos y psiquiátricos, variables sociodemográficas como la edad y de manera particular el funcionamiento cognitivo.

Se tiene evidencia clara de que el VIH causa cambios en el sistema nervioso central con afectaciones estructurales y funcionales principalmente en regiones fronto estriatales. Además, se ha informado que aproximadamente 50% de la población total con VIH presenta algún grado de deterioro cognitivo (Zenebe et al., 2022). Estas afectaciones se manifiestan tanto a nivel general del funcionamiento cognitivo (Koenig et al., 2016; Lovejoy & Suhr, 2009), como de manera específica en el funcionamiento ejecutivo (Cruz et al., 2022a; Dawes et al., 2008; Hinkin et al., 1999; Maki et al., 2015; Martin et al., 1992; Ripamonti & Clerici, 2020b; Walker & Brown, 2018; Woods, Moore, et al., 2009). Debido a que las funciones ejecutivas se refieren al conjunto de habilidades que nos permiten planificar, organizar y regular la conducta para llevar a cabo objetivos, son consideradas cruciales para llevar a cabo tareas complejas. Por lo tanto, resulta

relevante explorar la relación que tienen estas habilidades con conductas relacionadas con el cuidado de la salud, como es el caso de la adherencia al tratamiento.

Aunado a ello, la adherencia al tratamiento es considerada como una conducta cognitivamente compleja debido a que requiere de la participación de una gran cantidad de procesos cognitivos superiores y en particular de una preservación de las funciones ejecutivas. Así mismo, la literatura relacionada con los aspectos cognitivos involucrados en conductas de salud en enfermedades crónicas ha puesto especial atención en habilidades específicas como la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva y el control inhibitorio pues parecen ser procesos relacionados con las dificultades funcionales que atentan contra el éxito de los tratamientos (McIntosh & Lobo, 2019). En este sentido, tomando en cuenta que las personas que viven con VIH son susceptibles de experimentar dificultades cognitivas, es verosímil que su capacidad para adherirse los fármacos antirretrovirales también se vea afectada. Por consiguiente, el interés por estudiar la relación entre la adherencia al tratamiento y el funcionamiento ejecutivo ha ido en aumento en los últimos años.

A este respecto, la investigación se ha centrado en la relación entre la adherencia y el funcionamiento ejecutivo en términos generales, a menudo empleando una única medida o puntajes de rendimiento general en el dominio ejecutivo, no obstante, son pocos los estudios que hayan analizado la relación entre dominios específicos de funcionamiento ejecutivo y el grado de adherencia mediante la utilización de pruebas neuropsicológicas válidas con normas adecuadas para la población de estudio.

Por otro lado, son limitadas las investigaciones en población mexicana con VIH que hayan determinado la relación entre el funcionamiento cognitivo tanto general como específico ejecutivo y otras variables relacionadas con la infección, como es el caso de los marcadores de progresión, esto es, el conteo de linfocitos T CD4 y el número de copias de virus en sangre.

Explorar este aspecto resulta relevante debido a que permite determinar si el nivel de inmunosupresión en las personas con VIH guarda relación con su rendimiento cognitivo, lo que podría implicar la presencia de ciertas alteraciones cognitivas en función de la etapa de la enfermedad.

Uno de los aspectos más relevantes relacionados con el estudio de la adherencia al tratamiento es el relativo a la forma de medición. En la actualidad no se ha establecido un método definitivo para su evaluación en gran parte debido a que existe discrepancia todavía con respecto al uso de medidas objetivas o subjetivas en la investigación y la práctica clínica. No obstante, por razones de accesibilidad, practicidad y facilidad de uso se ha optado por el uso de cuestionarios de autoinforme, sin embargo, la investigación en población mexicana todavía es limitada con respecto a la validez de este tipo de métodos versus el uso de otras medidas más objetivas como los marcadores de progresión de la infección. Por este motivo resulta particularmente importante conocer la relación entre el uso de cuestionarios de autoinforme para medir la adherencia al tratamiento y los niveles de linfocitos T CD4 y de carga viral.

Debido a la relevancia e implicaciones científicas y clínicas para la población mexicana con VIH se propuso en la presente investigación indagar sobre la relación entre el desempeño en funcionamiento ejecutivo específico en los procesos de flexibilidad cognitiva, control inhibitorio y memoria de trabajo y el grado de adherencia al tratamiento antirretroviral en una muestra de personas seropositivas que reciben atención en una clínica especializada. Otros objetivos buscaron aportar evidencia sobre el desempeño cognitivo y el grado de adherencia de la muestra, ofrecer información acerca de la relación entre la cognición y los marcadores de progresión en función de la etapa de la infección y contribuir en la investigación sobre métodos efectivos para evaluar la adherencia al tratamiento en personas con VIH.

El presente trabajo comprende varios capítulos que tienen como finalidad proporcionar los antecedentes y el marco teórico sobre el cual se sustenta la investigación, el primero de estos capítulos aporta información general sobre el VIH como los aspectos epidemiológicos, el inicio y desarrollo de la enfermedad, las fases de la infección, el diagnóstico y tratamiento. El segundo capítulo se centra en los aspectos teóricos de las funciones ejecutivas tales como su conceptualización, correlación con neuroanatomía estructural y funcional, los principales modelos que aportan evidencia sobre la existencia de diferentes componentes ejecutivos y se presentan los hallazgos actuales acerca del funcionamiento cognitivo, especialmente en los procesos ejecutivos en pacientes con VIH. El tercer capítulo se enfoca en la adherencia al tratamiento, se presenta la definición y los diferentes métodos de medición, se aporta evidencia sobre la adherencia al tratamiento antirretroviral en esta población, además se examinan los diferentes factores con los que se relaciona haciendo especial hincapié en los aspectos neuropsicológicos.

Los apartados posteriores contienen el planteamiento del problema de investigación, la justificación, los objetivos, la descripción de la metodología empleada que incluye las variables, instrumentos, así como los criterios de inclusión y exclusión de la muestra. También se detalla el procedimiento seguido para llevar a cabo el protocolo de investigación y se explica la forma en que se analizaron los datos. A continuación, se presentan y discuten los resultados obtenidos en comparación con lo aportado por investigaciones previas. Finalmente se proporcionan conclusiones, se mencionan las limitaciones y fortalezas del estudio y se analiza la relevancia clínica y científica de esta investigación para la población mexicana que vive con VIH.

## Capítulo I. Enfermedad por Virus de Inmunodeficiencia Humana

### 1.1 Agente infeccioso: VIH

El agente causal de la enfermedad es el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un virus perteneciente a la familia *retroviridae*, la cual se caracteriza por transcribir un genoma de ARN (ácido ribonucleico) en una doble cadena de ADN (ácido desoxirribunucleico) cuando entra en una célula, este proceso corresponde a la situación contraria o retrógrada con respecto a la síntesis que se sigue en la mayoría de las entidades biológicas. El VIH pertenece además a la subfamilia *lentivirus*, son aquellos virus que se caracterizan por tener un periodo de incubación largo, por lo que la enfermedad que producen es de progresión lenta. Se pueden distinguir actualmente dos tipos de VIH: VIH tipo 1 y VIH tipo 2, siendo el primero de ellos la causa más frecuente de SIDA en la mayoría de los países por estar más ampliamente diseminado, mientras que el segundo se encuentra principalmente en países de África y Asia, además de ser menos virulento y tener una progresión más lenta hacia formas más graves de la enfermedad.

Con respecto a su morfología, el VIH posee una estructura icosaédrica que está rodeada por una envoltura lipídica formada por dos proteínas principales de cubierta: la gp120 externa o superficial y la gp41 transmembranal, contiene además una nucleocápside, un nucleoide que contiene dos cadenas de ARN únicas asociadas con proteínas estructurales y una matriz.

El VIH se replica gracias a la acción de diversas proteínas codificadas como las enzimas transcriptasa inversa e integrasa. El primer paso en el ciclo de replicación corresponde a la unión de la gp120 vírica a la membrana de la célula blanco u hospedera que será aquella que exprese el receptor CD4, (principalmente los linfocitos T CD4 y los macrófagos, aunque el receptor también se encuentra en monocitos, células leucocitarias dendríticas, células de Langerhans y probablemente células gliales del sistema nervioso central). Por tanto, el virus infectará a las células que presenten en su superficie receptores CD4, pero también se sabe que a aquellas con

correceptores de quimiocinas CCR5 o CXCR4 que son necesarios para que el virus logre infectar (Kindt et al., 2007; Vargas, 2016). Cuando esto sucede, se inicia una cascada de cambios que finalizan con la fusión de las membranas viral y celular, lo que permite la liberación del core viral al interior del citoplasma celular.

Una vez que el virus ingresó a la célula, el genoma de RNA del virus se transcribe de manera inversa por medio de la enzima transcriptasa inversa que sintetiza una doble cadena de ADN a partir del genoma viral, posteriormente el complejo integrado por el ADN y las proteínas de matriz viajan hacia el núcleo en donde gracias a la enzima integrasa se van a integrar como provirus con el genoma de la célula hospedera. Luego de esta fase tiene lugar la liberación de partículas virales nuevas que son producidas por la célula infectada, lo cual se logra mediante la mediación de la proteasa viral que permite el proceso de maduración de viriones capaces de infectar a otras células. Cada una de las fases del ciclo de replicación es muy importante debido a que representan un blanco real o potencial para el tratamiento de la infección como se verá más adelante (Fauci & Lane, 2012).

## **1.2 Epidemiología**

Se tiene registro de que la enfermedad causada por el VIH fue descrita por primera vez en 1981 en algunas ciudades de Estados Unidos, desde entonces el número de casos de personas infectadas ha aumentado de manera considerable llegando a alcanzar proporciones epidémicas en todo el mundo. A pesar de que la mortandad en los últimos años ha disminuido gracias a las mejoras en los tratamientos, la etapa final de la enfermedad sigue siendo un hecho preocupante para los sistemas de salud debido no solo a las altas tasas de muerte, sino a los efectos que genera sobre la salud en general y los altos costes que esto representa.

De acuerdo con los últimos datos que el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA, 2022) ha dado a conocer, en 2021 38.4 millones de personas vivían con VIH en todo el mundo (95.5% adultos, 4.5% niños), de las cuales 650 000 fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA en ese mismo año. Es de gran interés además que de este número, 28.7 millones de personas tenían acceso a terapia antirretroviral para junio de 2021 lo que da cuenta sobre las dificultades que pueden tener algunos sectores para obtener un tratamiento para su enfermedad.

A nivel nacional, de acuerdo con el sistema de vigilancia epidemiológica de VIH en su último informe, para noviembre de 2022, en México el número de casos de VIH notificados fue de 347 794, para 2021, el número de defunciones fue de 4662, además según datos del Centro Nacional para la prevención y el control del VIH y el SIDA, hasta junio de 2022 se registraron 121 835 personas en tratamiento antirretroviral con estatus activo (Ceballos, 2022; SS & CENSIDA, 2022).

### **1.3 Patogénesis**

El riesgo de transmisión del VIH varía en función de la vía de transmisión, las primeras alteraciones se van a presentar cuando el paciente aún no tiene conocimiento del proceso infeccioso y pueden pasar años antes de que la infección comience a mostrar las primeras manifestaciones. Los medios más frecuentes de transmisión del virus involucran el contacto sexual a través de las mucosas genital, rectal y orofaríngea; la recepción de sangre o productos sanguíneos infectados por medio de transfusiones, trasplantes, por compartir agujas y jeringas o bien por vía parenteral; finalmente la vía vertical o directa de la madre hacia su lactante durante el parto, en el periodo perinatal o por la leche materna. De entre estos, la transmisión sexual de varones a mujeres suele ser la más común, sin embargo, el riesgo dependerá de múltiples factores

como la carga viral presente en las secreciones o fluidos, la presencia de lesiones en áreas genitales, el adelgazamiento de la capa epitelial de la mucosa, la coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual, etc. No obstante, el proceso infeccioso iniciado en las mucosas es más lento que el ocurrido al infectarse por vía intravenosa (Longo & Fauci, 2012; Vargas, 2016).

En términos generales, el VIH va a provocar una disminución en el recuento de linfocitos T CD4, cuyos niveles normales oscilan entre 500-1200 células/ml en sangre, este descenso da lugar a la inmunosupresión, la cual a su vez se relaciona con diversas anormalidades inmunológicas entre las que se encuentran una depleción masiva de linfocitos y alteración de citoquinas proinflamatorias. Esta disminución representa el factor clave en la progresión de la enfermedad hacia fases más avanzadas, aunado a factores como la carga viral (número de copias de ARN viral por ml en plasma), por lo que el tratamiento es clave para evitar este progreso.

#### **1.4 Fases de la infección y sintomatología asociada**

La enfermedad causada por el VIH se caracteriza por tener un curso clínico que da lugar a diferentes etapas con manifestaciones clínicas distintas, se divide comúnmente en tres momentos iniciando con la infección primaria o aguda, la infección crónica o asintomática y finalmente la infección avanzada o SIDA. La duración de estas etapas es variable y depende en gran medida de la eficacia del tratamiento antirretroviral, esto es, que sin un tratamiento adecuado o la ausencia de este, la historia natural de la enfermedad ocurre hacia una integración del virus con el genoma y a propiciar reservorios permanentes que van a desencadenar en la aparición de enfermedades e infecciones que finalmente causarán la muerte. A continuación se describen cada una de las etapas:

### ***1.4.1 Infección primaria***

Después de haberse infectado por el virus, una persona puede permanecer en un estado asintomático, aunque una minoría puede experimentar un cuadro agudo inicial caracterizado por una enfermedad transitoria similar a un resfriado o bien presentar manifestaciones clínicas inespecíficas o poco sintomáticas. En este sentido, la infección aguda se presenta de dos a seis semanas después de la exposición al VIH, tiempo que tarda el virus en diseminarse a otras regiones y sistemas y establecerse la infección. El cuadro clínico que se puede presentar en esta fase incluye fiebre, faringitis y linfadenopatía, otras manifestaciones pueden ser artralgias, astenia, mialgias, malestar, vómito, diarrea, pérdida de peso, exantemas y cefaleas, sin embargo, los síntomas no persisten más de cuatro semanas (Parham, 2016; Vargas, 2016)

En la fase de primoinfección la depleción de linfocitos es mucho más aguda debido a que ocurre antes de la aparición de la respuesta inmune adaptativa, además se observan altos niveles de carga viral que después se controlarán gracias a los enérgicos esfuerzos del sistema inmune produciendo anticuerpos antiVIH, sin embargo, el virus no se elimina totalmente del organismo pues aun con este frente, cuando una persona infectada comienza a exhibir concentraciones detectables de anticuerpos en suero, experimentará seroconversión y comenzará a desarrollarse una infección crónica que se mantendrá durante años hasta que se manifieste una enfermedad clínica.

### ***1.4.2 Infección crónica***

Durante esta fase asintomática de infección por VIH la replicación activa del virus es progresiva y continua debido a que no se logra eliminar totalmente del cuerpo, manteniéndose de este modo hasta por 15 años antes de que se manifiesten síntomas, razón por la cual a esta fase también se le denomina a menudo como de *latencia clínica* debido a

que tarda en manifestarse, sin embargo en pacientes no tratados, el progreso de la enfermedad y la microbiología son inevitables. No obstante, incluso en pacientes en quienes se suprime la carga viral como consecuencia del tratamiento con antirretrovirales, existe una replicación viral baja pero continua sobre todo en sitios en los que por su localización los antirretrovirales tienen poco acceso como el cerebro, los cuales son considerados como santuarios de replicación no detectables ni accesibles.

El virus va a permanecer en esta fase asintomática por un periodo de tiempo variable, dependiendo de múltiples factores asociados con el huésped y el virus. La evolución de la infección se establece por la carga viral y el número de linfocitos T CD4 principalmente, el desplome por debajo de lo necesario para tener una respuesta inmunitaria eficaz contra otros agentes patógenos marca el final de la fase crónica y el inicio del SIDA

### ***1.4.3 SIDA***

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) corresponde a la fase avanzada de la enfermedad de personas no tratadas, aquellas en las que el tratamiento no se ha controlado de forma adecuada o bien, como se verá más adelante, no se han logrado adherir adecuadamente a él. Se caracteriza por un descenso por debajo de un nivel crítico de linfocitos T CD4 (<200/ml), este criterio es esencial para la definición de un caso de SIDA y por tanto se considera la piedra angular del diagnóstico debido a que vuelve a las personas muy vulnerables a desarrollar enfermedades, infecciones oportunistas e incluso neoplasias, esto sucede porque al final el número de linfocitos T CD4 se reduce tanto que las respuestas inmunitarias a todos los agentes patógenos extraños se ven comprometidas y por tanto las personas se vuelven en extremo susceptibles a tener otras infecciones. Las infecciones que afectan más frecuentemente a los pacientes se deben a agentes que ya estaban presentes en el sistema pero que se mantenían bajo control. Dentro de los cuadros clínicos e infecciones que

se asocian se encuentran diversos tipos de candidiasis, cáncer invasivo de cuello uterino, criptococosis, encefalopatía asociada con el VIH, linfoma del SNC primario, leucoencefalopatía multifocal progresiva, toxoplasmosis cerebral, neumonías, sarcoma de Kaposi, entre otras.

Los pacientes pueden tener signos y síntomas generales o pueden sufrir una enfermedad oportunista repentina sin ningún síntoma anterior, aunque esto último es de presentación rara. Se considera que los efectos de estos trastornos concomitantes son los que finalmente causarán la muerte, así mismo se ha observado que la mayoría de los individuos infectados por VIH avanzan a SIDA en ausencia de intervención médica eficaz y por tanto tienen una mayor probabilidad de fallecer.

### **1.5 Diagnóstico**

El diagnóstico oportuno es un factor clave para el adecuado inicio de tratamientos que busquen disminuir la replicación viral, por tanto, el objetivo es confirmar la infección lo más tempranamente posible y con la mayor seguridad para disminuir el tiempo de ventana diagnóstica, término utilizado para denominar al tiempo transcurrido entre la infección y la aparición de marcadores biológicos que confirmen el proceso. El diagnóstico no es un proceso estático, las pruebas desde su inicio han evolucionado con el fin de lograr la mayor sensibilidad, para ello el desarrollo tecnológico y los avances en el estudio del agente infeccioso han contribuido sustancialmente. En términos generales se basa en la demostración de los anticuerpos antiVIH, en la detección directa del VIH o de alguno de sus componentes o en ambos. La detección de nuevas personas infectadas usualmente se realiza utilizando pruebas rápidas de anticuerpos antiVIH que después son confirmados a través de la detección directa ya sea de proteínas virales o ácidos nucleicos. La prueba convencional de detección sistemática es la

prueba de enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA), aunque las pruebas más modernas, denominadas de cuarta generación, combinan la detección de anticuerpos contra VIH y la detección de antígeno p24 de VIH (Patel et al., 2021). A pesar de que la sensibilidad de ELISA es muy alta (99.5%), la especificidad no es óptima, por lo que ante resultados no concluyentes o positivos es necesario confirmar mediante un análisis más específico como inmunotransferencia. La seroconversión de los pacientes puede tardar en promedio 25 días y en algunos casos tardíos de 6 a 12 semanas después de la infección aguda. Luego de la primera fase que emplea una prueba sensible de tamizaje se debe pasar a la segunda de confirmación mediante una prueba de alta especificidad, esto es siempre necesario antes de reportar un resultado de seropositividad. Es importante señalar que ningún algoritmo de decisión sobre las pruebas diagnósticas a utilizar es totalmente seguro, lo que requiere que resultados que sean discordantes sean confirmados por nuevas pruebas diagnósticas o con muestras pareadas que se tomen semanas después de los primeros resultados. Hay algunas condiciones que de ocurrir pueden producir falsos positivos, estos pueden ser el consumo de alcohol, enfermedad reumática, trastornos congénitos de la coagulación, enfermedades autoinmunes, falla renal, fibrosis quística, enfermedades hepáticas, uso de drogas endovenosas, hemodiálisis, sífilis, lepra, etc. (Vargas, 2016).

El uso de uno u otro método depende de lo que se priorice, de tal forma que si se requiere sensibilidad, especificidad y tiempo se puede emplear la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), sin embargo, en términos de costo y uso práctico no son lo ideal (Taniguchi & Nurutdinova, 2013).

### **1.6 Tratamiento antirretroviral**

El tratamiento para esta enfermedad es esencial para proporcionar a las personas la oportunidad de tener una vida larga y sana a pesar de la presencia de la infección, se sabe actualmente que el

diagnóstico de infección ya no equivale a una enfermedad inevitablemente letal, sino más bien a una infección crónica y controlable, por tal motivo, ha sido de gran importancia el desarrollo de fármacos y tratamientos que disminuyan la carga viral o la controlen para lograr incidir o cambiar el pronóstico de la historia natural de la infección, mejorar la respuesta inmune y con ello disminuir las infecciones oportunistas y la mortalidad asociada causando un impacto significativo en la calidad de vida de las personas.

El ciclo de replicación ofrece varios puntos susceptibles o sitios blanco que pueden ser bloqueados por los fármacos interfiriendo mínimamente sobre otros procesos celulares vitales, aunque, tampoco se trata de una tarea sencilla debido a la alta tasa de mutación que tiene el virus y a la aparición de resistencia. Los sitios blanco de acción principales de los fármacos antirretrovirales son la entrada viral, la transcripción inversa, la integración genómica y la maduración viral, para ello se han desarrollado inhibidores de las enzimas encargadas de cada uno de estos procesos: transcriptasa inversa, integrasa y proteasa, además de inhibidores de la fusión y antagonistas del receptor CCR5 (Kirmani et al., 2013).

Actualmente se ha optado por un tratamiento combinado que consiste en regímenes que se conocen de forma global como terapia antirretroviral altamente activa o terapia antirretroviral de gran actividad (TARV, TARGA o HAART, por sus siglas en inglés) que en la mayoría de los casos consisten en la toma oral diaria de tres medicamentos que son la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y un inhibidor de la integrasa, un nucleósido de la transcriptasa inversa o un inhibidor de la proteasa (Phanuphak & Gulick, 2020). De esta manera se ha logrado combatir la capacidad del virus de producir mutaciones resistentes a tratamiento de forma rápida suprimiendo significativamente y sostenidamente la replicación viral incluso hasta niveles imperceptibles (indetectables) y aumentando la tasa de linfocitos TCD 4.

El estándar actual de atención es tratar a las personas con infección por VIH con TARV tan pronto como sea posible tanto para mejorar su propia salud como para reducir el riesgo de transmisión a otros. En la actualidad existen 32 medicamentos antirretrovirales aprobados por la FDA (Food and Drug Administration, de Estados Unidos) para el tratamiento de la infección por VIH (ver Tabla 1), los cuales se pueden dividir en siete tipos en relación con los pasos del ciclo de replicación:

1. Inhibidores de la entrada posterior a la unión de CD4
2. Antagonistas del receptor CCR5
3. Inhibidores de la fusión
4. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
5. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos
6. Inhibidores de transferencia de cadena de integrasa
7. Inhibidores de la proteasa

**Tabla 1**

*Fármacos antirretrovirales actualmente aprobados*

<b>Tipo de fármaco</b>	<b>Nombre genérico</b>	<b>Abreviatura</b>	<b>Nombre comercial</b>
	zidovudina	ZDV, AZT	Retrovir
	didanosina	ddl	Videx
	zalcitabina	ddC	Hivid
Inhibidores de la	estavudina	d4T	Zerit
transcriptasa inversa	lamivudina	3TC	EpiVir
análogos de nucleósidos	abacavir	ABC	Ziagen
	tenofovir disoproxil fumarato	TDF	Viread
	emtricitabina	FTC	Emtriva
	tenofovir alafenamida	TAF	Descovy
Inhibidores de la	nevirapina	NVP	Viramune

<b>Tipo de fármaco</b>	<b>Nombre genérico</b>	<b>Abreviatura</b>	<b>Nombre comercial</b>
transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos	delavirdina	DLV	Rescriptor
	efavirenz	EFV	Sustiva
	etravirina	ETR	Intelence
	rilpirivina	RPV	Edurant
	doravirina	DOR	Pifeltro
	saquinavir	SQV	Invirase
	ritonavir	RTV	Norvir
	indinavir	IDV	Crixivan
	nelfinavir	NFV	Viracept
	amprenavir	APV	Agenerase
Inhibidores de la proteasa	lopinavir/ritonavir	LPV/r	Kaletra
	atazanavir	ATV	Reyataz
	fosamprenavir	FPV	Lexiva
	tipranavir	TPV	Aptivus
	darunavir	DRV	Prezista
Inhibidores de la fusión	enfuvirtida	ENF, T-20	Fuzeon
Inhibidores de la entrada de la Antagonistas de CCR5 Inhibidor posterior a la unión de CD4	maraviroc	MVC	Selzentry
	ibalizumab	IBA	Trogarzo
Inhibidores de la transferencia de cadenas de integrasa	raltegravir	RAL	Isentress
	elvitegravir	EVG	Vitekta
	dolutegravir	DTG	Tivicay
	bictegravir	BIC	Biktarvy

*Nota.* Tabla traducida y modificada de Phanuphak & Gulick (2020)

Se ha observado en la práctica clínica que con la administración adecuada del regimen combinado inicial la tasa de supresión virológica es de aproximadamente el 80% a las 48 semanas (Phanuphak & Gulick, 2020). A pesar de que gracias a esta combinación se ha conseguido simplificar los esquemas de tratamiento alejándose de los regímenes que requerían múltiples tomas diarias y gran cantidad de tabletas y comprimidos y que con ello se ha logrado mejorar en gran medida la adherencia al tratamiento, en ocasiones se requiere de un programa cronológico estricto de administración que pone en peligro la toma regular de los medicamentos y puede generar la aparición de cepas resistentes.

Es además importante analizar que a pesar del éxito inicial que puede tener el regimen, los pacientes pueden necesitar cambiar su tratamiento ya sea por conveniencia, tolerabilidad, interacciones farmacológicas, embarazo o bien por fracaso virológico, esto es, una incapacidad de mantener concentraciones de ARN viral por debajo del límite de detección. Resulta además esencial resaltar que los pacientes que inician el TARV deben estar dispuestos a comprometerse con éste de por vida, es necesario que comprendan la importancia del cumplimiento del regimen de manera estricta, para lo cual el apoyo psicológico, social y afectivo es necesario en todas las fases de la enfermedad. Hay sin embargo, algunos otros factores que como se verá más adelante, pueden complicar la adecuada adherencia a los tratamientos y que pueden representar una barrera significativa para lograr los objetivos.

La causa más probable de fracaso virológico es la adherencia subóptima, aunque también lo pueden ser otros factores como la farmacorresistencia adquirida o interacciones farmacológicas. Cuando ocurre esta incapacidad, el objetivo es mantener la supresión virológica, para ello se debe diseñar un nuevo regimen con dos o preferentemente tres agentes completamente activos.

Con respecto a los efectos secundarios, los fármacos antirretrovirales como cualquier medicamento puede asociarse con ellos y con toxicidad. Los más comunes suelen ser los gastrointestinales como náuseas, vómito o diarrea, aunque en la actualidad son más bien de presentación rara. Particularmente, el fármaco efavirenz se asocia con efectos sobre el sistema nervioso central, más comúnmente sueños vívidos hasta en el 50% de las personas y rara vez aumento de ideación suicida (Mollan et al., 2014).

### ***1.6.1 Efectos de la terapia antirretroviral sobre el SNC***

A pesar del papel tan importante que tienen los antirretrovirales sobre la calidad de vida de los pacientes permitiéndoles vivir más tiempo, se ha observado que pueden generar efectos crónicos que llegan a ser específicos de órganos y sistemas incluido el sistema nervioso central (SNC). Ha resultado particularmente complejo poder distinguir entre los efectos directos de los medicamentos antirretrovirales de los propios efectos del virus, sin embargo, se ha visto que la Barrera Hematoencefálica (BHE) es un tejido que está claramente expuesto a los compuestos del TARV regulando su acceso al SNC, se sabe que estos fármacos tienen una capacidad restringida de atravesar la BHE y de alcanzar concentraciones terapéuticas gracias a múltiples mecanismos, esto contribuye a su vez al desarrollo de resistencia a los medicamentos. No obstante, la concentración en plasma de los antirretrovirales es suficiente para inducir toxicidad en la vasculatura cerebral (Bertrand et al., 2021; Jordan-Sciutto, 2021).

Por otra parte, se han revisado también los efectos de TARV sobre los astrocitos (Gonzalez et al., 2021) que, como bien se sabe desempeñan funciones vitales para el mantenimiento de la homeostasis del SNC manteniendo entre otras cosas la integridad estructural de la BHE, por lo que cualquier interrupción en su función podría tener repercusiones importantes sobre el cerebro. La investigaciones han reportado que la

microglía expresa el receptor CD4 en su superficie en niveles bajos, los astrocitos no lo hacen, sin embargo se han detectado los correceptores CCR5 y CXCR4 en astrocitos humanos y de ratón y esto de forma global convierte a los astrocitos en células altamente vulnerables a la toxicidad.

A pesar de estos efectos aparentemente nocivos sobre el SNC, se considera que el beneficio de la TARV supera las posibles desventajas, además la comprensión clara del impacto de los antirretrovirales aún está en desarrollo. Bajo estas consideraciones, uno de los objetivos terapéuticos futuros y de la investigación al respecto se ha centrado en la búsqueda de estrategias terapéuticas que sean “neuro amigables”. Dada la cronicidad del tratamiento y la importancia de la adherencia resulta fundamental la generación de fármacos con efectos mínimos sobre el SNC que logren disminuir de manera efectiva los síntomas y con ello mejorar la calidad de vida de las personas que viven con VIH.

## Capítulo 2. Funciones Ejecutivas

### 3.1 Definición

Las funciones ejecutivas (FE) han sido clásicamente definidas dentro del campo de la neuropsicología como un grupo de habilidades interrelacionadas dirigidas a un objetivo, necesarias para formular metas, planificarlas y llevarlas a cabo de manera efectiva (Lezak, 1982). De acuerdo con Zelazo et al. (1997) el término *función* se refiere a una actividad compleja con un resultado constante que puede efectuarse de diversas formas, mientras que el término *ejecutivo* puede entenderse tanto en sentido de quien da las órdenes como en el sentido de quien las realiza (ejecuta). Dada la multiplicidad de definiciones reportadas en la literatura, algunos modelos y autores enfatizan el papel de supervisor, mientras que otros el de realizador o ejecutor ponderando así la producción de la acción.

En una revisión reciente acerca de la conceptualización y operacionalización de estas habilidades, los autores concluyeron que las FE pueden ser definidas como “un conjunto de procesos cognitivos que: 1) guían la acción y los comportamientos esenciales hacia aspectos de aprendizaje y desempeño de actividades cotidianas humanas; 2) contribuyen a la vigilancia y regulación de tales tareas; 3) pertenecen no solo al dominio cognitivo, sino también a los dominios socioemocional y conductual del desempeño humano” (Baggetta & Alexander, 2016).

Las FE han sido recientemente consideradas como un constructo clínico y teórico (Goldstein & Naglieri, 2014) debido a su naturaleza de fenómenos que no son directamente observables, bajo este constructo amplio se han incluido numerosas funciones haciendo al concepto difícil de definir operacionalmente, por lo que no existe todavía un acuerdo universal sobre su conceptualización. A pesar de que en la forma clásica del estudio de las FE en neuropsicología se ha inclinado a la fragmentación del término en constructos como “memoria de trabajo”, “control inhibitorio”, “planeación”, etc., la evidencia que brindan las neurociencias

muestra que ninguno de estos constructos opera de forma unitaria, sino que son procesos con múltiples componentes que dependen de redes cerebrales ampliamente distribuidas que trabajan independientemente de la tarea que se esté llevando a cabo. En este sentido, la tendencia actual es considerar que las funciones o dominios de las FE están entrelazados de tal manera que los procesos son dinámicos y cambian a medida que la tarea se aprende y automatiza y por tanto no son estáticos como tradicionalmente se contemplaban (Koziol, 2014).

Las FE son esenciales en las actividades diarias de las personas dado que su deterioro o pérdida pueden comprometer de manera significativa su capacidad para mantener una vida independiente a pesar de la conservación de otras capacidades físicas como el ver o escuchar. En general, permiten llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y socialmente adaptada, se caracterizan por tener un sentido de propósito (adaptación al medio, orientación, monitorio, etc.) y porque su desempeño pueden ser medible (logros académicos, éxito laboral, resultados de las pruebas, etc.). Hoy en día, es ampliamente conocido que para funcionar correctamente en una gama extensa de actividades cotidianas, tal y como son las conductas encaminadas al tratamiento de enfermedades crónicas, el cerebro requiere de un sistema ejecutivo que le permita regular, organizar y administrar con el objetivo de ayudar al organismo a interactuar con su entorno y en este caso a mantenerse en un régimen adecuado.

### **3.2 Correlación neuroanatómica**

En la literatura se ha descrito ampliamente que las funciones ejecutivas están estrechamente relacionadas con la actividad de los lóbulos frontales, de tal manera que incluso el término “función ejecutiva” ha sido intercambiado por el de funcionamiento de los lóbulos frontales, no obstante, hoy en día se sabe que el desempeño exitoso en estas habilidades no depende exclusivamente de la actividad frontal, sino que está mediado por una extensa red de conexiones

funcionales y anatómicas con otras áreas del cerebro (Ardila et al., 2019; Goldberg, 2017). Es importante en este sentido, considerar que durante la realización de cualquier tarea están operando de manera integrada diferentes redes funcionales, por tanto, distintas tareas requieren la participación de diferentes sistemas cerebrales funcionales.

De acuerdo con Niendam et al. (2012) hay evidencia acerca de la existencia de una red fronto-cingulo-parietal superordinada que puede ser la base de gran parte del funcionamiento ejecutivo. Los autores analizaron 193 estudios de neuroimagen funcional y encontraron que en todos los dominios había grandes grupos de activación dentro de ciertas áreas cerebrales específicas incluida la corteza prefrontal lateral y medial bilaterales que involucra las circunvoluciones frontales superior, medial e inferior (áreas de Brodmann [AB] 9, 46 y 32), otras áreas adicionales en regiones frontales incluyeron la corteza premotora (AB 6), corteza frontopolar (AB 10) y corteza orbitofrontal (AB 11) Es interesante señalar que además de la activación prefrontal también se identificaron áreas parietales inferiores (AB 40) y superior (AB 7), occipital (AB 19), temporales (AB 22 y 37) y la ínsula (AB 13). Adicionalmente, también se halló activación en regiones subcorticales entre los que se incluye el tálamo, caudado y putamen y en el cerebelo, específicamente el declive posterior y el culmen anterior.

Estudios de metaanálisis más recientes (Ardila et al., 2018) sugieren que, en concordancia con resultados previos, hay regiones cerebrales más allá de los lóbulos frontales que participan en el funcionamiento de estas habilidades, resaltando cuatro áreas que incluyen regiones corticales y subcorticales: cara dorsolateral de los lóbulos frontales, lóbulos parietales superiores, el área motora suplementaria, el putamen y el tálamo. Señalan además a partir de análisis por dominios que el hemisferio izquierdo parece estar más relacionado con el razonamiento mientras que el hemisferio derecho con los procesos de inhibición.

Análisis más específicos han distinguido la activación asociada con dominios clásicos de FE: flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo e inhibición, los resultados se muestran en la Tabla 2 (Niendam et al., 2012).

**Tabla 2**

*Patrones de activación en dominios de Funciones Ejecutivas*

<b>Dominio</b>	<b>Patrón de activación</b>
Flexibilidad cognitiva	CPDL (AB 9, 46)
	Área cingulada (AB 32, 24)
	LP superior (AB 7) e inferior (AB 40)
	Prefrontal (AB 6,10,11)
	Occipital (AB 19)
	Temporal (AB 37)
Inhibición	Ínsula (AB 37)
	CPDL (AB 9, 46)
	Giro del cínculo anterior (AB 32)
	LP superior (AB 7) e inferior (AB 40)
	Prefrontal (AB 6,10)
	Occipital (AB 19)
Memoria de trabajo	Temporal (AB 13)
	Subcortical (caudado, tálamo, putamen, declive cerebelar)
	CPDL (AB 9, 46)
	Área cingulada (AB 32, 24)
	LP (AB 7,40)
	Prefrontal (AB 6,10)
	Occipital (AB 19)
	Temporal (AB 37)
	Ínsula (AB 37)
	Subcortical (caudado, tálamo, putamen, declive cerebelar)

*Nota:* CPDL= Corteza Prefrontal Dorsolateral; LP= Lóbulo parietal

En suma, estos hallazgos sugieren que a pesar de que las FE se han atribuido a los lóbulos frontales, parecen ser soportadas por un conjunto de regiones corticales y subcorticales que se

extienden a otras áreas, en especial hacia regiones parietales, la circunvolución del cíngulo y algunas estructuras subcorticales. Por tanto, aunque los lóbulos frontales juegan un papel clave en las FE, estas son altamente complejas y requieren de la participación de distintos procesos cognitivos, para lo cual la perspectiva del estudio de redes funcionales y anatómicas parece ser la más prometedora con respecto a los mecanismos subyacentes de funcionamiento ejecutivo.

### **3.3 Principales modelos y componentes de FE**

De acuerdo con Baggetta & Alexander (2016), se han descrito hasta 48 diferentes modelos de FE de los cuales se pueden identificar algunos puntos de convergencia, pero también diferencias con respecto al número de componentes y procesos, la complejidad de las habilidades involucradas y la relación entre los dominios, es decir, si trabajan de forma relativamente independiente en la producción de procesos de orden superior o bien, si la relación entre ellos es de tipo jerárquico con subcomponentes distintos o con una habilidad en común subyacente como la atención.

Algunos de los modelos actuales mayormente reportados en la literatura que enfatizan el estatus de las FE como un constructo multidimensional con varios componentes o dominios son los que se describen a continuación:

#### ***a) Modelo de tres componentes de Miyake et al. (2000)***

El objetivo de este modelo es estudiar las diferencias individuales de las FE enfocándose en aquellas que se postulan con mayor frecuencia en la literatura: cambio de tarea, actualización/ monitoreo e inhibición de respuestas prepotentes. Bajo este esquema, los autores proponen un marco integrativo de constructo unitario de función ejecutiva con tres componentes separados pero relacionados por medio de un mecanismo subyacente en común. Esta conceptualización está fundamentada en evidencia que indica que las FE pueden tener una naturaleza no unitaria a partir de observaciones clínicas sobre disociaciones en el desempeño en tareas de funcionamiento

ejecutivo en donde algunos pacientes pueden por ejemplo tener fallas en la Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) pero no en la Prueba de Torre de Hanoi. El análisis se realizó a nivel de variables latentes, es decir de lo que se comparte o es común entre múltiples tareas típicas para cada componente de las FE. Estos componentes fueron elegidos debido a que son funciones que pueden definirse operacionalmente de forma relativamente más sencilla y precisa que otras FE a menudo postuladas como la planificación, además de que es probable que los tres estén implicados en el desempeño de pruebas ejecutivas convencionales como el WCST. La definición de los componentes individuales del modelo se describe a continuación:

1. **Cambio de tarea o conjuntos mentales (shifting):** se refiere a alternar entre múltiples tareas, operaciones o conjuntos mentales. Se trata de una FE importante para comprender las fallas de control cognitivo que requieren que los participantes cambien de actividad. De manera concreta, este componente implica la desvinculación de un conjunto de asignaciones irrelevantes y la subsiguiente participación activa de un conjunto que sí es relevante
2. **Monitoreo/actualización (updating):** implica el seguimiento de representaciones de la memoria de trabajo, por lo que está estrechamente relacionado con este constructo. La función de actualización requiere monitorear y codificar la información entrante para determinar su relevancia para la tarea en cuestión y luego revisar adecuadamente los elementos guardados en la memoria de trabajo reemplazando la información antigua que ya no es relevante con información más nueva y más relevante (Morris & Jones, 1990). Se trata de una función que va más allá del simple almacenamiento de información de forma pasiva, implica en su lugar la manipulación dinámica de la información.

3. **Inhibición de respuestas prepotentes:** se refiere a la capacidad de bloquear deliberadamente las respuestas dominantes, automáticas o prepotentes. Una tarea prototípica es la Prueba de Stroop en la que se requiere inhibir o bloquear la tendencia a producir una respuesta automática (nombrar la palabra).

Este modelo concluye que las tres FE señaladas son claramente distinguibles aunque no completamente independientes puesto que parecen compartir algunos puntos en común que son subyacentes, particularmente la capacidad para mantener de manera activa objetivos relacionados y otra información relevante en la memoria de trabajo durante el procesamiento controlado, otro mecanismo subyacente de acuerdo con los autores puede ser algún tipo de proceso inhibitorio requerido para operar correctamente en los tres mecanismos dado que, se hipotetiza que la actualización puede requerir ignorar información entrante irrelevante y el cambio suprimir un antiguo conjunto para cambiar a uno nuevo.

***b) Modelo multidimensional de Diamond (2006, 2013)***

Este modelo también propone la concepción de las FE como un constructo multidimensional con tres dominios principales: inhibición, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva. Estas habilidades, de acuerdo con la autora son cruciales para todas las formas de desempeño cognitivo dado que la habilidad para inhibir la atención a distractores hace posible la atención sostenida y selectiva, así mismo el poder inhibir respuestas conductuales prepotentes permite el cambio y la flexibilidad; la habilidad para mantener la información en mente permite recordar planes, instrucciones, considerar alternativas, relacionas ideas, etc. Por tanto, la memoria de trabajo y la inhibición en conjunto hacen posible la adaptación rápida al cambio y la flexibilidad en situaciones novedosas y cambiantes. Los componentes de este modelo se describen de la siguiente manera:

1. **Control inhibitorio (CI):** esta habilidad implica ser capaz de controlar la atención, el comportamiento, los pensamientos y/o las emociones con el objeto de anular una predisposición y en cambio ejecutar lo más apropiado o necesario, por lo que tener esta capacidad crea la posibilidad del cambio. A nivel atencional permite atender selectivamente enfocando hacia ciertos estímulos y suprimiendo la atención a otros (atención selectiva). Otro aspecto de la inhibición es la supresión de representaciones mentales prepotentes, lo que se denomina inhibición cognitiva y que respalda a la memoria de trabajo dado que, permite resistir pensamientos no deseados y a la interferencia proactiva y retroactiva de la información.
2. **Memoria de trabajo (MT):** es considerada bajo este modelo como otra FE central. Implica mantener información en la mente y trabajar al mismo tiempo con ella, permite desde hacer cálculos mentalmente, reordenar elementos como listas de pendientes, incorporar nueva información en el pensamiento y relacionarla mentalmente. Su importancia es extensa puesto que permite establecer conexiones entre cosas que aparentemente no están relacionadas y separar elementos de un todo, cuestiones fundamentales para la creatividad.  
  
Su relación con el control inhibitorio es clara, ambas habilidades coexisten y se apoyan mutuamente, un ejemplo de ello es que se requiere tener un objetivo en mente para saber que es lo que se va a inhibir, del mismo modo que para poder relacionar información el organismo debe ser capaz de resistirse a centrarse en una sola cosa, o bien, para no saturar el espacio de la MT debe poder inhibirse cierta información.
3. **Flexibilidad cognitiva (FC):** finalmente, se encuentra la capacidad de poder cambiar las perspectivas para lo cual se requiere de los dos componentes previos. Implica cambiar la forma en que se piensa sobre algo, y ajustarse a las demandas o prioridades cambiantes,

por ende es lo opuesto a la rigidez. Una forma clásica de investigación es mediante la WCST dado que requiere que el participante deduzca el criterio de clasificación sobre la base de la retroalimentación y cambiar de manera flexible las reglas de clasificación.

*c) Modelo de componentes de FE de Busch et al. (2005)*

Este modelo intenta explorar los subcomponentes de FE por medio de análisis factoriales de diferentes tareas neuropsicológicas que se cree que reflejan diferentes habilidades de funcionamiento ejecutivo en población clínica. Los autores hallaron tres factores de funcionamiento ejecutivo: fluidez productiva/flexibilidad cognitiva, control mental/memoria de trabajo y errores de memoria/autocontrol cuyos resultados se especifican a continuación.

- 1. Fluidez productiva/flexibilidad cognitiva:** se compone de medidas neuropsicológicas tradicionales de alto orden asociadas con regiones prefrontales dorsolaterales, refleja tanto el comportamiento autogenerativo (mediante pruebas de fluidez verbal) que inicia desde la volición, como la flexibilidad cognitiva y el cambio de set (respuestas perseverativas de la WCST)
- 2. Control mental/memoria de trabajo:** este factor se relaciona con la función del control ejecutivo central de la memoria de trabajo, las medidas se reflejan en las puntuaciones de interferencia de la prueba de Stroop, dígitos en regresión y fallas en la configuración de la WCST.
- 3. Errores de memoria/autocontrol:** este factor se basa en intrusiones y perseveraciones de pruebas de aprendizaje de palabras que están relacionadas con fallas en la inhibición de información inadecuada.

En síntesis, con respecto a los diferentes modelos multicomponentes de las FE, es importante señalar que independientemente del que se utilice, existe consenso sobre la naturaleza de los

procesos ejecutivos como sistemas de operaciones complejos e interactivos que dan lugar a conductas propositivas, independientes y dirigidas a metas.

### **3.5 Desempeño cognitivo en pacientes con VIH**

La naturaleza difusa de las alteraciones en el sistema nervioso central asociadas con el VIH ha creado desafíos importantes en el estudio y el desarrollo de hipótesis conceptuales con respecto a las funciones cognitivas específicas implicadas, a diferencia de lo que sucede en lesiones focales o en enfermedades en donde la patología es de naturaleza más restringida. No obstante, a pesar de esta limitante el VIH permite explorar las manifestaciones cognitivas en una amplia combinación de biomarcadores específicos del SNC como los marcadores de daño neuronal, procesos inflamatorios, astrocitosis, factores neuroprotectores, LCR, etc. Aunado a la heterogeneidad de la patología, la introducción de tratamientos combinados trajo consigo cambios en los perfiles clínicos cognitivos observados en esta población.

La media global de prevalencia actual de alteraciones cognitivas en esta población es del 50.41% (Zenebe et al., 2022), no obstante a pesar de la supresión viral con TARV, esta puede variar entre un 18-69% debido a las características de las poblaciones de estudio y los diferentes factores de riesgo que presentan (Angelovich et al., 2021).

En un esfuerzo por establecer una nosología que agrupara la etiología de deterioro neurocognitivo observada en el VIH, se estableció el término de Trastornos Neurocognitivos asociados al VIH (HAND, por sus siglas en ingles o TNAV) esta denominación actual fue publicada en 2007 y representa una actualización de la nomenclatura de 1991 debido al auge de TARV y a la observación de deterioro que algunas personas mostraban en pruebas neuropsicológicas pero sin anormalidades en el funcionamiento diario (Antinori et al., 2007).

Los TNAV pueden clasificarse en tres subtipos: 1) deterioro neurocognitivo asintomático, 2) trastorno neurocognitivo leve y 3) demencia asociada al VIH. Es de resaltar que los criterios actuales se especifican en términos de tipos y gravedad de las dificultades cognitivas y las implicaciones funcionales más que de alteraciones motoras o psiquiátricas, por tanto, se recomienda que al menos cinco dominios cognitivos sean examinados u observados (ver Tabla 3)

**Tabla 3**

*Criterios actuales para los trastornos neurocognitivos asociados al VIH*

Subtipo de TNAV	Criterios
Deterioro neurocognitivo asintomático (ANI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Rendimiento de al menos 1 DE por debajo de la media<sup>a</sup> en al menos 2 áreas cognitivas<sup>b</sup></li> <li>b) El deterioro no ocurre únicamente como parte de un delirio (estado confusional secundario a enfermedad oportunista del SNC, lesión vascular, trastorno metabólico, efectos de fármacos u otros trastornos sistémicos)</li> <li>c) El deterioro cognitivo no interfiere con el funcionamiento diario</li> <li>d) El deterioro cognitivo no puede ser explicado por otras comorbilidades.</li> </ul>
Trastorno neurocognitivo leve (MND)	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Resultados en pruebas neuropsicológicas con las mismas características que en ANI</li> <li>b) El deterioro interfiere al menos levemente con actividades de la vida diaria</li> <li>c) La deficiencia no cumple los criterios de delirio o demencia</li> <li>d) El deterioro no se explica totalmente por condiciones comórbidas.</li> </ul>
Demencia asociada con VIH (HAD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Deterioro cognitivo de moderado a severo adquirido documentado por una puntuación de al menos 2 DE por debajo de la media en al menos 2 áreas cognitivas diferentes</li> <li>b) Marcada dificultad en las actividades de la vida diaria debido al deterioro cognitivo</li> <li>c) El deterioro no cumple criterios para el delirio</li> <li>d) El deterioro no se explica adecuadamente por condiciones comórbidas</li> </ul>

*Nota:* DE: desviación estándar; <sup>a</sup> De acuerdo con los puntajes normativos ajustados demográficamente <sup>b</sup> Atención, velocidad de procesamiento, lenguaje, abstracción- funcionamiento ejecutivo, habilidades perceptivas motoras complejas, memoria (incluido aprendizaje y recuerdo), habilidades motoras simples o habilidades perceptivas sensoriales.

Las manifestaciones clínicas neuropsicológicas del VIH en la era de los tratamientos antirretrovirales más avanzados difiere sustancialmente de los perfiles cognitivos de la era previa en donde se reportaba demencia subcortical progresiva con alteraciones motoras y enlentecimiento cognitivo. Ahora, en cambio, se reportan principalmente alteraciones en la memoria, el aprendizaje y en el funcionamiento ejecutivo incluyendo los aspectos ejecutivos de la memoria prospectiva o la habilidad de “recordar recordar algo”, (Albert & Martin, 2014; Clifford & Ances, 2013; R. K. Heaton et al., 2011). Estos últimos dominios serán descritos en el siguiente apartado debido a su relevancia.

A pesar de la alta prevalencia de déficits ejecutivos, los hallazgos indican la presencia de otro tipo de alteraciones cognitivas cuando se comparan grupos seronegativos vs grupos controles. Entre estas otras áreas disminuidas destaca la atención, en especial en procesos en donde se involucra la manipulación de información compleja (evaluada mediante pruebas como PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) o la prueba de Dígitos y Símbolos), más que tareas simples (I. Grant, 2008; Levine et al., 2008; Malagurski et al., 2018). En estos estudios se destaca la importancia de una adecuada conceptualización de la atención ya que no se trata de una entidad sola sino más bien de un concepto que incluye a una variedad de procesos distintos pero categóricamente relacionados (Davies et al., 2019).

La memoria y aprendizaje son otros dominios comúnmente reportados como afectados, cerca de la mitad de las personas infectadas presentan queja de memoria. Los déficits en memoria

episódica se caracterizan por un patrón mixto de alteraciones en recuperación y codificación, sin embargo, hay una variabilidad considerable entre individuos. El perfil se suele caracterizar por un deterioro del recuerdo libre inmediato y diferido y un rendimiento del reconocimiento relativamente mejor. Solo una pequeña proporción de personas infectadas con VIH muestra evidencia de olvido rápido quizá como consecuencia de una codificación superficial, así mismo se ha observado que los déficits en recuerdo libre de material verbal se caracterizan por un uso reducido de estrategias de organización (como agrupaciones semánticas) lo cual es consistente con el patrón de deterioro fronto-estriatal (Woods, Moore, et al., 2009). En este sentido el aprendizaje de nueva información para estos pacientes se considera poco eficiente, no obstante, la información que se aprende normalmente se retiene. La memoria semántica por su parte parece encontrarse más conservada en esta población excepto quizás en las formas más graves de TANV, aunque, son pocos los estudios que han medido directamente este tipo de memoria (Ripamonti & Clerici, 2020a).

Con respecto a la modalidad visual los resultados no han sido concluyentes, los estudios que han evaluado la memoria episódica visual mediante recuerdo inmediato diferido de la Figura de Rey así como mediante el recuerdo de expresiones faciales no han encontrado diferencias significativas entre los participantes positivos versus los negativos a VIH (Ripamonti & Clerici, 2020a), no obstante, se ha informado mediante la prueba breve de memoria visual una activación de la memoria episódica visual en estos pacientes, aunque de igual manera son relativamente pocos los estudios que incluyen estas mediciones en sus variables.

De manera similar en cuanto a la memoria declarativa no hay evidencia de estudios que investiguen de manera dirigida esta función, sin embargo, es importante señalar que como se ha visto hay una reducción importante en el volumen de la amígdala, el caudado y el cuerpo calloso, las cuales son estructuras relacionadas con el adecuado funcionamiento de la memoria implícita.

Las habilidades motoras también se han reportado con alteraciones en personas infectadas con VIH particularmente se observado enlentecimiento psicomotor y dificultades en la coordinación, en especial en las etapas avanzadas de la enfermedad. Los movimientos anormales como la corea, mioclonías, discinesias y distonías no son frecuentes en estos pacientes, sin embargo, pueden emerger ocasionalmente en personas con HAD o bien, debido a enfermedades infecciosas oportunistas que afectan el sistema nigroestriatal dopaminérgico. Por su parte, la bradicinesia (lentitud en los movimientos) y la bradifenia (lentitud en el procesamiento de la información) previo a la actualización de los criterios para TANNV se posicionaron como las características más prominentes de estos trastornos neurocognitivos de tal manera que incluso se argumentó que estas dos características eran los síntomas cardinales (Woods, Moore, et al., 2009). Este enlentecimiento motor se observa en tareas de golpeteo con los dedos o *finger tapping* y aquellas que requieren destreza manual, por su parte el enlentecimiento en velocidad de procesamiento se puede evaluar mediante tareas con demandas motoras como el *Trail Making Test*, o las que no lo requieren como la prueba de Stroop.

En relación con el enlentecimiento cognitivo, éste se muestra desde las primeras etapas de la infección, se caracteriza por una reducción en la velocidad de procesamiento observada en el aumento en los tiempos de reacción y en el tiempo total que emplean para realizar las tareas, especialmente en aquellas que requieren del funcionamiento ejecutivo y de atención compleja (Melgarejo, 2015).

Finalmente, en relación con el lenguaje los síntomas afásicos como la anomia y las dificultades en comprensión y expresión son poco comunes en adultos con VIH, aunque hay una tendencia a la reducción de la fluidez verbal, particularmente cuando ésta se requiere bajo control del tiempo. Estas alteraciones se han reportado desde las primeras investigaciones sobre el perfil cognitivo de estos pacientes (R. K. Heaton et al., 1995), no obstante esta disminución en la fluidez se

observaba casi de manera exclusiva en la enfermedad avanzada (sobre todo ante la presencia de infecciones oportunistas como la leucoencefalopatía multifocal progresiva que produce lesiones perisilvianas) tanto en fluidez verbal fonológica como categórica lo que reforzaba la idea de una alteración fronto estriatal. Estudios más recientes (Martínez-Banfi et al., 2018) muestran que estas alteraciones están presentes incluso desde la fase asintomática dado que, de entre varios dominios del lenguaje como la denominación, la fluidez verbal fonémica y el vocabulario, son en estas últimas dos en los que se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon con un grupo control.

### ***3.5.1 Funcionamiento ejecutivo en VIH***

Una de las primeras revisiones que se hicieron en extenso acerca de las secuelas neuropsicológicas del VIH concluyó que se observa un patrón de deterioro cognitivo que es consistente con habilidades dependientes de la integridad de los lóbulos frontales y del sistema frontoestriatal y a la inversa, aquellas habilidades que son menos frecuentemente dependientes de los sistemas frontales como la retención mnésica y la construcción visual aparentemente se encuentran menos afectadas al menos en las etapas iniciales de la enfermedad (Reger et al., 2002)

Los déficits en funciones ejecutivas han sido ampliamente aceptados como alteraciones primordiales en el VIH, sugiriendo que son centrales en la mayoría de los perfiles de deterioro neurocognitivo que a su vez están fuertemente asociados con deterioro en el funcionamiento diario.

Son numerosos los estudios que han realizado mediciones en funciones ejecutivas en personas con VIH notando particularmente déficits en abstracción, solución de problemas, habilidades de control inhibitorio y planificación (Dawes et al., 2008; Woods, Moore, et al., 2009). Otros dominios reportados con resultados similares fueron el cambio de set, el control

inhibitorio y la toma de decisiones. En general, estos problemas ejecutivos son particularmente relevantes en esta población ya que en comparación con otras funciones como la memoria, el lenguaje y la atención por sí solas, su prevalencia es mayor y tiene implicaciones importantes en resultados funcionales en variables como la adherencia a la medicación que más adelante se detallará.

Si bien, como se revisó previamente, existen varios enfoques para la caracterización de las FE en varios dominios, aquellos que han recibido una atención considerable en los últimos años con respecto a su prevalencia en enfermedades crónicas han sido la inhibición, actualización/memoria de trabajo, el cambio de set y la flexibilidad mental (McIntosh & Lobo, 2019).

Con respecto a la inhibición o control inhibitorio, dado que es una habilidad íntimamente ligada con las conductas de salud, se ha estudiado ampliamente en personas que viven con VIH, siendo la prueba de Stroop la medida mayormente utilizada con variables indicadoras que van desde el tiempo de reacción hasta los tiempos de finalización o puntajes en la prueba de interferencia. En general, se ha reportado que los pacientes con VIH tienen un menor desempeño en las tareas de Stroop comparado con sujetos control (Chang et al., 2002; Hinkin et al., 1999; Maki et al., 2015; Martin et al., 1992) sugiriendo una inhibición de respuesta deficiente ante respuestas prepotentes, específicamente observadas en tasas de error más altas, tendencia a tiempos de reacción más largos en ensayos incongruentes, así como un mayor tiempo para completar la condición de interferencia.

La actualización/memoria de trabajo se evalúa también con frecuencia en esta población. Los hallazgos de una revisión reciente demuestran que parece haber un deterioro del bucle fonológico y agenda visoespacial dentro de la MT, no obstante, el mayor compromiso se ha encontrado en el ejecutivo central (Ripamonti & Clerici, 2020a). Este componente se ha evaluado

típicamente mediante el paradigma n-back y la Prueba de Secuencia de Números y Letras de la Escala de Inteligencia de Adultos de Weschler (WAIS III y IV). Con respecto a esta última prueba, en un estudio llevado a cabo por Janssen et al. (2013) se encontró que los pacientes seropositivos tenían una media de puntaje menor con un tamaño de efecto de medio a grande, por lo que concluyen que los déficits en memoria de trabajo se encuentran entre los predictores más fuertes de quejas cognitivas en pacientes con VIH.

En una revisión más reciente (Walker & Brown, 2018) se sugirió que la memoria de trabajo es quizás el componente cognitivo de las funciones ejecutivas mayormente afectado en personas con VIH sugiriendo que el virus afecta el procesamiento de la memoria de trabajo (manipulación mental) más que el almacenamiento (retención mental).

En relación con la flexibilidad mental o cambio de set, se trata de una habilidad de interés frecuente en la investigación de estos pacientes, no obstante, el mayor cuerpo de evidencia sobre los efectos del VIH en la capacidad de cambio proviene de estudios en adultos mayores y pacientes con trastornos por abuso de sustancias (Fama et al., 2016) que son condiciones con una importante carga de deterioro cognitivo asociada. La prueba WCST se ha usado a menudo como medida de flexibilidad cognitiva en estudios con personas con VIH, se han hallado tasas más altas de deterioro en el desempeño en la WCST en personas con esta enfermedad en comparación con una población normativa (Cruz et al., 2022b) y específicamente se ha observado un mayor puntaje en el total de errores (Kanmogne et al., 2018).

La memoria prospectiva es una capacidad a menudo relacionada con el funcionamiento ejecutivo. Los diferentes modelos conceptuales que estudian la memoria prospectiva coinciden en que las tareas tienen diversos grados de procesos automáticos/espontáneos estratégicos/ejecutivos que pueden variar en las diferentes etapas que se consideran de memoria prospectiva que en general incluyen el emparejamiento, mantenimiento, monitoreo, detección y

ejecución de señales (Kliegel et al., 2008). En este sentido los aspectos estratégicos de la memoria prospectiva están guiados por un sistema ejecutivo que demanda recursos servidos por circuitos frontoestriatales y parietales y además de regiones mediales temporales y posteriores que se encargan del componente automático. Se ha sugerido que debido a que el patrón de alteración en los TNAV es principalmente frontoestriatal los déficits cognitivos asociados con el VIH podrían ser debidos principalmente a problemas con procesos estratégicos esto es, ejecutivos más que de tipo automático (Avci et al., 2018; Matchanova et al., 2020). En concordancia con lo anterior se ha observado que los déficits en memoria prospectiva de pacientes con VIH parecen deberse a fallas en el monitoreo estratégico lo cual es respaldado por las observaciones en el aumento de errores de omisión y menos control del tiempo (menor frecuencia de verificación del reloj en tareas basadas en tiempo), que a su vez se relacionaron positivamente con tareas de fluidez verbal y con otras funciones ejecutivas como la flexibilidad cognitiva y la planificación (Avci et al., 2018).

## **Capítulo 3. Adherencia al tratamiento**

### **3.1 Definición de adherencia y no adherencia al tratamiento**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la adherencia al tratamiento se define como “el grado en que el comportamiento de una persona (tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida) se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria” (OMS, 2014). Este concepto implica una gran diversidad de conductas entre las que se incluyen tomar parte del programa de tratamiento y continuarlo, desarrollar conductas de salud, evitar conductas de riesgo, acudir a citas con los profesionales de la salud, tomar de manera correcta la medicación, y cumplir adecuadamente con el régimen terapéutico. La adherencia al tratamiento por tanto, hace referencia a un fenómeno múltiple que implica además conductas complejas dado que las variables implicadas son amplias.

Por su parte la no adherencia se define como “la falla en el cumplimiento de instrucciones terapéuticas ya sea de forma voluntaria o inadvertida” (Silva et al., 2005). La no adherencia puede observarse de distintas maneras y mediante conductas variables puesto que el paciente puede sencillamente no tomarse el medicamento o bien tomarlo a destiempo, tomar la dosis equivocada, olvidar las instrucciones precisas del profesional de salud, terminar prematuramente la medicación o auto ajustar su régimen debido a efectos adversos o por las creencias que han adoptado.

Se considera que esta no adherencia a los regímenes de tratamiento prescritos es la causa principal de falla terapéutica atribuida al paciente, no obstante, esta conducta requiere de un abordaje multifactorial que tenga como objetivo aumentar el apego y en consecuencia disminuir la carga patológica y con ello mejorar la calidad de vida.

### 3.2 Métodos de medición

La adherencia al tratamiento puede expresarse como una variable dicotómica (adherente vs no adherente), o mediante un porcentaje en función de las dosis tomadas de los fármacos prescritos durante un periodo de tiempo determinado. Existen diferentes métodos para medir la adherencia, los cuales de forma general se pueden clasificar en métodos directos e indirectos (Pagès-Puigdemont et al., 2018; Spinelli et al., 2020) a continuación se describen:

- a) **Métodos directos:** consisten en determinar la concentración del fármaco, su metabolito o un biomarcador en una muestra biológica que puede ser sangre, orina u otros fluidos corporales que confirmen la ingestión del fármaco activo. Estos métodos se caracterizan por ser objetivos, no obstante, tienen algunas desventajas ya que suelen ser de alto costo y no siempre son accesibles para la práctica clínica, aunado a ello la información que de ellos obtienen es limitada debido a que no indican el patrón o la respuesta conductual que está teniendo el paciente ni las causas de ello, son utilizados por ende principalmente en ensayos clínicos.
- b) **Métodos indirectos:** se caracterizan porque no miden la presencia del fármaco en el individuo. Pueden clasificarse a su vez en métodos objetivos y subjetivos, dentro de los primeros se encuentran el recuento de la medicación (contar las unidades de dosificación), el uso de dispositivos electrónicos (incorporados en el envase de la medicación, p.e MEMS caps), el análisis del registro de dispensación y la obtención de marcadores de progresión de la enfermedad como el conteo de linfocitos T CD4 y los niveles de carga viral. Por su parte dentro de las medidas subjetivas destaca el auto reporte o evaluación de la información proporcionada por el paciente y su cuidador que puede ser por medio de una entrevista clínica o un cuestionario validado. Esta forma de medición se caracteriza porque es la más sencilla, práctica y accesible, en los estudios sobre adherencia el uso de

cuestionarios de autoinforme son el método más utilizado (Costa et al., 2018), estos generalmente son validados frente a otro tipo de mediciones como los sistemas electrónicos. La información que se obtiene a partir de los cuestionarios puede ser en relación con la conducta del paciente, de la toma del medicamento, de las barreras y factores determinantes para su apego y las creencias asociadas con su adherencia. De esta manera, los cuestionarios de autorreporte son el único sistema que aporta información sobre los motivos de la adherencia subóptima. Así mismo tienen la ventaja de que algunos de ellos permiten analizar la adherencia en momentos diferentes, ya sea al inicio, durante la implementación o cuando se discontinúa el tratamiento, por ende los cuestionarios o autoinformes deben ser escogidos con base en la información que se pretende recabar. Algunos de los principales inconvenientes de este método es que existe la posibilidad de que el paciente mienta en la información proporcionada, que olvide datos sobre la toma de los medicamentos, o bien tenga la creencia de que su conducta corresponde con las indicaciones aunque esto no sea así, lo que se conoce como falta de adherencia involuntaria (Pagès-Puigdemont et al., 2018). No obstante, se ha observado que la adherencia autorreportada tiene un valor predictivo alto similar a otros métodos como el recuento de píldoras sobrantes (Been et al., 2017), además, en general parecen tener un valor predictivo alto cuando el paciente refiere mala adherencia. Los cuestionarios disponibles actualmente son diversos tanto en las variables que evalúan, los puntos de corte que utilizan, la cuantificación del grado de adherencia y las posibilidades de respuesta, sin embargo, la mayoría considera diferentes factores relacionados con la falta de adherencia como las creencias sobre el tratamiento, las dificultades potenciales para recordarlos y las barreras para la correcta adherencia.

Se han creado numerosos cuestionarios de autoreporte sobre adherencia al tratamiento, algunos de ellos son específicos para la población infectada con VIH, estos se pueden clasificar en tres tipos (Ortega, 2003):

- 1) Cuestionarios tipo “Morisky-Green”: se basan en un cuestionario validado para otras enfermedades crónicas, abordan las causas del incumplimiento (olvidos, horarios, etc.).
- 2) Cuestionarios tipo “dosis omitidas”: interrogan al paciente sobre el número de dosis no tomadas en un determinado periodo de tiempo, además de incluir factores psicosociales y clínicos. La estimación se realiza por medio de una razón matemática por lo que permite resultados cuantitativos.
- 3) Cuestionarios mixtos: agrupan características de los anteriores, un ejemplo es el ampliamente utilizado SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire, por sus siglas en inglés), el PMAQ (Patient Medication Adherence Questionnaire), el ACTG Cuestionario de Adherencia (AIDS Clinical Trials Group) y el CEAT-VIH (Cuestionario de Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antirretroviral) disponible en varios idiomas, incluido el español.

### **3.3 Adherencia al tratamiento antirretroviral en VIH**

Se ha establecido que la adherencia a TARV es el mejor predictor de supresión virológica debido a que el tratamiento antirretroviral es imprescindible para los pacientes seropositivos (Bezabhe et al., 2016). El abordaje farmacológico es por tanto uno de los aspectos más importantes para la preservación de la salud, y por ello la conducta de adherencia representa el pilar fundamental para que las personas con VIH puedan evitar la progresión de la enfermedad, la aparición de

enfermedades oportunistas y disminuir la carga viral incluso hasta alcanzar un estado de indetectabilidad.

Debido a la caracterización actual de cronicidad de la infección por VIH, el paciente tendrá que vivir el resto de sus días bajo estos esquemas, asimismo la adherencia terapéutica representa el uno de los mayores predictores de progresión de la enfermedad por lo que garantizar y mantener una respuesta y una conducta consistente con las indicaciones es altamente deseable.

De acuerdo con Costa et al. (2018), el nivel de adherencia a antirretrovirales en países de Latinoamérica es del 70%, por lo que en consecuencia 30% de las personas pueden estar en riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con el SIDA, estas cifras son similares a las identificadas por estudios realizados en regiones de altos ingresos, sin embargo, la preocupación se centra en que este nivel puede estar por debajo del necesario para lograr una supresión exitosa de la carga viral a largo plazo.

Estudios al respecto han reportado que una adherencia superior al 90% puede lograr un buen control virológico (Domínguez et al., 2018; Paterson et al., 2000), por lo que este porcentaje se ha establecido como el estándar de oro del nivel mínimo requerido de adherencia para la supresión viral. En este sentido, conseguir los objetivos terapéuticos permitiría una supresión duradera de la carga viral, no obstante, para lograrlo se requieren niveles estrictos de apego a los tratamientos.

La falta de adherencia o la adherencia subóptima es en consecuencia considerada como un problema de salud pública puesto que está relacionada con el empeoramiento de la enfermedad, la resistencia al tratamiento que complica las decisiones sobre las opciones terapéuticas, el aumento de ingresos hospitalarios y un mayor deterioro en la calidad de vida. Estos efectos repercuten no solo en aspectos clínicos y económicos, sino en dimensiones psicosociales dada su condición de tratamiento a largo plazo. Es tal su relevancia que se ha establecido por consenso

que la adherencia al tratamiento es el problema más difícil de manejar en lo que respecta a la atención en VIH debido a que su fracaso puede ser un obstáculo significativo en los avances en el control de la epidemia.

### **3.4 Factores asociados con la adherencia al tratamiento antirretroviral**

Se han identificado diversos factores que pueden condicionar el éxito o la baja eficacia de la adherencia a los antirretrovirales en las personas que viven con VIH. La importancia de la identificación oportuna de estos factores que influyen positiva o negativamente es encontrar estrategias que permitan potenciarlos o disminuirlos, según sea el caso. De manera general los factores se pueden clasificar en a) ambientales como el apoyo social y el grado de estigma que sufren estos pacientes, b) los relacionados con la interacción entre el paciente y el profesional de la salud, c) aquellos relacionados con el tratamiento y d) los relacionados directamente con el paciente, que implican variables que van desde las características socio demográficas, aspectos psicológicos, psiquiátricos y finalmente los aspectos cognitivos los cuales han mostrado que tienen una influencia sobre la adherencia a antirretrovirales en adultos de manera aislada, es decir, independientemente de factores psicosociales o sociodemográficos (Barclay et al., 2007a). A continuación se describe la influencia de los factores mencionados sobre la adherencia a antirretrovirales:

#### ***3.4.1 Factores ambientales***

Dentro de estos factores destacan el apoyo social, el grado de estigma, el aislamiento social y las creencias sociales que la persona ha interiorizado del medio. Se ha puesto de manifiesto que los pacientes con VIH que tienen una adherencia adecuada perciben un mayor apoyo social que aquellos que no logran adherirse exitosamente, en este sentido la ayuda por parte de la familia y de todas las personas cercanas se considera de suma importancia para cumplir con las recomendaciones sanitarias (Plascencia de la Torre et al.,

2019) se ha visto además que el apoyo social hacia esta población suele ser insuficiente y esto genera un riesgo para la adherencia al tratamiento por ello se subraya la importancia que tiene este factor para el control de la enfermedad, se recomienda por tanto alentar a los pacientes a que incluyan a su familia y amigos en su atención, derivarlos a grupos de apoyo y permitir la orientación por pares y por organizaciones comunitarias (Nariño et al., 2015; OMS, 2014). Con respecto al estigma, se trata de uno de los principales contribuyentes a la disminución de la adherencia a TARV, además de que, informar a los demás y ser abiertos acerca de la condición de seropositividad podría estar asociado con una mayor oportunidad de recibir apoyo familiar y por tanto con una mayor adherencia ya esto les brinda la oportunidad de tener tasas de recordatorios más altas por parte de sus familiares para tomar la medicación (Tran et al., 2018).

En cuanto al sistema de creencias se sabe que también son variables importantes que pueden influir en la adherencia, hay estudios en los que sea hallado una mejor adherencia en las personas que creían que el tratamiento antirretroviral era eficaz, por su parte las creencias negativas con respecto a la efectividad pueden afectar la conducta de adherencia, estas creencias están relacionadas con el escepticismo acerca de los medicamentos y pueden afectar negativamente la capacidad de adherirse a ellos (Mitzel et al., 2021).

#### ***3.4.2 Factores relacionados con la interacción entre paciente y profesional de la salud***

La importancia de una relación cercana, significativa y de apoyo entre el paciente y el personal de salud puede ayudar a mejorar las tasas de adherencia. Los factores que permiten fortalecer esta relación son las percepciones sobre la competencia del profesional, la calidad y claridad de la comunicación, la inclusión del paciente como participante activo en las decisiones sobre su tratamiento, así como como las relativas al grado de complejidad del régimen y la comodidad de éste. Cuando estos factores no son tomados en cuenta los

pacientes pueden sentir frustración o bien, generarse malentendidos con respecto al régimen y a la especificidad de las indicaciones, lo cual puede impactar en la percepción de complejidad sobre el tratamiento y producir una disminución en su apego (OMS, 2014).

### **3.4.3 Factores relacionados con el tratamiento**

Las características propias del tratamiento antirretroviral lo vuelven relativamente complejo para los pacientes dado que, la cronicidad del régimen, el número elevado de comprimidos que en ocasiones deben consumir, que se complican todavía más con la presencia de comorbilidades, el número de tomas el día y las indicaciones especiales y requisitos estrictos pueden dificultar la adherencia de forma significativa. En concordancia con lo anterior en una revisión sistemática se halló que los regímenes que contemplan la toma de una sola tableta están asociados significativamente con una mayor adherencia a los antirretrovirales y esto a su vez incrementa la probabilidad de lograr supresión viral (Altice et al., 2019).

Aunado a la complejidad del régimen, los fármacos antirretrovirales pueden provocar efectos adversos afectando a otros órganos y sistemas, por lo que en ocasiones los pacientes toman la decisión de modificar su ingesta. En un estudio reciente acerca de los aspectos contextuales relacionados con la dosis para una adherencia subóptima se encontró que la disfagia, los programas de dosificación diarios estresantes y los efectos gastrointestinales, entre otros se asociaban con una baja adherencia (Akinwunmi et al., 2021). Una estrategia para evitar la complejización ha sido la reducción del tratamiento mediante un solo fármaco o bien la retirada mediante la denominada interrupción supervisada del tratamiento en aquellos pacientes que tienen una carga viral indetectable.

#### **3.4.4 Factores relacionados con el paciente**

Las conductas y características intrínsecas de los pacientes son quizá los factores que mayor peso tienen sobre el éxito en los tratamientos. Estos factores pueden subdividirse a su vez en aspectos psicológicos y psiquiátricos, las características sociodemográficas y los aspectos de funcionamiento neuropsicológico que también se han relacionado de manera importante en las fallas para mantener una adherencia estricta a los regímenes, los hallazgos sobre la relación entre cognición y adherencia se describirán más extensamente en el apartado posterior.

##### **a) Variables psicológicas y psiquiátricas**

La presencia de alteraciones psicológicas y trastornos psiquiátricos son predictores negativos de la adherencia. La presencia de depresión y estrés se encuentran entre los factores predictivos más significativos, así mismo la desesperanza, la poca motivación y los sentimientos negativos impactan negativamente en las habilidades de autocuidado y por ende también pueden influir en el apego a los tratamientos. Dentro de estas variables psicológicas se encuentra también el impacto emocional relacionado con el diagnóstico y el ser portador del virus dado que se ha visto que pueden causar depresión (Gutiérrez-Gabriel et al., 2019). Aunado a ello, la depresión, que tiene altas tasas de prevalencia en VIH, se ha asociado con un aumento en el daño del sistema inmunológico de estos pacientes lo que lleva a un agravamiento de la enfermedad de forma más rápida (Yousuf et al., 2019). Los trastornos por abuso de sustancias, que a su vez también están relacionados con la depresión, se sitúan como uno de los mayores predictores de pobre adherencia, se han observado niveles subóptimos de apego entre personas que son usuarios de drogas inyectadas o no inyectadas y alcohol (Socias & Milloy, 2018), en un estudio llevado a cabo

en América Latina se observó que aproximadamente entre 29 y 46% de las personas con VIH que usan alcohol o drogas ilícitas reportaron una falta de dosis de su tratamiento en la semana previa comparado con 11% de las personas que no reportaron haber consumido sustancias (De Boni et al., 2016), con ello se demuestra el impacto negativo del abuso de sustancias y trastornos relacionados sobre la adherencia a los antirretrovirales.

#### **b) Variables sociodemográficas**

Entre estas variables se encuentran el género, la edad, la raza, nivel de estudios, ocupación y nivel de ingresos del país en donde se reside. Con respecto a la edad se ha visto que las personas mayores que viven con VIH tienden a tener una mejor adherencia comparada con adultos jóvenes (Sok et al., 2021). En este mismo estudio se encontró que una adherencia deficiente puede estar relacionada además con factores modificables como el acceso a un seguro de salud, a un empleo y a la baja alfabetización en salud. Por otra parte se ha demostrado que el género femenino presenta una barrera adicional para el acceso y la adherencia a los tratamientos, por lo que estos factores socioestructurales también son importantes para el acceso equitativo a los antirretrovirales (Tapp et al., 2011). Finalmente varios estudios han encontrado que pertenecer a determinada raza, particularmente la raza negra está significativamente asociado con una peor adherencia a los tratamientos, estas diferencias en función de la etnia se relacionan además con las experiencias de prejuicio y discriminación en el tratamiento del VIH, particularmente la desconfianza médica asociada a los grupos minoritarios que predice de manera confiable la falta de adherencia puesto que impacta negativamente en la participación en la atención médica (Kalichman et al., 2016; Kong et al., 2012).

La eficacia de los antirretrovirales, depende en síntesis del grado de cumplimiento de los pacientes, lo que a su vez está en función de numerosos factores previamente descritos, no

obstante, en los últimos años se ha enfatizado la investigación de otras variables que pueden sustentar o tener peso sobre la conducta de adherencia fungiendo además como posibles predictores de su éxito. Al ser la adherencia al tratamiento una conducta cognitivamente compleja, estudiar los aspectos neuropsicológicos que la sustentan puede ayudar a entender, monitorear e intervenir de manera más específica sobre su desempeño.

### **3.5 Aspectos neuropsicológicos de la adherencia al tratamiento en VIH**

La relación entre el funcionamiento cognitivo y la adherencia a TARV es compleja, en general una alteración en el funcionamiento neuropsicológico, particularmente dentro de los dominios de funcionamiento ejecutivo y funcionamiento cognitivo global se han asociado con una disminución en la adherencia, lo que guarda relación a su vez con la facilidad que tiene el virus para penetrar el sistema nervioso central y como se ha visto previamente causar degeneración celular, daño estructural y funcional, particularmente en áreas responsables de la planeación y ejecución de conductas complejas deteriorando su conectividad con otras regiones corticales y subcorticales.

Dada la demanda cognitiva que requiere el mantenimiento de conductas tan complejas como la adherencia a los tratamientos se ha hipotetizado una relación entre el funcionamiento cognitivo y el grado de adherencia en pacientes que viven con VIH, por lo que el deterioro cognitivo desde la forma asintomática asociado con la infección, podría estar implicado directamente en las fallas para apearse a los regímenes que se han observado con frecuencia en esta población. El establecimiento de esta relación se ha nutrido además por la presencia de queja cognitiva de memoria y de solución de problemas que los pacientes reportan, los cuales además correlacionan con alteraciones objetivas en el rendimiento de memoria observadas mediante pruebas neuropsicológicas (Kamkwalala et al., 2017).

Una de las mayores dificultades que tuvieron los primeros estudios para intentar clarificar esta relación, fue la heterogeneidad en el uso de pruebas y de dominios cognitivos implicados. La revisión sistemática llevada a cabo por Lovejoy & Suhr (2009) fue la primera en incluir de manera dirigida únicamente estudios que utilizaran medidas neuropsicológicas válidas, se halló que en general el funcionamiento neuropsicológico alterado estuvo asociado con una menor adherencia. Los hallazgos más pronunciados se observaron en constructos de funcionamiento cognitivo global, funcionamiento ejecutivo (particularmente memoria de trabajo), resolución de problemas, aprendizaje, memoria y atención.

En un esfuerzo por entender la relación entre el deterioro cognitivo observado y la falta de adherencia se han implicado otras variables asociadas a ella como la complejidad del régimen. A este respecto se ha visto que las personas con compromiso neurocognitivo que tienen regímenes más complejos (más dosis, indicaciones especiales etc.) tienen más dificultades para adherirse, particularmente aquellos que presentan déficit en funcionamiento ejecutivo, memoria y atención (Hinkin et al., 2002). Se han encontrado resultados similares incluso en estudios de cohorte (Andrade et al., 2013; Ettenhofer et al., 2010) cuyos resultados arrojan que el funcionamiento ejecutivo (memoria de trabajo), el aprendizaje y la memoria son los mejores predictores de adherencia futura al tratamiento, resaltando entonces que la cognición y la adherencia se encuentran recíprocamente involucradas en el VIH, en especial el funcionamiento ejecutivo cuyo involucramiento podría ser de manera bidireccional. Estos hallazgos resaltan la importancia de conocer el funcionamiento cognitivo con el objetivo de predecir posibles retos para lograr un apego exitoso, además la presencia de déficits en dominios específicos puede servir como una advertencia sobre problemas que pueden manifestarse en el futuro y proporcionar evidencia sobre la existencia de un ciclo de retroalimentación recurrente entre adherencia y cognición en donde el funcionamiento ejecutivo parece tener un papel esencial en esta relación, por tanto las

intervenciones que se dirijan al funcionamiento ejecutivo podrían ser efectivas para interrumpir este círculo vicioso.

En los últimos años ha habido un interés incipiente en el estudio específico de los dominios de funcionamiento ejecutivo implicados en las tasas de adherencia disminuidas, por ejemplo se ha encontrado que déficits específicos en memoria de trabajo se correlacionan con una menor adherencia y con una capacidad pobre de manejo de la medicación (Andrade et al., 2013; Sullivan et al., 2021). Estos hallazgos pueden explicarse debido a que la adherencia exitosa requiere de tareas complejas que van desde la intención de tomar la medicación a horas específicas del día, mantener ese plan durante las actividades diarias, recordar la hora de la dosificación y las instrucciones asociadas (por ejemplo tomar el fármaco con alimentos o sin ellos) y ejecutar el plan tomando el medicamento, además del hecho de que los déficits en memoria de trabajo y de sus subcomponentes pueden afectar negativamente procesos de nivel superior como la toma de decisiones.

Dada la constancia en los hallazgos sobre implicaciones de funcionamiento ejecutivo un estudio reciente ha examinado la contribución de los procesos ejecutivos básicos de actualización/ memoria de trabajo, flexibilidad mental y control inhibitorio (Konstantinopoulou et al., 2021). De estos procesos solo el control inhibitorio parece contribuir de manera individual incluso luego de controlar variables demográficas, variables relativas a la enfermedad y de funcionamiento cognitivo general y motor, estos resultados son interesantes dado que parece distinguirse un efecto puro del control inhibitorio sobre la conducta de adherencia excluyendo el posible efecto que pueden tener otras comorbilidades asociadas como el abuso de sustancias, antecedentes psiquiátricos y trastornos relacionados con la edad que son condiciones que se sabe que afectan el desempeño cognitivo y pueden confundir los efectos de el VIH sobre el funcionamiento ejecutivo y en consecuencia sobre la adherencia.

En relación con estos hallazgos y dada la asociación de la falta de control inhibitorio con la toma de decisiones arriesgadas, la desinhibición podría contribuir con las dificultades funcionales que se observan en personas que viven con VIH, particularmente aquellas que atentan contra el éxito en sus tratamientos. Esta activación automática de la conducta que provocan estas fallas permean el desempeño óptimo en aquellas situaciones que requieren de la planificación y la toma de decisiones. Por tanto, la evaluación de la capacidad inhibitoria sugiere un avance en el mejoramiento de la predicción de la adherencia a los antirretrovirales.

Otra variable cognitiva implicada en la adherencia es la memoria prospectiva, son varios los estudios que han investigado esta relación específica partiendo de los modelos que equiparan este constructo con el del funciones ejecutivas dado que ambos implican múltiples funciones cognitivas. Hay evidencia que permite considerar a la memoria prospectiva como una función de alto nivel de control ejecutivo orientada a actividades futuras puesto que requiere de procesos estratégicos y controlados que operan para gestionar y coordinar intenciones (Monti et al., 2020).

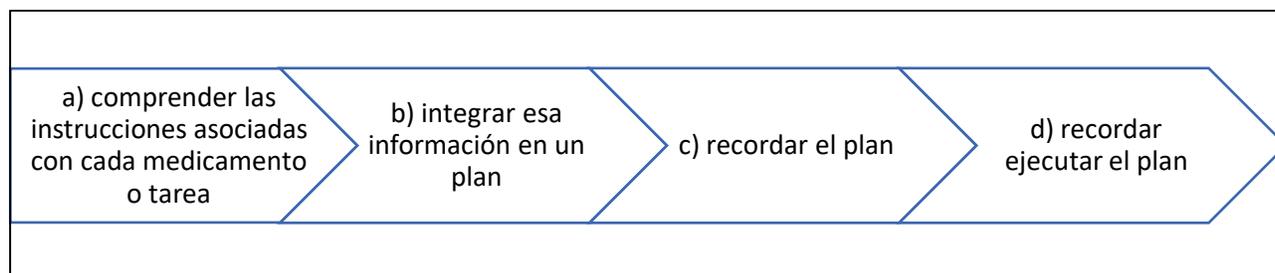
En estudios que evalúan los déficits de rendimiento en tareas de memoria prospectiva se ha visto que estos se relacionan con un manejo deficiente de la medicación que se observa de forma más sólida en ensayos basados en tiempo en los errores de omisión, por tanto, se sugiere que el manejo exitoso de los medicamentos puede depender en gran medida del monitoreo, la detección de señales y tal vez la recuperación de la intención más que de la codificación o consolidación. En este sentido un manejo deficiente puede asociarse con un deterioro en la asignación estratégica de recursos cognitivos que se requieren para realizar las demandas durante una tarea continua (Woods et al., 2008). La relación entre la memoria prospectiva y el funcionamiento ejecutivo también se observa ante hallazgos similares en los que el deterioro en este constructo aumenta el riesgo de incumplimiento del tratamiento (Woods, Dawson, et al., 2009), ante estos hallazgos los autores sugieren intervenciones que se enfoquen en memoria

prospectiva como el entrenamiento en gestión de objetivos que utiliza ejercicios estructurados diseñados para enseñar a las personas a realizar “revisiones ejecutivas” de sus planes e intenciones para el día, así como otras técnicas que se enfocan en reducir la necesidad de monitoreo estratégico reduciendo la carga cognitiva o minimizando la distracción continua.

De acuerdo con Park (1992) (en Kliegel et al., 2008) los aspectos cognitivos de la adherencia al tratamiento inician una vez que la persona ha formado una representación de la enfermedad que es consistente con el deseo de adherirse a un régimen prescrito, identifica cuatro factores cognitivos principales que juegan un papel en la adherencia:

### **Figura 1**

#### *Aspectos cognitivos de la adherencia al tratamiento*



Algunos de estos aspectos como la comprensión e integración del plan se basan principalmente en la memoria de trabajo y la ejecución del plan se basa en la memoria prospectiva, por tanto ambos constructos podrían estar implicados e interrelacionarse en la conducta de adherencia al tratamiento.

## Planteamiento del problema

La enfermedad causada por el virus de inmunodeficiencia humana afecta actualmente a más de 300,000 personas en México y a más de 38 millones a nivel mundial. Es considerada un problema de salud pública debido a su alta prevalencia y las implicaciones asociadas que, en la ausencia de tratamiento pueden deteriorar la calidad de vida de forma importante e incluso causar la muerte. El tratamiento mediante fármacos antirretrovirales constituye la vía para evitar el progreso de la enfermedad hacia la etapa avanzada conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en donde suelen presentarse enfermedades e infecciones oportunistas que aumentan las probabilidades de mortalidad.

A pesar de que desde la introducción en 1996 del tratamiento antirretroviral combinado o altamente activo (TARV) la mortalidad por el virus ha disminuido significativamente, es indispensable una adherencia estricta para lograr disminuir la carga viral, esto ofrece a las personas la oportunidad de tener una vida larga a pesar de la presencia de la infección dado que en la actualidad es considerada únicamente como una afección crónica más que como un sinónimo de muerte inminente. En este sentido la adherencia adecuada a los regímenes de medicamentos preescritos es particularmente importante para las personas infectadas pues los resultados óptimos están íntimamente ligados con la eficacia del tratamiento antirretroviral, por el contrario una adherencia subóptima puede generar un aumento en las tasas de fracaso virológico, el desarrollo de mutaciones virales resistentes a los fármacos y un mayor riesgo de mortalidad.

Se tiene evidencia de que el nivel de adherencia a los tratamientos antirretrovirales en América Latina es alrededor del 70% , mientras que en México esta cifra se sitúa en el 65% (Costa et al., 2018; Gutiérrez-Gabriel et al., 2019), sin embargo, para lograr una supresión de la replicación viral exitosa a largo plazo se requieren niveles de cumplimiento que oscilen entre el

90% y el 95%. Estos niveles son el resultado de la interacción de diferentes variables que contribuyen al éxito o fracaso de la adherencia al tratamiento como los factores ambientales, los relacionados con la complejización de los regímenes administrados y los que están relacionados directamente con la persona, entre ellos, el funcionamiento cognitivo.

A este respecto, hay evidencia robusta que indica la existencia de un declive cognitivo en las personas con VIH en comparación con personas seronegativas (Angelovich et al., 2021; Koenig et al., 2016; Zenebe et al., 2022). Sin embargo, la investigación hasta este momento todavía se plantea algunas interrogantes con respecto a si los cambios cognitivos se evidencian en función de la etapa inmunológica, esto es, si dentro del grupo de las personas infectadas con VIH hay diferencias en el desempeño cognitivo que esté determinado por el nivel de inmunosupresión o bien, si los marcadores de progresión (conteo de linfocitos T CD4 y carga viral) guardan alguna relación con el funcionamiento cognitivo. La evidencia en cambio, se ha centrado en los hallazgos que apuntan hacia un deterioro cognitivo global y específico particularmente en funciones ejecutivas, no obstante, son todavía pocos los estudios que mediante la utilización de pruebas neuropsicológicas válidas y específicas hayan analizado de manera dirigida los procesos básicos de funcionamiento ejecutivo como son la memoria de trabajo, el control inhibitorio y la flexibilidad cognitiva y aún más, que describan el desempeño por proceso y su interacción con factores como la adherencia. Este campo de estudio surge de la evidencia acerca de la afección que provoca el VIH sobre circuitos frontoestriatales y por ende en los dominios cognitivos relacionados, no obstante, los estudios que lo han abordado han considerado al funcionamiento ejecutivo como un dominio general a menudo través de una sola medida, por lo que resulta necesaria la evaluación neuropsicológica por medio de pruebas específicas y la descripción del desempeño obtenido en esta población.

En este sentido, dado que el VIH afecta a áreas del cerebro responsables de habilidades cognitivas complejas, es plausible que la disminución en el funcionamiento neuropsicológico de estos dominios pueda deteriorar aun más la capacidad de las personas para adherirse a sus tratamientos debido a la demanda cognitiva que se requiere para mantener estos regímenes pues a pesar de que se han logrado simplificar, el manejo exitoso sigue siendo un desafío cognitivo complejo tanto por las características de los tratamientos observadas en los tiempos de administración, las dosis o las instrucciones especiales, como por la implicación de diferentes procesos cognitivos. A pesar de que existe evidencia en la literatura de la relación entre la cognición y la conducta de adherencia y se han logrado determinar los dominios cognitivos principalmente implicados, todavía no hay consistencia sobre los procesos específicos de funcionamiento ejecutivo que pueden estar relacionados directamente con el apego al tratamiento en esta población.

Por otra parte, la evaluación de la adherencia a los antirretrovirales en la investigación actual ha planteado también algunos desafíos e interrogantes importantes. Si bien, no se ha establecido un estándar de oro al respecto, se ha optado preferentemente por el uso de métodos indirectos para la medición del grado de adherencia, no obstante, la discusión sobre la pertinencia y validez de las diferentes técnicas ha despertado el interés por establecer con precisión si los métodos objetivos y subjetivos guardan alguna relación. Concretamente, se han llevado a cabo pocas investigaciones sobre la relación entre los marcadores de progresión T CD4 y carga viral y el empleo de cuestionarios de autoinforme para medir el apego a los medicamentos. Por ende, resulta importante plantear esta problemática puesto que ayudaría a ampliar el conocimiento sobre los métodos actualmente utilizados.

En suma, debido a que la adherencia estricta al tratamiento es esencial para el manejo adecuado de la enfermedad y para prevenir la progresión y con ello la muerte, el identificar si los

factores cognitivos de compromiso ejecutivo están asociados con la falta de adherencia es de gran importancia en diferentes niveles de atención, en primer lugar a nivel de salud pública debido a los altos costos que la enfermedad representa para los sistemas de salud, a nivel clínico puesto que permitiría la detección temprana, el monitoreo del funcionamiento cognitivo y la identificación del declive progresivo en los pacientes que están tomando este tratamiento, así como predecir aquellos que se encuentran en riesgo disminuir su apego, afectar su salud y calidad de vida. Finalmente permitiría diseñar e implementar intervenciones cognitivas y conductuales que tengan como objetivo mejorar la adherencia mediante el uso de estrategias a través de modelos neuropsicológicos que tengan evidencia de su efectividad.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la relación entre el desempeño en funcionamiento ejecutivo y el grado de adherencia al tratamiento antirretroviral en una muestra de personas que viven con VIH?

### **Objetivos**

#### **a) General**

Describir la correlación entre el desempeño en funciones ejecutivas (flexibilidad cognitiva, control inhibitorio y memoria de trabajo) y el grado de adherencia al tratamiento autorreportada en una muestra de personas que viven con VIH.

#### **b) Específicos**

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los participantes de una muestra de personas que viven con VIH.
2. Describir el desempeño cognitivo general de una muestra de personas que viven con VIH mediante una prueba de tamizaje.

3. Describir el desempeño en los dominios de funcionamiento ejecutivo: memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y control inhibitorio en una muestra de personas que viven con VIH.
4. Determinar si existen diferencias en el desempeño en funcionamiento cognitivo general y en funciones ejecutivas en personas con y sin SIDA.
5. Describir el grado de adherencia a TARV de una muestra de personas que viven con VIH.
6. Determinar si el nivel de marcadores de progresión de la infección se relacionan con el desempeño cognitivo general en una muestra de personas que viven con VIH.
7. Determinar si el nivel de marcadores de progresión de la infección se relacionan con el desempeño en funciones ejecutivas en una muestra de personas que viven con VIH.
8. Determinar la relación entre los marcadores de progresión de la infección como medidas indirectas objetivas de adherencia al tratamiento y el cuestionario de autoreporte como una medida indirecta subjetiva de adherencia al tratamiento en una muestra de personas que viven con VIH
9. Determinar la relación entre el grado de adherencia al tratamiento evaluada mediante un cuestionario de autoreporte y el desempeño cognitivo general medido por una prueba de tamizaje en una muestra de personas que viven con VIH.
10. Determinar la relación entre el grado de adherencia al tratamiento evaluada mediante un cuestionario de autoreporte y las tres medidas de funcionamiento

ejecutivo: memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y control inhibitorio en una muestra de personas que viven con VIH.

## Método

### Diseño y tipo de estudio

Se trata de un estudio de tipo no experimental con un diseño transversal descriptivo correlacional.

### Variables

**Tabla 4**

*Definición conceptual y operacional de las variables*

<b>Variable</b>	<b>Def. conceptual</b>	<b>Def. operacional</b>	<b>Tipo</b>
Adherencia al tratamiento	Grado en que la conducta de un paciente en relación con la toma de la medicación se corresponde con las indicaciones médicas	Puntaje total del CEAT-VIH	Discreta
Funcionamiento cognitivo general	Procesos mentales que nos permiten recibir, seleccionar, almacenar, transformar, elaborar y recuperar la información del ambiente	Puntaje obtenido en MoCA	Discreta
Control inhibitorio	Habilidad para suprimir una respuesta inapropiada en favor de una respuesta orientada a un objetivo	Puntaje obtenido en subprueba de interferencia en el Test de colores y palabras de Stroop	Discreta

<b>Variable</b>	<b>Def. conceptual</b>	<b>Def. operacional</b>	<b>Tipo</b>
Flexibilidad cognitiva	Habilidad que nos permite cambiar entre diferentes conceptos o adaptar el comportamiento para lograr metas en un entorno nuevo o cambiante	Número del total de errores, respuestas perseverativas, errores perseverativos y categorías completadas en el WCST	Discreta
Memoria de trabajo	Sistema de la memoria a corto plazo que mantiene y manipula temporalmente la información	Número de respuestas correctas en la subprueba de Sucesión de Números y Letras de la escala WAIS IV	Discreta

*Nota:* CEAT= Cuestionario de Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antirretroviral;  
 MoCA= Evaluación Cognitiva de Montreal (por sus siglas en inglés); WCST= Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (por sus siglas en inglés); WAIS IV= Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (por sus siglas en inglés)

## **Instrumentos**

### **a) MoCA (Nasreddine et al., 2005)**

Es una prueba breve de tamizaje que se utiliza para evaluar el funcionamiento cognitivo general mediante la exploración de seis dominios: memoria, capacidad visoespacial, función ejecutiva, atención/ concentración/ memoria de trabajo, lenguaje y orientación. La puntuación puede ir de 0-30 puntos y una mayor puntuación indica un mejor

funcionamiento cognitivo, además se suma un punto a los sujetos que tienen una escolaridad menor a 12 años, un puntaje  $\geq 26$  es considerado normal. Esta prueba presenta una consistencia interna estimada a través del alfa de Cronbach de .891, una sensibilidad del 80% y una especificidad del 75% para diagnóstico de deterioro cognitivo (Aguilar-Navarro et al., 2018). Para la presente investigación se utilizó la versión alterna para población mexicana en su versión 7.3 adaptada por Ledesma (2014).

**b) Prueba de colores y palabras de Stroop (Golden, 1978, 2001)**

Es un instrumento que permite evaluar la atención, la flexibilidad cognitiva, la resistencia a la interferencia y el grado de complejidad cognitiva. Está compuesto por tres subescalas y en cada una de ellas se presenta una lámina que contiene 100 ítems en donde el sujeto tiene un máximo de 45 segundos para leerlos. En la primera subescala (palabra “P”) el sujeto lee una lista de palabras que señalan los colores “rojo”, “verde”, “azul” escritas en tinta negra, en la segunda (color “C”) lee solo el color en que están escritas una serie de cuatro letras XXXX que incluyen los colores de la primera lámina, en la última subescala (palabra-color “PC”) la persona debe nombrar el color en que está escrita la palabra que no corresponde a la palabra “rojo” “azul” “verde”.

La prueba de Stroop permite obtener las siguientes puntuaciones: (a) primera lámina, número correcto de palabras leídas (palabra “P”); (b) segunda lámina, número correcto de colores leídos (color “C”), y (c) tercera lámina, número correcto de ítems leídos (palabra-color “PC”). Para calcular la interferencia “INT” se deben aplicar las siguientes formulas: a)  $PC' = P \times C / P + C$  y b)  $INT = PC - PC'$  (Rodríguez Barreto et al., 2016). Este instrumento demostró una consistencia interna a través del alfa de Cronbach de .767, además de ser una herramienta válida para la población mexicana (Elorriaga, 2017).

**c) Prueba de clasificación de cartas de Wisconsin (Grant & Berg, 1948; Heaton et al., 2009)**

Consiste en un instrumento que permite medir el funcionamiento ejecutivo que requiere estrategias de planificación, indagaciones organizadas, utilización de la retroalimentación para cambiar esquemas, cambio de set y flexibilidad cognitiva. Consiste en 4 tarjetas estímulo y 128 tarjetas respuesta que contienen figuras de varias formas (cruz, círculo, triángulo o estrella), colores (rojo, azul, amarillo, verde) y número de figuras (1,2,3,4). La aplicación habitual consiste en colocar las cuatro tarjetas estímulo ante el sujeto y posteriormente entregarle un bloque de 64 cartas e indicarle que tiene que emparejar cada una de las tarjetas de ese bloque con una de las tarjetas de estímulo que se han colocado ante el, indicándole que esto lo puede realizar del modo que más le parezca posible, así cada vez que el sujeto coloque una tarjeta se retroalimentará si lo ha hecho de forma correcta o incorrecta sin decirle cuál es la categoría que debe realizar. Luego cuando el sujeto ha logrado un número determinado de respuestas correctas (10) de manera consecutiva de acuerdo con la categoría de clasificación establecida inicialmente, esta categoría se cambia sin avisar y así se va avanzando en la aplicación cambiando las categorías establecidas como criterios de clasificación seleccionando uno nuevo de entre los posibles (Heaton et al., 2009). Con respecto a las propiedades psicométricas, se ha demostrado que las tareas que agrupa esta prueba presentan una consistencia interna a través de un alfa de Cronbach de .75 (Pérez Parra et al., 2022).

**d) Prueba de números y letras -WAIS-IV (Wechsler, 2014)**

Es una prueba utilizada para medir memoria de trabajo, atención y concentración. consiste en presentar oralmente una serie de números y de letras mezclados para después pedirle al sujeto que los repita que repita los números en orden ascendente y las letras en orden alfabético. Forma parte de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos IV (WAIS-IV), cuenta con normas para población mexicana de acuerdo con el grupo de edad que permiten convertir puntuaciones naturales a puntuaciones escalares que facilitan su interpretación. De acuerdo con las propiedades psicométricas, el coeficiente de confiabilidad de consistencia interna de esta subprueba medido por división de mitades y alfa de Cronbach es de .88.

**e) Cuestionario para la Evaluación de la adhesión al tratamiento antirretroviral en personas con infección por VIH y SIDA - CEAT VIH (Remor, 2002)**

Consiste en un cuestionario de autoinforme para evaluar el grado de adherencia al tratamiento del VIH, se trata de un instrumento breve y fácil de responder que consta de 20 reactivos, actualmente está disponible en diferentes idiomas incluyendo el español. Los ítems que componen el cuestionario abordan diferentes componentes de la conducta de adherencia incluidas las siguientes cinco dimensiones: 1) cumplimiento del tratamiento que incluye la adherencia durante la semana anterior, adherencia general desde que comenzó el tratamiento, cumplimiento del horario y los nombres de los medicamentos prescritos (recordatorio); 2) antecedentes de la falta de adherencia que incluyen a los antecedentes de incumplimiento (por ejemplo sentirse mejor como motivo de omisión de una dosis o sentirse peor después de la ingesta de medicamentos como motivo de omisión, frecuencia de tristeza o depresión previa); 3) interacción con el médico que evalúa la relación médico-paciente y los antecedentes de refuerzos positivos por parte del profesional de salud; 4) creencias del paciente sobre la medicación que incluye el esfuerzo

percibido y el tiempo requerido para tomar la medicación, las dificultades percibidas para tomar el medicamento y las expectativas de los resultados del tratamiento, intensidad de los efectos secundarios, grado de información y conocimiento sobre los medicamentos, grado de satisfacción con el tratamiento, percepciones de los beneficios para la salud y 5) el uso de estrategias para recordar la toma de medicamentos.

La puntuación total se obtiene mediante la combinación de todas las respuestas y permite identificar una tasa global de adherencia a la terapia antirretroviral mediante un número que va del 17 a 89 en donde una mayor puntuación indica una mayor adherencia. Se puede además clasificar el grado de adherencia de acuerdo con el puntaje total obtenido: adherencia *estricta* (buena)= >85 puntos; *adecuada* (esfuerzo)= entre 81 y 85 puntos; *insuficiente* (no cumplimiento) entre 74-80 puntos y *baja* (no cumplimiento)= <73. Por su parte, el análisis de consistencia interna a través del alfa de Cronbach ha mostrado un coeficiente de .706 (Remor, 2013; Valderrama et al., 2008).

**f) Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión - HADS (Zigmond & Snaith, 1983)**

Es un cuestionario auto aplicable breve que consta de 14 ítems en los que se pide al sujeto que describa cómo se ha sentido durante la última semana incluyendo el día de hoy. Está integrado por dos subescalas de siete reactivos cada una, la primera de ansiedad (reactivos impares) y la segunda de depresión (reactivos pares). La subescala de ansiedad tiene como objetivo conocer si la persona ha estado tensa, preocupada o ha tenido sensaciones de temor; por su parte la subescala de depresión se centra en la anhedonia dado que es un rasgo psicopatológico central de la depresión, además contempla otras dimensiones como la pérdida de interés en actividades cotidianas, los pensamientos pesimistas o la capacidad de reír.

Las opciones de respuestas son tipo Likert y van de un rango de cero a tres, el puntaje mínimo que se puede obtener es cero y el puntaje máximo es de 21 para cada subescala. Los puntos de corte son los siguientes: 0-7 ausencia de ansiedad o depresión clínica relevante, 8-10 requiere consideración y 11- 21 presencia de sintomatología relevante y probable ansiedad o depresión. Esta escala ha sido validada además como una herramienta de fácil aplicación y de utilidad para detectar casos de ansiedad y depresión en población mexicana con VIH, así mismo, con respecto a las propiedades psicométricas, el análisis de la consistencia interna ha revelado un alfa de Cronbach de .78 para la subescala de ansiedad y de .85 para la subescala de depresión (Noguera et al., 2013).

### **Muestra**

La muestra del presente estudio es de tipo no probabilística intencional, estuvo conformada por 43 participantes voluntarios con características educativas y sociodemográficas similares, derechohabientes de la clínica especializada “San Fernando” del ISSSTE para pacientes con VIH. Los criterios de selección fueron los siguientes:

#### **Criterios de inclusión**

- a) Contar con estatus serológico positivo a VIH
- b) Encontrarse en estatus activo de TARV
- c) Haber completado las pruebas neuropsicológicas y escalas
- d) Haber firmado consentimiento informado

#### **Criterios de exclusión**

- a) Contar con antecedente de trastornos psiquiátricos, neurológicos o del neurodesarrollo (esquizofrenia, abuso sustancias, TCE, etc.) valorado mediante revisión de expediente y entrevista clínicos.
- b) Presentar sintomatología de ansiedad y/o depresión valorada mediante la escala HADS (un puntaje  $\geq 11$  es indicativo de la presencia de este criterio)
- c) Tener una escolaridad menor a 6 años

### **Escenario**

Las entrevistas y evaluaciones psicológicas y neuropsicológicas se llevaron a cabo en las instalaciones de la Clínica Especializada “San Fernando” para la atención integral a pacientes con VIH y SIDA del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) ubicada en Av. San Fernando, No. 15, Col. Toriello Guerra, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.

Esta clínica otorga servicios de atención integral a personas derechohabientes con infección por VIH en distintas especialidades de la salud como infectología, nutrición, farmacia, enfermería y salud mental compuesta por psiquiatría, psicología y neuropsicología. Todas las fases del estudio se realizaron en consultorios destinados al servicio de psicología y neuropsicología.

### **Procedimiento**

La presente investigación se deriva de la aplicación del protocolo extenso de evaluación neuropsicológica para pacientes con VIH “Neuro-VIH” llevado a cabo por residentes de neuropsicología en dicha clínica, incluida la autora del presente trabajo. Este estudio se llevó a cabo en varias fases que van desde la realización de una entrevista de primera vez hasta el filtrado

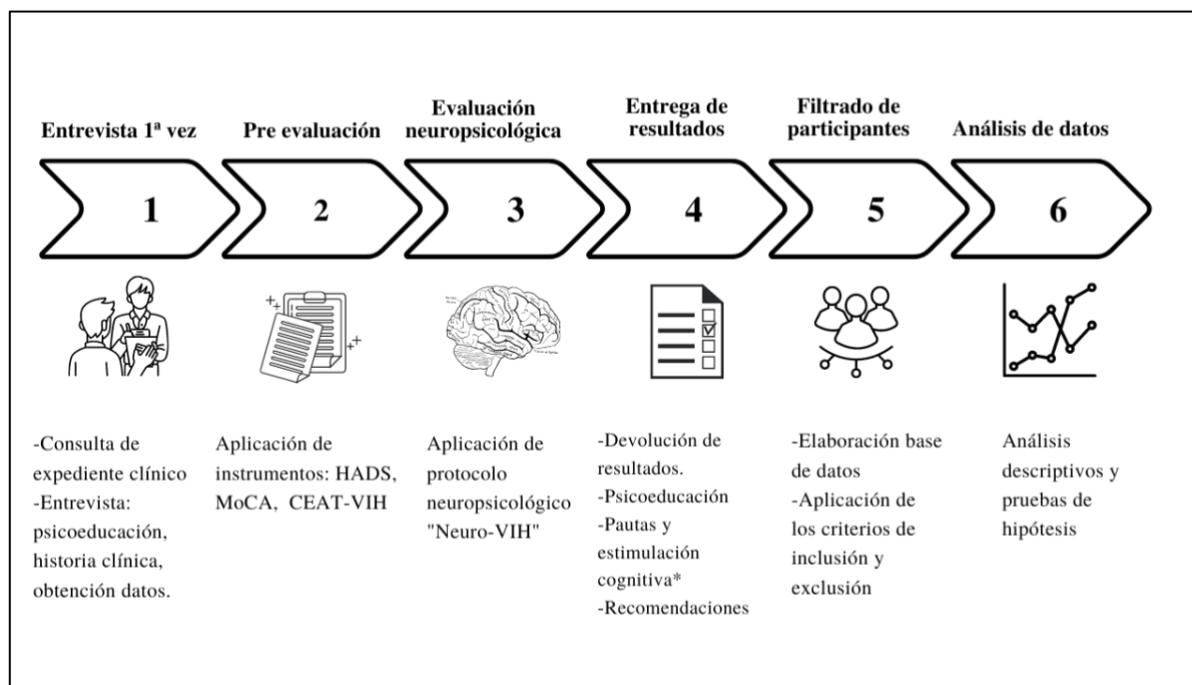
de participantes para la muestra de acuerdo con los criterios establecidos. Estas fases se describen a continuación, el procedimiento general puede observarse en la Figura 2:

- 1. Entrevista de primera vez:** una vez que los pacientes eran atendidos por el servicio de Infectología, se enviaban a consulta de primera vez al servicio de Psicología para la realización de una entrevista clínica con el objetivo de brindar psicoeducación sobre la enfermedad, obtener la historia clínica y en conjunto con la revisión del expediente clínico recabar datos sociodemográficos, e información sobre antecedentes patológicos crónico degenerativos, del desarrollo, neurológicos, psiquiátricos y/o psicológicos, así como antecedentes sobre consumo de sustancias, quejas cognitivas y datos relativos a la infección por VIH como el conteo de linfocitos T CD4 y la carga viral.
- 2. Pre evaluación:** posterior a la entrevista clínica, en la misma sesión se realizó la aplicación de la prueba de tamizaje para la obtención del desempeño cognitivo general MoCA, la escala HADS para determinar la existencia de sintomatología ansiosa y/o depresiva y el CEAT-VIH para obtener el grado de adherencia al tratamiento. Esta sesión tuvo una duración aproximada de 60 minutos.
- 3. Evaluación neuropsicológica:** se citó a los pacientes para una sesión posterior en la que previamente explicado y firmado el consentimiento informado se aplicó el protocolo “Neuro-VIH”, compuesto por 8 pruebas neuropsicológicas. Se utilizaron las siguientes para la presente investigación: WCST-64, prueba de Stroop y subprueba de Sucesión de Números y Letras (WAIS IV). Cada sesión de evaluación tuvo una duración aproximada de 80 minutos  
  
Luego de la aplicación, las pruebas fueron calificadas e interpretadas con normas específicas para población mexicana de acuerdo con la edad y escolaridad de cada paciente y se elaboró un informe de resultados.

4. **Entrega de resultados:** en una cita posterior se informó a cada paciente sobre los resultados de su evaluación neuropsicológica, se brindó psicoeducación sobre las generalidades del impacto del VIH sobre el SNC y la importancia de la adherencia. En los casos que lo requerían se brindaron pautas y sesiones de estimulación cognitiva además de recomendaciones generales de acuerdo con el desempeño obtenido. Cabe señalar que estas tareas se llevan a cabo de forma regular en el servicio como parte de la rutina de atención neuropsicológica.
5. **Filtrado de participantes:** se elaboró una base de datos con la información recabada, se filtraron a aquellos pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y se descartaron a los que cumplían con los criterios de exclusión previamente establecidos para la presente investigación con el objetivo de conformar la muestra final.

## **Figura 2**

*Procedimiento general y fases del estudio “Neuro-VIH”*



*Nota:* \* solo para aquellos pacientes con puntajes por debajo de 2 DE en las pruebas neuropsicológicas aplicadas.

### **Análisis estadístico**

Los datos se analizaron en varios niveles, primero se realizaron análisis descriptivos por medio del análisis de frecuencias con el objetivo de especificar las variables sociodemográficas y clínicas de los participantes y se obtuvieron medidas de tendencia central para el análisis del grado de adherencia en la muestra y el desempeño en la prueba cognitiva de tamizaje y las de funcionamiento ejecutivo.

Posteriormente, debido a las características de la muestra y que los datos presentan una distribución no normal de acuerdo con la prueba de normalidad Shapiro-Wilk, se utilizó estadística no paramétrica. Para determinar las correlaciones entre los marcadores de progresión, el grado de adherencia y las medidas neuropsicológicas, la prueba empleada fue el coeficiente de correlación de Spearman con un nivel de significancia de .05. Por su parte, para determinar si

existían diferencias entre los grupos con y sin SIDA se llevó a cabo un análisis de comparación de medianas U de Mann Whitney.

Los programas estadísticos que se utilizaron para el análisis de los datos fue IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) en su versión 25 y G\* Power versión 3.1 para los análisis post-hoc.

### **Consideraciones éticas**

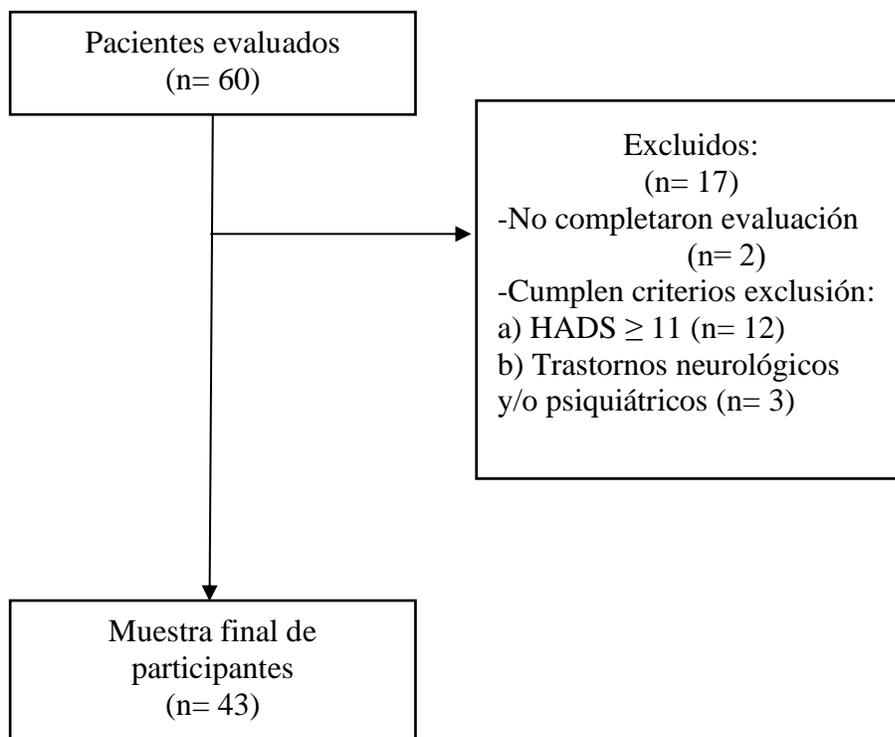
Los datos de este proyecto fueron tratados de manera confidencial, se conservó el anonimato de los participantes y la aceptación de participación se realizó mediante la firma de un consentimiento informado. Asimismo, este proyecto fue elaborado siguiendo los lineamientos y principios de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en 2008, por tanto, no existieron implicaciones éticas relacionadas con la investigación en seres humanos.

## Resultados

Se capturaron un total de 60 pacientes para evaluación (Fases I-IV), luego de filtrar a aquellos pacientes de acuerdo con los criterios establecidos, se descartaron a 18 debido a los siguientes motivos: 2 de ellos no completaron la evaluación en alguna de las fases, 12 presentaron síntomas relevantes de depresión y/o ansiedad de acuerdo con la prueba HADS y 3 presentaron comorbilidad con trastornos neurológicos o psiquiátricos (TCE, trastorno bipolar y trastorno de personalidad). La muestra final estuvo conformada por 43 participantes (Ver Figura 3).

### Figura 3

*Diagrama de flujo de los participantes del estudio*



Con el objetivo de facilitar la comprensión de los resultados obtenidos y de acuerdo con los objetivos planteados en el estudio, los datos se presentarán en dos secciones, la primera corresponde a los análisis descriptivos de las características de la muestra y el desempeño

cognitivo y la segunda a las pruebas de hipótesis de correlación y de diferencia de medianas entre las variables de la investigación.

Para los análisis descriptivos se tomaron en cuenta variables sociodemográficas y clínicas con respecto al avance de la enfermedad, la etapificación inmunológica, la presencia de síntomas de ansiedad y/o depresión y el grado de adherencia reportado por la muestra (Ver Tabla 5).

Del total de 43 participantes, la media de edad fue de 39.7 años, 90.6% de ellos fueron varones y 9.3% mujeres, tuvieron una escolaridad media de 16.3 años. En cuanto a las características clínicas, la duración promedio de la enfermedad a partir de la fecha de diagnóstico fue de 65.8 meses (5.4 años), mientras que la media de tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento fue de 61.2 meses (5.1 años). Por su parte, de acuerdo con las categorías inmunológicas basadas en el recuento absoluto de linfocitos T CD4, 20.9% de los participantes se encontraba en etapa de SIDA al momento de la evaluación (<200), 30.2% presentó un recuento de entre 200-499, mientras que el 48.8% presentó niveles mayores a 500 células por mililitro de sangre. El porcentaje de participantes que se encontraban en estado de carga viral indetectable fue de 58.13%.

Todos los participantes presentaron un puntaje dentro de la norma con respecto a las variables psiquiátricas, los participantes presentaron un puntaje promedio de 4.6 y 1.7 respectivamente en ansiedad y depresión confirmando la ausencia de patología en ambos casos. Los resultados en cuanto a la adherencia al tratamiento antirretroviral muestran que el puntaje promedio fue de 84.7 lo que indica una adherencia adecuada en la muestra, más específicamente 41.8 % tuvo una adherencia estricta, 53.4% tuvo adherencia adecuada, 4.6% tuvo adherencia insuficiente y ningún participante presentó un grado de adherencia baja.

**Tabla 5***Características sociodemográficas y clínicas de los participantes (n=43)*

<b>Variable</b>	<b>M (DE) o %</b>	<b>Rango</b>
<b>Demográficas</b>		
Edad (años)	39.7 (12.3)	19-69
<b>Sexo</b>		
Hombres	90.6%	
Mujeres	9.3%	
Años de educación	16.3 (3.4)	9-25
<b>Clínicas</b>		
Duración enfermedad (meses)	65.8 (88.4)	1-455
Duración tratamiento (meses)	61.2 (87.6)	1-455
Conteo CD4 (absoluto)	502.6 (338.2)	48-1897
<b>Conteo CD4 (por categorías)</b>		
CD4 <200 (SIDA)	20.9%	
CD4 = 200-499	30.2%	
CD4 ≥500	48.8%	
CV (% de indetectables)	58.13%	
HADS Ansiedad	4.6 (2.6)	0-10
HADS Depresión	1.7 (1.6)	0-5
<b>Adherencia al tratamiento</b>		
Puntaje CEAT-VIH	84.7 (2.6)	79-89
Adh-Estricta	41.8 %	
Adh-Adecuada	53.4 %	
Adh-Insuficiente	4.6 %	

*Nota:* M= Media; DE= Desviación estándar; CV= Carga viral; HADS= Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (por sus siglas en inglés); CEAT-VIH= Escala de Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antirretroviral; Adh= Adherencia.

## Desempeño cognitivo

### a) General

En cuanto a los resultados de la prueba de tamizaje general MoCA, se encontró que el puntaje medio fue de 26.1, la puntuación mínima fue de 21 y la máxima de 30. El porcentaje de deterioro cognitivo hallado en la muestra fue de 26.1%, mientras que el 73.8% tuvo un desempeño dentro de la norma (Ver Tabla 6).

**Tabla 6**

*Distribución de desempeño cognitivo general de la muestra*

<b>Desempeño cognitivo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Deterioro	11	26.1
Normal	31	73.8
Total	42	100

### b) Funcionamiento ejecutivo

Con respecto a los resultados de las pruebas específicas administradas, las variables que se tomaron en cuenta para describir el desempeño en flexibilidad cognitiva fueron el número total de errores cometidos, las respuestas perseverativas, los errores perseverativos y número de categorías completadas en la prueba WCST-64. De estas, de acuerdo con las normas para población mexicana establecidas para cada prueba, el rendimiento se mantuvo dentro de los márgenes promedio, a excepción de una ligera disminución (percentil 30) en la variable de categorías completadas cuyo número máximo de categorías por completar es de 6 (Ver Tabla 7).

Para el control inhibitorio, la variable analizada fue la puntuación de interferencia de la prueba de Stroop en donde se obtuvo una media de 2.42, dado que la puntuación normalizada media es de cero, la muestra tuvo en promedio una alta resistencia a la interferencia.

Finalmente para la memoria de trabajo, se analizó el puntaje de respuestas correctas en la subprueba de Sucesión de Números y Letras, obteniendo una media de 17.79 ubicándose también dentro de un rendimiento normal.

**Tabla 7**

*Rendimiento de la muestra en pruebas de funcionamiento ejecutivo*

Variable	Dominio de FE	Media (DE)	Rango
WCST-64			
Errores		18.261(9.01)	7-47
Resp persev	Flexibilidad cognitiva	9.35 (7.09)	2-40
Errores persev		7.47 (5.08)	2-29
Categorías		3.14 (1.39)	0-5
Stroop			
Índice de interferencia	Control inhibitorio	2.42 (9.04)	-16.80-35.72
Sucesión N y L			
Aciertos	Memoria de trabajo	17.79 (3.08)	8-27

*Nota:* FE= Funciones Ejecutivas; DE= Desviación Estándar; WCST= Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (por sus siglas en inglés); N y L= Números y Letras.

### **Comparación del desempeño cognitivo general y en FE entre personas con y sin SIDA**

Con el propósito de conocer si existen diferencias en el desempeño cognitivo general y en las medidas de funcionamiento ejecutivo en relación con la etapificación inmunológica basada en el conteo de linfocitos T CD4 se compararon dos grupos, el primero estuvo conformado por aquellos participantes con <200 cel/mL (SIDA; n=9) y el segundo por aquellos que presentaron niveles >200 cél/mL (no SIDA; n= 34), se llevó a cabo un análisis de comparación de rangos (medianas) mediante la prueba U de Mann-Whitney. En la Tabla 9 se pueden ver los valores de

las medianas para cada grupo (mdn), los rangos, el valor del estadístico (U) y la significancia estadística (*p*).

**Tabla 8**

*Comparación del desempeño cognitivo general y en FE en función de la etapa inmunológica*

Funcionamiento Cognitivo	Etapa inmunológica		U	<i>p</i>
	SIDA	No SIDA		
	Mdn (Rango)	Mdn (Rango)		
<b>General</b>				
Puntaje total MoCA	27 (6)	26 (8)	122	.408
<b>Flexibilidad cognitiva</b>				
WCST-Total de errores	15 (40)	16.50 (33)	146.50	.846
WCST-64 Resp persev	8 (7)	8 (38)	128.50	.463
WCST-64 Errores persev	5 (7)	6.50 (27)	118	.293
Categorías	3 (5)	3 (4)	138.50	.658
<b>Control inhibitorio</b>				
Stroop-Interferencia	6.67 (22.89)	1.23 (52.52)	101	.121
<b>Memoria de trabajo</b>				
Sucesión de N y L	18 (10)	19 (19)	151	.952

*Nota:* Mdn= Mediana; U= U de Mann Whitney; *p*= valor de la significancia; MoCA= Evaluación Cognitiva de Montreal (por sus siglas en inglés); WCST= Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (por sus siglas en inglés); N y L= Números y Letras.

Estos resultados muestran que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desempeño en funcionamiento cognitivo general y en FE de los tres dominios evaluados en función de la etapa inmunológica en que se encontraban los participantes.

### **Relación entre los niveles de T CD4/Carga viral el funcionamiento cognitivo general y ejecutivo**

Con el objetivo de determinar si la cantidad de linfocitos T CD4 y de copias de virus en sangre se relacionaban con el desempeño en las diferentes medidas de funcionamiento ejecutivo y de funcionamiento cognitivo general, se llevó a cabo un análisis de correlación de Spearman entre el conteo de T CD4 absoluto, la carga viral y las variables correspondientes a los dominios de FE y el puntaje de la prueba de tamizaje (Ver Tabla 9).

Los resultados indican que ninguna de las variables de funcionamiento cognitivo tanto general como aquellas pertenecientes a los dominios de funcionamiento ejecutivo estuvo significativamente relacionada con el conteo de linfocitos T CD4 y la carga viral ( $p > .05$ ).

### **Relación entre dos tipos de medidas indirectas para determinar la adherencia al tratamiento**

Con el objetivo de determinar si existe relación entre el conteo de linfocitos T CD4 y la carga viral como medidas indirectas objetivas de adherencia al tratamiento antirretroviral y el puntaje global en el Cuestionario de Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antirretroviral (CEAT-VIH) como una forma de medición indirecta subjetiva del grado de adherencia, se llevaron a cabo análisis de correlación bivariada mediante la prueba no paramétrica rho de Spearman. Los coeficientes de correlación hallados para este análisis así como el resto de correlaciones entre las variables de estudio se muestran en la Tabla 9.

Como puede observarse, la relación que se encontró entre estos métodos de medición para adherencia al tratamiento fue pequeña, pero no estadísticamente significativa ( $p > .05$ ).

### **Relación entre el grado de adherencia y funcionamiento cognitivo general y ejecutivo**

Con respecto al funcionamiento cognitivo general, no se halló correlación significativa entre el puntaje total de la prueba MoCA y el puntaje total de la escala de adherencia CEAT-VIH, el coeficiente hallado fue  $\rho(41) = -.047, p = .767$  (Ver Tabla 9).

Para poder determinar si existe relación entre la variable de grado de adherencia y las tres medidas de funcionamiento ejecutivo se llevaron a cabo análisis de correlación bivariada mediante la prueba rho de Spearman que se muestran en la Tabla 9.

Los resultados obtenidos demuestran que no se hallaron relaciones estadísticamente significativas entre el grado de adherencia reportada en el CEAT-VIH y las variables correspondientes a los dominios de flexibilidad cognitiva, control inhibitorio y memoria de trabajo.

Con el objetivo de conocer si las dimensiones que ofrece la escala CEAT-VIH para evaluar la conducta de adherencia al tratamiento se relacionan o no con el funcionamiento cognitivo, se realizaron análisis bivariados entre las variables de: 1) cumplimiento del tratamiento, 2) antecedentes de la falta de adherencia, 3) interacción con el médico, 4) creencias del paciente, 5) estrategias para mejorar la adherencia y las variables de funcionamiento cognitivo general mediante el puntaje de la prueba de tamizaje MoCA y de funcionamiento ejecutivo a través de los puntajes de las tres medidas: flexibilidad cognitiva, control inhibitorio y memoria de trabajo.

Los resultados se pueden observar en la Tabla 10, los hallazgos mostraron una correlación positiva estadísticamente significativa entre la dimensión de creencias del paciente y el puntaje total del MoCA, esta relación tuvo una fuerza de asociación baja con un valor de  $\rho(41) = .331, p = .040$ . Análisis post hoc revelaron una potencia estadística de .55, por tanto, la probabilidad de cometer un error de tipo II es de 45%.

Los hallazgos mostraron además una correlación negativa estadísticamente significativa entre la dimensión de interacción con el médico y la variable de número de categorías completadas en el WCST, esta relación tuvo una fuerza de asociación baja y un valor de  $\rho(41) = -.324, p = .041$ .

Análisis post hoc revelaron una potencia estadística de .55, por tanto, la probabilidad de cometer un error de tipo II es de 45%.

**Tabla 9***Correlaciones entre las variables de estudio*

Variable	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Desempeño cognitivo general										
1. Puntaje total MoCA	-									
Funciones ejecutivas										
2. Errores totales-WCST 64	-.368*	-								
3. Respuestas perseverativas-WCST 64	-.167	.538**	-							
4. Errores perseverativos-WCST 64	-.096	.586**	.780**	-						
5. Categorías-WCST 64	.383*	-.924**	-.427**	-.471**	-					
6. Interferencia-Stroop	.308*	-.107	-.034	-.083	.072	-				
7. Sucesión de NyL-WAIS IV	.333*	-.318*	-.125	-.265	.263	.148	-			
Adherencia al tratamiento										
8. Puntaje total CEAT-VIH	.047	.053	-.133	.063	.070	-.063	.039	-		
Estudios de laboratorio										
9. Conteo absoluto T CD4	-.028	-.082	.047	.014	.129	-.110	.114	-.125	-	
10. Carga Viral	.012	.016	-.041	-.002	-.077	-.092	.201	.104	-.104	-

Nota: \* Sig. < .05 (bilateral); \*\* Sig. <.01 (bilateral); MoCA= Evaluación Cognitiva de Montreal (por sus siglas en inglés); WCST= Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (por sus siglas en inglés); N y L= Números y Letras; WAIS IV= Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (por sus siglas en inglés); CEAT-VIH = Cuestionario para la Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antirretroviral.

**Tabla 10***Correlaciones entre las dimensiones del CEAT-VIH y el funcionamiento cognitivo general y ejecutivo*

Variable	Dimensiones del CEAT-VIH				
	Cumplimiento del tratamiento	Antecedentes de la falta de adherencia	Interacción con el médico	Creencias del paciente	Estrategias para mejorar la adherencia
Desempeño cognitivo general					
Puntaje total MoCA	-.054	-.191	-.287	.331*	-.121
Funciones ejecutivas					
Errores totales-WCST 64	.218	-.086	.311	-.157	-.076
Respuestas perseverativas-WCST 64	-.066	.169	-.028	-.131	.014
Errores perseverativos-WCST 64	-.050	-.150	.106	.083	-.161
Categorías-WCST 64	-.154	.144	-.324*	.235	.130
Interferencia-Stroop	.079	.249	-.191	-.049	.000
Sucesión de NyL-WAIS IV	-.266	.090	-.152	.241	.260

Nota: \* Sig. < .05 (bilateral); MoCA= Evaluación Cognitiva de Montreal (por sus siglas en inglés); WCST= Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (por sus siglas en inglés); N y L= Números y Letras; WAIS IV= Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (por sus siglas en inglés); CEAT-VIH = Cuestionario para la Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antirretroviral.

## Discusión

En la presente investigación se buscó determinar si el desempeño en tres de los principales dominios de funcionamiento ejecutivo: flexibilidad cognitiva, control inhibitorio y memoria de trabajo estaba relacionado con el grado de adherencia al tratamiento en una muestra de personas que viven con VIH sin comorbilidades. Los objetivos específicos incluyeron describir el desempeño de la muestra en funcionamiento cognitivo general, en las medidas de funcionamiento ejecutivo y el grado de adherencia, investigar si existen diferencias en el funcionamiento cognitivo de los participantes en función de la presencia o no de SIDA, determinar si el desempeño ejecutivo tiene alguna relación con el estado inmunológico y conocer si existe relación entre dos mediciones diferentes de adherencia al tratamiento: una medida objetiva basada en el recuento de linfocitos T CD4 y el uso de un cuestionario de autoinforme como medida subjetiva.

Con respecto al desempeño cognitivo general, los resultados indicaron que una cuarta parte de la muestra (26.1%) presentó un desempeño por debajo de la norma, lo cual indica un deterioro global de las funciones cognitivas evaluadas en la prueba de tamizaje. De acuerdo con cifras actuales la mitad de las personas que viven con VIH presenta algún grado de deterioro neurocognitivo o trastorno neurocognitivo (Zenebe et al., 2022), de tal forma que estos datos contrastan con los hallazgos del presente estudio con respecto a la magnitud. Asimismo, en estudios previos que utilizan la prueba de tamizaje MoCA para identificar trastornos cognitivos en VIH se ha encontrado que la media de puntaje es significativamente menor comparada con los puntajes reportados en población normal (Koenig et al., 2016). Esta baja prevalencia de deterioro cognitivo en la muestra puede deberse a varios factores: en primer lugar destaca el alto nivel de escolaridad reportado en los resultados dado que los participantes contaban en promedio con

estudios profesionales de licenciatura, esta variable resulta de interés debido a que el bajo nivel de educación es uno de los factores sociodemográficos más frecuentemente reportados en la literatura como asociados con trastornos neurocognitivos en esta población (Bonnet et al., 2013; Mugendi et al., 2019; Yakasai et al., 2015; Zenebe et al., 2022), en este sentido, la alta escolaridad de la muestra podría estar jugando un papel protector para deterioro cognitivo. Por otra parte, la edad también parece tener una función importante para la presencia de deterioro cognitivo en vista de que, en promedio los participantes se encontraban aún en la adultez media, a este respecto se ha reportado que una edad avanzada se asocia de manera fuerte y positiva con una mayor probabilidad de deterioro cognitivo en comparación con personas más jóvenes, (Mossie et al., 2014; Pinheiro et al., 2016; Wubetu et al., 2021), esta relación puede deberse a una mala respuesta al tratamiento o bien a la progresión más rápida de la enfermedad en la vejez, por tanto, la ausencia en este estudio de participantes con edades avanzadas podría explicar en parte la baja prevalencia de deterioro global de las funciones cognitivas.

Otro factor a considerar en la explicación de estos resultados es la ausencia controlada de comorbilidades psiquiátricas, como síntomas de ansiedad y de depresión, enfermedades neurológicas y del neurodesarrollo, esto debido a que cada una de estas patologías representa un factor de riesgo importante en la disfunción cognitiva que puede ser atribuido a múltiples causas. Hallazgos en previos estudios han relevado que la depresión, ansiedad y un historial de lesiones cerebrales están claramente asociadas con deterioro cognitivo sintomático (Pinheiro et al., 2016). Particularmente la depresión representa un trastorno altamente prevalente en las personas con VIH y es negativamente asociada con el funcionamiento cognitivo (Rubin & Maki, 2019), por lo que el control de variables de comorbilidad podría también estar relacionado con la baja prevalencia de deterioro cognitivo en esta investigación.

Por otra parte, entre las variables clínicas directamente relacionadas con la infección, niveles de T CD4 menores a 500 células se han asociado con la presencia de deterioro cognitivo aun cuando los pacientes se encuentran bajo tratamiento antirretroviral (Pinheiro et al., 2016; Tsegaw et al., 2017). En la misma línea, un mayor conteo de linfocitos T CD4 se ha propuesto como protector contra los trastornos neurocognitivos asociados reduciendo el riesgo de aparición (Mugendi et al., 2019). En este sentido con respecto a los hallazgos, el hecho de que solo la quinta parte de los participantes presentó inmunosupresión severa caracterizada por niveles muy bajos de T CD4 al momento de la evaluación podría estar relacionado con un desempeño cognitivo general dentro de la norma.

Finalmente, en cuanto a estos resultados, una pobre adherencia también ha sido considerada como predictor de deterioro cognitivo (Tsegaw et al., 2017). No obstante a pesar de que hoy en día la dirección de esta relación no es totalmente clara, los hallazgos de este estudio con respecto al grado de adherencia adecuado permiten dirigir la atención hacia la conservación de las capacidades cognitivas como prerequisite para el cumplimiento de los tratamientos antirretrovirales y por tanto de la disminución del riesgo de resistencia y empeoramiento de la enfermedad. Por ende, la adecuada adherencia estaría relacionada con el desempeño cognitivo adecuado de la muestra.

En lo que concierne al desempeño en los dominios de funcionamiento ejecutivo, los resultados mostraron una conservación general de los procesos de flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo y control inhibitorio, con una ligera disminución en el número de categorías completadas en el WCST cuya variable ha sido considerada como un indicador para flexibilidad cognitiva (Miles et al., 2021). Déficits en funciones ejecutivas han sido ampliamente reportados como una de las alteraciones cognitivas más importantes en los pacientes con VIH, no obstante, todavía no son totalmente claros los hallazgos sobre el efecto de la infección por este virus en

aspectos específicos del funcionamiento ejecutivo en la era de los antirretrovirales modernos, aunado a ello es importante señalar que se pueden identificar algunas discrepancias con los presentes resultados: con respecto a la flexibilidad cognitiva, estudios previos (Cruz et al., 2022b; Kanmogne et al., 2018) han identificado puntuaciones que caen por debajo de la norma en la prueba WCST cuando se comparan con personas sanas, estos hallazgos reportan que cerca de la quinta parte de las personas seropositivas presentan dificultades en los cinco indicadores de flexibilidad cognitiva que ofrece la prueba, mientras que esta posibilidad se reduce drásticamente en el caso de las personas VIH negativas. No obstante, entre estos indicadores se incluyó la variable de categorías completadas cuya disminución coincide con los presentes hallazgos y que parece indicar leves dificultades en la flexibilidad cognitiva. Esta variable de categorías completadas se refiere al número total de conjuntos de tarjetas que un participante puede completar correctamente durante toda la prueba, por lo que un número mayor de categorías completadas indica una mayor flexibilidad cognitiva y la capacidad de adaptarse de manera eficiente a los cambios en el entorno de la tarea, por ende, los participantes en este estudio parecen haber presentado ligeras dificultades en este dominio.

En cuanto a la memoria de trabajo, los resultados también discrepan con respecto a lo reportado en la literatura en vista de que se ha subrayado la implicación del componente ejecutivo central de la memoria de trabajo como una de las fallas más frecuentemente reportadas en los pacientes con VIH y uno de los predictores más fuertes de falla cognitiva (Ripamonti & Clerici, 2020b; Walker & Brown, 2018). Así mismo, en estudios previos en donde utilizan la misma prueba de Sucesión de números y letras para evaluar este componente (Janssen et al., 2013; Prakash et al., 2017) los pacientes seropositivos tuvieron un puntaje menor, a diferencia del desempeño normal observado en este estudio. Para el caso del control inhibitorio, los hallazgos también son distintos a los resultados de previas investigaciones en las que se utiliza igualmente

la tarea de interferencia de la prueba de Stroop, en estas los participantes seropositivos se desempeñaron significativamente peor que los sanos aunque con un tamaño de efecto pequeño (Walker & Brown, 2018), por lo que los datos parecen apuntar hacia la existencia de anomalías en los procesos ejecutivos de inhibición en esta población.

El desempeño más eficiente en los dominios de funcionamiento ejecutivo de los pacientes VIH en la presente muestra puede ser atribuible a varias razones dado que los diferentes procesos involucrados en el funcionamiento ejecutivo al igual que sucede en el desempeño cognitivo general están influenciados por múltiples factores demográficos y clínicos, uno de ellos es que la duración de la enfermedad en estos pacientes fue más corta dado que su diagnóstico era relativamente reciente (5 años), mientras que en otros estudios los participantes suelen evaluarse tras un mayor tiempo desde el diagnóstico (cerca de los 20 años). A este respecto se ha reportado que parece haber una tendencia a que los pacientes con mayor tiempo de enfermedad presenten un deterioro cognitivo más evidente (Santos-Silva et al., 2017), sobre todo en aquellas funciones asociadas con los lóbulos frontales, por ende un menor tiempo con la infección parece explicar la conservación de estos procesos ejecutivos. En estrecha relación con lo anterior, la edad que como ya se ha descrito juega un papel importante en la manifestación de alteraciones cognitivas generales, también parece estar asociada con los déficits en habilidades ejecutivas pues los estudios que se han realizado en grupos de personas seropositivas de edades avanzadas demuestran mayores afectaciones que podrían estar relacionadas con la vulnerabilidad de las regiones prefrontales a los efectos del envejecimiento (Chen et al., 2019). Por tal motivo, una edad joven en la muestra parece explicar el desempeño ejecutivo normal.

Otros factores como la escolaridad alta y el conteo de linfocitos T CD4 también parecen explicar estos hallazgos de la misma forma en que interactúan con el desempeño cognitivo general que fue descrito previamente. En soporte a esta última variable, hallazgos actuales

señalan que la inmunosupresión severa puede causar daño irreversible a los sistemas frontales que son responsables de procesos de tipo ejecutivo (Hassanzadeh-Behbahani et al., 2020), de tal manera que la conservación en este caso de un estado inmunológico estable puede también explicar estos resultados.

Otro de los objetivos de este estudio fue determinar si existen diferencias en el funcionamiento cognitivo general y ejecutivo en personas con y sin SIDA (en función del conteo de linfocitos T CD4 como criterio de definición de caso). A este respecto, los resultados no mostraron diferencias en los participantes para ninguna de las variables de funcionamiento cognitivo, no obstante, previos estudios han encontrado resultados distintos con respecto al funcionamiento general subrayando que la severidad de los cambios cognitivos coincide con la progresión de la enfermedad (Heaton et al., 1995; Rodríguez-Alvarez et al., 2007), mostrando así diferencias en el deterioro neuropsicológico entre pacientes en las distintas etapas de la enfermedad: asintomáticos, con baja sintomatología y en estado de SIDA. Esta discrepancia se puede deber a que tal como se señaló previamente, la mayoría de los participantes no se encontraba en inmunosupresión severa por lo que el grupo de SIDA fue bastante más reducido en comparación con el grupo sin SIDA.

Por su parte, en lo que respecta al funcionamiento ejecutivo como un dominio general, el estudio de Baldewicz et al. (2004) coincide con estos resultados dado que reportan que no hubo diferencias estadísticamente significativas en este dominio entre grupos de pacientes VIH-, VIH+ sin SIDA, por el contrario los dominios en los que sí dan cuenta de diferencias fueron la velocidad de procesamiento de información y el control motor fino. Sin embargo, cuando se realizan análisis de forma más específica sobre distintos procesos ejecutivos como en el caso del estudio de York et al., (2001) se observa que los individuos sintomáticos de etapas posteriores presentan dificultades en el almacenamiento de información verbal en la memoria de trabajo, no

así los que se encuentran en una etapa asintomática inicial. Es importante señalar que cuando se tomó en cuenta la escolaridad como covariable el desempeño en el almacén fonológico de la memoria de trabajo no se observó con cambios entre los grupos; así mismo, los investigadores no reportan el uso de tratamiento antirretroviral en su muestra, por lo que estas variables podrían explicar los resultados discrepantes con el presente estudio con las características de la muestra antes ya mencionadas.

En lo que se refiere al grado de adherencia al tratamiento antirretroviral, los hallazgos mostraron que en promedio fue adecuado, la mayor parte de los participantes (95%) presentó adherencia adecuada o estricta (igual o superior al 90%), solo una pequeña fracción se situó en insuficiente, vale la pena destacar además que ninguno de los participantes puntuó en un grado de adherencia bajo. Estos resultados están muy por encima de las tasas de adherencia reportadas a nivel global en las que se sugiere que la proporción media de personas que tienen un cumplimiento del 90% al tratamiento antirretroviral es del 62% (Ortego et al., 2011). De manera similar, en un metaanálisis de estudios que se llevaron a cabo en países de latinoamérica, la proporción de pacientes que tuvieron alta adherencia fue del 70% sugiriendo que esta puede estar por debajo de los niveles necesarios para una supresión exitosa de la carga viral a largo plazo (Costa et al., 2018). Estas diferencias en el grado de adherencia entre estudios pueden atribuirse a varias causas que incluyen aspectos metodológicos y características sociodemográficas de la muestra, entre los primeros se encuentran la heterogeneidad en los marcos de tiempo de recuerdo (3-4 días, 7 días, 30 días, 90 días) utilizados en los estudios citados para estimar el apego en relación con la toma de medicamento dado que se ha sugerido que marcos de tiempo más cortos producen estimaciones que son menos propensas al sesgo de recuerdo y tienden a reportar proporciones mejores de adherencia, mientras que intervalos de tiempo más largos podrían producir más estimaciones de baja adherencia (Costa et al., 2018). A este respecto, el marco

utilizado en el presente estudio fue de 7 días para el recuerdo, por lo que se sugiere que las estimaciones fueron además precisas. Otra diferencia observada en el resto de estudios incluidos en los metanálisis es la heterogeneidad de los umbrales utilizados para la definición de buena u óptima adherencia puesto que algunos diseños metodológicos son más exigentes proponiendo tasas  $\geq 95\%$ , en tanto que en otros como el presente, se define como una buena adherencia a puntajes iguales o mayores a 90%. Finalmente en los aspectos metodológicos que podrían explicar las variaciones en los grados de adherencia reportados destaca la diversidad de métodos de evaluación considerando que, si bien el CEAT-VIH destaca como uno de los instrumentos estandarizados más utilizados en los estudios y en general se opta por utilizar únicamente cuestionarios de autoreporte, también hay otros que prefieren usar una combinación de métodos subjetivos y objetivos como el conteo de píldoras y sistemas de monitoreo electrónico, por lo cual, esta diferencia podría estar generando esta variabilidad.

Entre los factores sociodemográficos que podrían afectar a la adherencia y por tanto estar relacionados con estas discrepancias se encuentran el nivel educativo (de Carvalho et al., 2007; Dorcélus et al., 2021; Kyser et al., 2011) –se ha observado que pacientes con más años de educación presentan mayores grados de adherencia– que puede incidir en un mayor conocimiento previo sobre la importancia del apego y cuidado a la salud; mayor acceso a servicios de salud previos y apoyo social; y la edad dado que se ha identificado que las personas más jóvenes tienden a cumplir menos en sus tratamientos en comparación con las mayores (O’Connell et al., 2022)

En cuanto a variables clínicas que podrían estar asociadas con el grado de adhesión alto, se encuentra la ausencia de sintomatología ansiosa y depresiva controlada en la muestra debido a que se ha reportado que a mayores niveles de ansiedad, depresión y estrés se observan menores

niveles de adherencia, así mismo, el tiempo de infección parece tener un impacto en el patrón de adhesión, específicamente, aquellos pacientes con menos de 82 meses de infección parecen ser los más estrictos en el cumplimiento (Remor, 2002), de tal forma que el promedio de tiempo desde el diagnóstico de la infección arrojado en los presentes resultados concuerda con hallazgos previos.

No obstante las tasas de adherencia internacionales y latinoamericanas, los resultados presentes concuerdan con lo reportado por Pérez-Salgado et al. (2015) en su estudio llevado a cabo en dos instituciones en México (ISSSTE/Secretaría de Salud) en donde se halló que el porcentaje de buena adherencia fue de 95%, por lo que al igual que en esta investigación los pacientes presentaron muy bajas tasas de adherencia subóptima. Esta similitud puede ser atribuida a que las muestras de ambos estudios comparten las características sociodemográficas y clínicas antes mencionadas y la mayoría de los participantes pertenecían a la misma institución cuyo seguimiento y tratamiento de la enfermedad es equivalente.

Otro de los objetivos que se plantearon en esta investigación fue determinar si los marcadores de estatus clínico de la enfermedad tienen alguna relación con el desempeño cognitivo general y específico en los dominios de funcionamiento ejecutivo evaluados, a este respecto los resultados parecen indicar que el nivel de inmunosupresión indicado por la cantidad de linfocitos T CD4 no guarda relación con el desempeño cognitivo global y ejecutivo. Estos hallazgos en cuanto al funcionamiento general discrepan con resultados previos (Fazeli et al., 2017; Fitri et al., 2018) en donde se reporta una correlación positiva significativa entre T CD4 y el puntaje de la prueba de tamizaje MoCA que es independiente de la edad, escolaridad y duración del tratamiento, no obstante, cabe señalar que en el presente análisis no se llevaron a cabo ajustes para estas variables, por lo que se sugiere que en futuras investigaciones se tomen en cuenta. Por otro lado, en lo que respecta a los dominios de funcionamiento ejecutivo, los

hallazgos concuerdan con varios estudios, particularmente se han llevado a cabo análisis de correlación entre el conteo de T CD4 y los puntajes en pruebas que evalúan memoria de trabajo (Akolo et al., 2014; Faílde & Lopez, 2005; Prakash et al., 2017; York et al., 2001) encontrando no asociación entre estas variables, esto parece indicar que las alteraciones encontrados en algunos estudios sobre la capacidad de almacenamiento de la memoria de trabajo no estarían relacionadas directamente con la supresión inmunológica sino con otros factores que afectan el funcionamiento de los lóbulos frontales y sus conexiones. Del mismo modo en consonancia con estos datos, no se han hallado previamente relaciones estadísticamente significativas entre el desempeño en pruebas de control inhibitorio (Stroop) y los niveles de T CD4 (Akolo et al., 2014).

Con respecto a lo obtenido sobre la cantidad de virus en sangre y el funcionamiento cognitivo, no se encontraron relaciones significativas entre estas variables, estos resultados sugieren que el funcionamiento cognitivo parece ser independiente de los niveles de carga viral y coinciden con observaciones previas con respecto a la memoria de trabajo en donde se reporta que no se encontró asociación entre pruebas de almacenamiento temporal y la carga viral, no obstante, discrepan con resultados sobre una relación significativa entre la capacidad de control inhibitorio y los niveles de virus en sangre y entre el funcionamiento ejecutivo como un dominio general y la carga viral (Akolo et al., 2014).

La variabilidad en las observaciones encontradas entre estudios puede deberse a la heterogeneidad y complejidad de la metodología utilizada entre estos, dado que algunos de ellos reportan haber determinado los marcadores clínicos en un mismo momento, mientras que otros con metodología más rigurosa refieren haber analizado el promedio de varios exámenes realizados en un periodo de tiempo determinado, así mismo, existen diferencias en los umbrales de detección de la carga viral que está determinado por el tipo de equipo utilizado lo que puede

contribuir a la diferencia en los resultados. En el presente estudio el momento de toma de muestra no fue controlado debido a que los datos fueron extraídos de los expedientes clínicos de cada paciente. Así mismo, se identifican diferencias en la forma de evaluación y de operacionalización de las funciones ejecutivas debido a la diversidad de instrumentos utilizados y a que en varios estudios se prefiere el uso de puntuaciones globales para todos los procesos ejecutivos implicados limitando la posibilidad de realizar análisis específicos sobre la contribución de cada uno. En suma en cuanto a estos resultados, los hallazgos no son totalmente claros aún, sin embargo, se sugiere tomar en cuenta para futuras investigaciones los aspectos metodológicos antes mencionados y controlar las variables sociodemográficas que como se ha visto tienen un impacto importante los datos obtenidos.

Por otra parte, en este estudio se buscó también determinar si existe relación entre los marcadores de estatus clínico entendidos como medidas indirectas objetivas de adherencia al tratamiento y el cuestionario de autoreporte CEAT-VIH como una medida indirecta subjetiva, al respecto, no se hallaron relaciones estadísticamente significativas entre estos métodos de estimación de adherencia. Resulta particularmente importante entender la relación entre las diferentes estrategias de medición de la adherencia debido a que los cuestionarios de autoreporte son la forma de medición más ampliamente utilizada por los profesionales de la salud y conocer la asociación con indicadores de respuesta terapéutica y pronóstico clínico que son más objetivos ayudaría a ponderar más el valor de su uso en la práctica clínica y aprovechar la flexibilidad que otorgan, además de reunir información sobre otros aspectos importantes relacionados con la conducta de adherencia y que permiten entender de forma más integral los factores que están asociados con ella. Aun cuando los resultados en esta investigación no apuntan hacia una relación significativa entre estas medidas, estudios previos señalan que sí hay un patrón sólido de asociación, particularmente entre la carga viral y las medidas de autoinforme puesto que en el

85% de los estudios analizados en una revisión se hallaron relaciones significativas, este hallazgo fue independiente de la modalidad de administración y los periodos de recuerdo por lo que parece generalizarse a todas las mediciones de autoinforme (Simoni et al., 2006). Aunado a ello, se ha identificado que los cuestionarios de autoreporte son capaces de predecir significativamente resultados clínicos como la carga viral detectable (Mekuria et al., 2016) por lo cual su uso y eficacia es altamente recomendado.

La no asociación encontrada en este estudio puede deberse a aspectos de precisión metodológica que se han mencionado previamente, particularmente a que el momento en que se realizaron las mediciones de carga viral no fue controlado. Por su parte, se reporta un patrón significativo menos consistente (62%) de asociación entre las medidas de autoreporte y los niveles de linfocitos T CD4, que es más coherente con los presentes resultados y que parece justificarse por efecto de un retraso en la respuesta inmune de los T CD4 una vez iniciado el tratamiento antirretroviral, por lo que las mediciones realizadas en este indicador podrían no reflejar de manera precisa el apego a los fármacos.

Finalmente, como objetivo principal de esta investigación se indagó acerca de la relación entre la adherencia al tratamiento y el desempeño cognitivo general y ejecutivo en los procesos específicos evaluados. En lo que respecta al grado de adherencia global, contrario a lo esperado, no se hallaron relaciones significativas con el rendimiento cognitivo tanto general como específico, hallazgos previos contrastan con estos resultados dado que se han encontrado relaciones significativas en análisis bivariados entre medidas globales de funcionamiento cognitivo y adherencia antirretroviral (Barclay et al., 2007b; Ettenhofer et al., 2010; Hinkin et al., 2002, 2004; Patton et al., 2012). En adición a esto, en una revisión sobre la relación entre ambas variables (Lovejoy & Suhr, 2009) se determinó que los hallazgos significativos parecen más pronunciados para las variables o puntuaciones que representan constructos de funcionamiento

cognitivo global y funcionamiento ejecutivo. En relación con esta discrepancia, pueden analizarse diversos factores que podrían explicarla, uno de los más sobresalientes es la contribución de la edad puesto que se ha encontrado que la asociación parece ser significativa solo en personas mayores seropositivas probablemente debido a una mayor vulnerabilidad a la disfunción cognitiva bajo condiciones de baja adherencia, mientras que para los jóvenes el peso es menor (Barclay et al., 2007a; Hinkin et al., 2004), en este sentido, la edad temprana de los participantes del estudio podría ser estar interrumpiendo la relación entre el grado de adherencia y su funcionamiento cognitivo. Se ha señalado también el papel de la escolaridad como predictor de adherencia (Patton et al., 2012) considerándolo como reserva cognitiva debido a que parece tener papel muy importante en la expresión de alteraciones cognitivas, por tanto, como ya se ha descrito con anterioridad, el alto nivel educativo encontrado en la muestra parece estar protegiendo y regulando la asociación entre la adherencia y la cognición.

En lo que concierne al funcionamiento ejecutivo, son pocos los estudios hasta el momento que hayan analizado esta relación mediante pruebas específicas o a través de puntajes de dominio que sean particulares para cada proceso, no obstante, a diferencia de los hallazgos presentes existe evidencia de la existencia de relaciones significativas entre el desempeño en tareas de funcionamiento ejecutivo y la adherencia antirretroviral. Los análisis que han investigado esta relación por subdominio cognitivo han demostrado que las personas con alteraciones en el funcionamiento ejecutivo parecen tener más dificultades para administrar los regímenes de medicación, particularmente cuando estos son más complejos y requieren más tomas durante el día, instrucciones especiales u horarios de dosificación variables, lo cual parece tener una estrecha relación con los procesos ejecutivos involucrados debido a que requieren de la capacidad para incorporar nueva información sobre sus medicamentos, para adaptarse a los cambios de regimenes, para generar estrategias de solución de problemas, deben además mantener

información a corto plazo en la memoria e inhibir respuestas prepotentes que son incompatibles con la conducta objetivo, en este caso a conducta de adherencia.

En estrecha relación con lo anterior, hallazgos previos indican relaciones significativas entre el desempeño en pruebas de flexibilidad cognitiva (WCST, Trail Making Test-B) y la adherencia (Patton et al., 2012; Solomon & Halkitis, 2008), adicionalmente reportan que a aquellos participantes con tasas de adherencia subóptima les toma más tiempo completar las pruebas de este dominio, lo cual se ha vinculado con la disfunción de los sistemas ejecutivos/frontales y la expresión en la dificultad para apegarse al tratamiento. La implicación funcional de esta relación parece justificarse en el hecho de que algunos regímenes de medicamentos pueden requerir cambios y adaptaciones parciales o totales a los esquemas de fármacos que van desde los ajustes a las dosis hasta la incorporación de nuevos medicamentos con lo cual los pacientes requieren alterar el plan original y desarrollar un nuevo curso de acción basado en la información que su médico les proporcione. Cabe señalar que a pesar de que en esta muestra se detectaron ligeras dificultades en uno de los indicadores de flexibilidad cognitiva, estos déficits no estuvieron relacionados con el grado de adherencia, probablemente debido a la variabilidad individual puesto que a pesar de enfrentar estas alteraciones, algunas personas pueden seguir teniendo un buen apego a su tratamiento, o bien, igualmente el hecho de que si bien en este estudio la complejidad del regimen no se controló como covariable, la mayoría de los participantes se encontraba bajo esquemas sencillos de tratamiento que conllevaban la ingesta de una sola pastilla, no obstante el estudio de otros factores influyentes puede aportar en la comprensión de esta compleja relación.

Otros estudios han aportado evidencia sobre la relación entre el control inhibitorio y la adherencia al tratamiento (Konstantinopoulou et al., 2021; Thames et al., 2011, 2013), no obstante, es importante resaltar que las correlaciones halladas en la mayoría de estos estudios se

debieron principalmente a los grupos de edad mayor, lo que sugiere que nuevamente la edad parece estar mediando esta relación, por ende, es posible que de acuerdo con estos estudios el funcionamiento ejecutivo en cuanto a la habilidad de controlar respuestas impulsivas tenga un papel más importante en la ejecución de conductas complejas como la adherencia a medida que las personas envejecen. Desde esta perspectiva, es probable que la edad joven de la muestra sea la causa de que no se hallaran relaciones significativas entre estas variables.

A diferencia de la falta de relación entre la memoria de trabajo y el grado de adherencia de este estudio, observaciones anteriores han reportado resultados contrarios, particularmente Patton et al. (2012), Hinkin et al. (2002) y Levine et al. (2005) informaron un efecto principal de procesos como la memoria de trabajo y la atención sobre la adherencia a los medicamentos, así mismo, la falta de adherencia en esta relación se vio exacerbada ante regímenes de tratamiento más complejos, lo cual es razonable debido a que la memoria de trabajo es un proceso que requiere de la retención y manipulación temporal de la información para llevar a cabo conductas complejas, en este sentido la complejización de los regímenes puede implicar múltiples fármacos, dosis u horarios que deberán ser recordados en un periodo de tiempo corto, así mismo, la memoria de trabajo no es un proceso aislado, sino que interactúa con otras funciones como la planeación, la toma de decisiones y la regulación que son habilidades necesarias para coordinar las dosis, horarios y las pautas de administración recomendadas. Bajo este argumento, de la misma forma en que ocurre con los otros procesos ejecutivos, un régimen de medicación sencillo generalizado entre la muestra parece explicar la falta de relación entre la memoria de trabajo y la adherencia en esta investigación.

Con respecto a la asociación entre las diferentes dimensiones del cuestionario de autoreporte de adherencia y el funcionamiento cognitivo, se encontró una relación débil entre la dimensión de creencias del paciente y el desempeño cognitivo general. La dimensión de creencias

del paciente implica todas las actitudes, conocimientos y conductas que emplean frente al tratamiento antirretroviral, por ende, este hallazgo parece indicar que aquellos pacientes con una capacidad cognitiva general conservada tienden a presentar menos dificultades, percibir menor esfuerzo para seguir el tratamiento, tener mayor información con respecto a los antirretrovirales y en general una mejor actitud frente a su tratamiento, lo cual se relaciona directamente con un mejor manejo de la medicación y por ende con una óptima adherencia. No se tiene conocimiento hasta el momento sobre estudios que aborden directamente la relación entre las creencias en salud y el funcionamiento cognitivo, no obstante, los resultados presentes plantean la posibilidad de que esta conexión exista debido a que tanto las creencias, actitudes y conductas que los pacientes tienen sobre los medicamentos como el desempeño cognitivo influyen sobre conductas más complejas como lo es la adherencia.

Por último, los datos de la presente investigación revelaron una asociación negativa entre la dimensión de interacción con el médico y uno de los indicadores de flexibilidad cognitiva, no obstante, es importante señalar que este hallazgo puede ser consecuencia de factores de confusión que podrían estar influyendo sobre estas variables y no reflejar en efecto una conexión entre ellas, para lo cual es crucial interpretar con precaución y en su lugar se sugiere considerar el papel de variables como la edad, el género o el nivel educativo que podrían estar afectando estos resultados.

## Conclusiones

Los hallazgos de este estudio indican que la muestra de pacientes con VIH evaluados presenta una baja prevalencia de deterioro cognitivo y en general un desempeño adecuado en funcionamiento ejecutivo en las habilidades de control inhibitorio y memoria de trabajo con una ligera disminución en uno de los indicadores de flexibilidad cognitiva. No se encontraron diferencias en el desempeño cognitivo general y ejecutivo entre los participantes seropositivos con y sin SIDA. Los resultados parecen indicar que los niveles de linfocitos T CD4 y la carga viral no tienen relación con el desempeño cognitivo general y ejecutivo para ninguno de los procesos evaluados, así mismo, no se encontró relación entre estos marcadores de estatus clínico y el cuestionario de autoreporte de adherencia CEAT-VIH. El grado de adherencia al tratamiento antirretroviral que tuvieron los participantes en promedio fue adecuado, los datos sugieren que la adherencia global no se relaciona con el funcionamiento cognitivo general ni específico en las tres medidas de funcionamiento ejecutivo, no obstante, el análisis de las dimensiones del cuestionario reveló una relación entre las creencias del paciente sobre el manejo de su tratamiento y el desempeño cognitivo general.

La interpretación de los resultados presentados en esta investigación debe realizarse a la luz de las limitaciones y fortalezas del estudio. Entre los principales obstáculos metodológicos se encuentran el tamaño de la muestra y el hecho de que esta no presenta una distribución normal dado que esta característica limita la generalización y representatividad de los resultados a la población en general, por tanto, esta barrera debe ser considerada al interpretar los hallazgos y extrapolarlos a otros contextos. En estrecha relación con lo anterior, se trata de un estudio de tipo transversal que si bien permite obtener información en un momento específico no es posible concluir que un mejor desempeño cognitivo sea la causa directa de una mejor actitud y mejores

creencias en salud en los participantes en relación con la adherencia a su medicación. En este sentido, futuros estudios longitudinales y diseños experimentales más robustos podrían proporcionar la oportunidad de investigar y analizar los cambios y relaciones causales entre el desempeño cognitivo y la adherencia a lo largo del tiempo para tener una comprensión más clara de este fenómeno. No obstante, la tendencia actual es conceptualizar la relación entre la cognición y la adherencia como bidireccional y recíproca, por lo que la investigación sigue en curso.

Otra fuente de debilidad del estudio relacionada con las características de la muestra es que debido a la inclusión primordialmente de participantes jóvenes, los resultados pueden no ser aplicables a personas mayores de 40 años, así mismo, la escolaridad alta que como se discutió previamente jugó un papel muy importante en los hallazgos, podría limitar aún más la generalización de los datos encontrados. Por otra parte, la muestra del estudio estuvo conformada predominantemente por hombres, que si bien coincide con las cifras sobre la proporción alta de varones infectados en comparación con las mujeres (Ceballos, 2021; ONUSIDA, 2021) restringe la posibilidad de aplicación de los hallazgos en entornos clínicos mixtos.

Un factor metodológico adicional que puede limitar esta investigación es la falta de control mediante el emparejamiento de los participantes en función de variables como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y desde el inicio del tratamiento debido a que el rango de tiempo observado fue muy amplio y el control sobre estas brindaría mayor validez interna al estudio y una base más sólida para establecer conclusiones. De manera similar, el control de otras variables como la complejidad del regimen en función del número de fármacos y dosis de administración y el momento de obtención de la cantidad de linfocitos T CD4 y la carga viral en relación con la etapa de la infección podría ayudar a minimizar los factores de confusión presentes en este estudio.

Una última limitación de este estudio es el uso de una sola prueba para determinar el desempeño en cada uno de los constructos de funcionamiento ejecutivo, particularmente del control inhibitorio y la memoria de trabajo que se determinaron con un solo indicador, esto debido a que la ejecución en una sola tarea podría capturar de forma limitada el nivel real de funcionamiento dentro de cada dominio, aunado a que las pruebas son comúnmente multidimensionales y reflejan el desempeño en otros dominios cognitivos (p.e atención), por lo que una sola puntuación puede complicar la identificación del deterioro de dominio específico. Se sugiere en cambio la utilización de medidas múltiples de varias tareas que midan el mismo proceso y promediar sus puntajes para obtener un puntaje de rendimiento de dominio que sea más representativo de cada proceso.

En suma, la ausencia de relaciones en este estudio debe ser considerada con cautela considerando que se trata de una muestra joven, compuesta principalmente por varones de alta escolaridad con cognición relativamente preservada y sin comorbilidades, por lo que estudios futuros podrían partir de estos puntos a considerar para ampliar el panorama hasta ahora estudiado.

Este estudio presenta varias fortalezas notables, entre las cuales destaca su carácter pionero al abordar la relación entre el funcionamiento cognitivo y adherencia antirretroviral en pacientes jóvenes mexicanos con alta escolaridad positivos a VIH. Esta idea es importante en vista de que en los estudios sobre este fenómeno a menudo se descuida la inclusión de pacientes jóvenes y alto nivel educativo ya que se tiende a buscar la heterogeneidad de las muestras. Bajo este contexto, un punto fuerte del estudio es la exclusión de factores de confusión significativos que podrían afectar la relación entre la cognición y la adherencia, particularmente las comorbilidades y los efectos de la edad, en consecuencia los resultados aquí presentados pueden considerarse como un reflejo puro de la infección por VIH y no atribuirse a otras

patologías como ansiedad, depresión, trastornos por abuso de sustancias u otras patologías neurológicas a menudo presentes en esta población.

Por otra parte, esta investigación cuenta con otros aspectos sobresalientes relacionados con los instrumentos y pruebas utilizadas. En primer lugar destaca el uso de pruebas psicométricas estandarizadas que cuentan con validez para evaluar tanto el desempeño cognitivo general como el ejecutivo lo cual garantiza la precisión y confiabilidad de los datos recopilados. Cabe señalar que las pruebas utilizadas contaban además con datos normativos apropiados para la población con lo cual se garantizó la adecuada interpretación de los datos y la comparación tanto de puntajes crudos como procesados (ajustados). Específicamente para el caso del MoCA cuyos puntos de corte para deterioro cognitivo están bien establecidos, se determinó que su uso era adecuado debido a que su eficacia en la detección de pacientes seropositivos en riesgo de deterioro cognitivo respaldada por una alta sensibilidad y validez ecológica ha sido previamente documentada (Fazeli et al., 2017; Koenig et al., 2016). En la misma línea, otra fortaleza que marca la distinción con otros estudios es el uso de pruebas específicas para cada dominio de funcionamiento ejecutivo lo cual está en concordancia con la evidencia de que el VIH afecta a diversas estructuras corticales y subcorticales relacionadas con las habilidades ejecutivas y por tanto permitió obtener el desempeño por dominio y no de manera general como se ha reportado ampliamente.

Otra fortaleza vinculada con los instrumentos empleados reside en el uso de un cuestionario de autoinforme válido y confiable para medir la adherencia puesto que a diferencia de otros métodos de medición más directos y/o objetivos, los cuestionarios ofrecen ventaja en cuanto a la replicabilidad de los estudios ya que su administración es significativamente más sencilla y económica, además de que el formato se puede estandarizar para aplicar en diferentes contextos en la práctica clínica. No obstante, una de las mayores fortalezas que ofrece es la

posibilidad de recabar información subjetiva sobre la experiencia y percepción propia de cada participante en cuanto a su tratamiento, adicionalmente permite explorar aspectos como los antecedentes de la falta de adherencia, la interacción con el médico, el uso de estrategias y las actitudes y creencias que son aspectos que pueden influir sobre su adherencia al tratamiento. Otra ventaja que ofrece el CEAT-VIH y que fortaleció los resultados de esta investigación es que permitió operacionalizar la variable de adherencia en diferentes niveles o grados y con ello establecer un porcentaje de tasa de cumplimiento en función del puntaje total que facilita la interpretación de los resultados y con ello la replicación en futuras investigaciones. Un punto a favor más que brinda robustez metodológica al estudio es que el CEAT-VIH permitió establecer estimaciones precisas de la adherencia debido al marco de tiempo corto que requirieron recordar los participantes puesto que como se ha tratado antes, las estimaciones de periodos más largos tienden a ser más sesgadas. Una última fortaleza de esta investigación es que las puntuaciones tanto para el funcionamiento cognitivo como para la adherencia fueron tratadas como variables continuas y no como dicotómicas las cuales pueden dar paso a interpretaciones arbitrarias, en su lugar, se optó por un enfoque más sólido desde el punto de vista estadístico.

Finalmente, es de sumo interés destacar que a pesar de las limitaciones, este estudio tiene implicaciones científicas y clínicas relevantes para el trabajo con pacientes con VIH, en primer lugar es importante tener en cuenta que la falta de relaciones significativas en la muestra no implica que no exista una asociación en la población general de personas seropositivas, más allá de eso, el estudio permitió identificar y plantear nuevas áreas de investigación en donde se exploren múltiples factores como la edad y escolaridad que fueron clave en estos resultados y otros que pueden ayudar a ampliar la evidencia sobre la relación entre el funcionamiento cognitivo y la adherencia.

La relevancia clínica de este cuerpo de investigación en la atención de estos pacientes es amplia dado que destaca la importancia de que la cognición y particularmente los sistemas ejecutivos funcionen correctamente, no solo porque permiten un funcionamiento adecuado en todas las actividades de la vida diaria, sino porque se asociaría con óptimos resultados en una conducta tan cognitivamente compleja como la adherencia y con ello evitaría consecuencias como el fracaso virológico, mutaciones virales resistentes a tratamiento y por ende el progreso de la enfermedad que a su vez aumenta el riesgo de mortalidad. La aplicación de este conocimiento en la práctica clínica es de suma importancia, puesto que resalta la necesidad de monitorear constantemente el estado cognitivo de estos pacientes de manera minuciosa, en este sentido, la evaluación neuropsicológica parece ser una herramienta prometedora en los esfuerzos por mejorar el apego en los medicamentos y en consecuencia el éxito de los tratamientos antirretrovirales, para lo cual el papel del profesional de la neuropsicología es clave en este objetivo en colaboración con el del otros profesionales de la salud involucrados en ello.

Los alcances de este trabajo pueden aplicarse a nivel de salud pública en centros o clínicas especializadas al brindar la posibilidad de detectar de manera temprana a aquellos pacientes que podrían tener complicaciones con la adherencia a sus tratamientos, en esta línea, es preciso desarrollar intervenciones basadas en los resultados cognitivos que puedan minimizar este factor y contribuir al mejoramiento de la calidad de vida de las personas con VIH.

Para finalizar, este estudio sienta las bases para futuras investigaciones que busquen explicar y profundizar en la relación bidireccional hasta ahora consensada, se sugiere optar por estudios longitudinales que respondan a cuestionamientos arrojados aquí como los siguientes: ¿es el desempeño neuropsicológico el que predice la adherencia posterior al tratamiento antirretroviral? O bien ¿la adherencia inicial predice cambios en el desempeño neuropsicológico a través del tiempo?.

## Referencias

- Aguilar-Navarro, S. G., Mimenza-Alvarado, A. J., Palacios-García, A. A., Samudio-Cruz, A., Gutiérrez-Gutiérrez, L. A., & Ávila-Funes, J. A. (2018). Validez y confiabilidad del MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para el tamizaje del deterioro cognoscitivo en México. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, *47*(4), 237–243.  
<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.003>
- Akinwunmi, B., Buchenberger, D., Scherzer, J., Bode, M., Rizzini, P., Vecchio, F., Roustand, L., Nachbaur, G., Finkielsztejn, L., Chounta, V., & Van de Velde, N. (2021). Dose-related and contextual aspects of suboptimal adherence to antiretroviral therapy among persons living with HIV in Western Europe. *European Journal of Public Health*, *31*(3), 567–575.  
<https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa229>
- Akolo, C., Royal, W., Cherner, M., Okwuasaba, K., Eyzaguirre, L., Adebisi, R., Umlauf, A., Hendrix, T., Johnson, J., Abimiku, A., & Blattner, W. A. (2014). Neurocognitive impairment associated with predominantly early stage HIV infection in Abuja, Nigeria. *Journal of Neurovirology*, *20*(4), 380–387. <https://doi.org/10.1007/s13365-014-0254-6>
- Albert, S. M., & Martin, E. M. (2014). HIV and the neuropsychology of everyday life. *Neurology*, *82*(23), 2046–2047. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000506>
- Altice, F., Evuarherhe, O., Shina, S., Carter, G., & Beaubrun, A. C. (2019). Adherence to HIV treatment regimens: Systematic literature review and meta-analysis. *Patient Preference and Adherence*, *13*, 475–490. <https://doi.org/10.2147/PPA.S192735>
- Andrade, A. S. A., Deutsch, R., A Celano, S., Duarte, N. A., Marcotte, T. D., Umlauf, A., Atkinson, J. H., McCutchan, J. A., Franklin, D., Alexander, T. J., McArthur, J. C., Marra, C., Grant, I., & Collier, A. C. (2013). Relationships among neurocognitive status,

medication adherence measured by pharmacy refill records, and virologic suppression in HIV-infected persons. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 62(3), 282–292. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31827ed678>

Angelovich, T. A., Churchill, M. J., Wright, E. J., & Brew, B. J. (2021). New potential axes of HIV neuropathogenesis with relevance to biomarkers and treatment. En L. A. Cysique & S. B. Rourke (Eds.), *Neurocognitive Complications of HIV-Infection: Neuropathogenesis to Implications for Clinical Practice* (pp. 3–39). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2019\\_126](https://doi.org/10.1007/7854_2019_126)

Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., Clifford, D. B., Cinque, P., Epstein, L. G., Goodkin, K., Gisslen, M., Grant, I., Heaton, R. K., Joseph, J., Marder, K., Marra, C. M., McArthur, J. C., Nunn, M., Price, R. W., ... Wojna, V. E. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69(18), 1789–1799. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b>

Ardila, A., Bernal, B., & Rosselli, M. (2018). Executive Functions Brain System: An activation likelihood estimation meta-analytic study. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 33(4), 379–405. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx066>

Ardila, A., Fatima, S., & Rosselli, M. (2019). *Dysexecutive Syndromes. Clinical and Experimental Perspectives*. Springer Nature Switzerland AG.

Avci, G., Sheppard, D. P., Tierney, S. M., Kordovski, V. M., Sullivan, K. L., & Woods, S. P. (2018). A systematic review of prospective memory in HIV disease: From the laboratory to daily life. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(5), 858–890. <https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1373860>

Baggetta, P., & Alexander, P. A. (2016). Conceptualization and Operationalization of Executive

- Function. *Mind, Brain, and Education*, 10(1), 10–33. <https://doi.org/10.1111/mbe.12100>
- Baldewicz, T. T., Leserman, J., Silva, S. G., Petitto, J. M., Golden, R. N., Perkins, D. O., Barroso, J., & Evans, D. L. (2004). Changes in neuropsychological functioning with progression of HIV-1 infection: Results of an 8-year longitudinal investigation. *AIDS and Behavior*, 8(3), 345–355. <https://doi.org/10.1023/B:AIBE.0000044081.42034.54>
- Barclay, T. R., Hinkin, C. H., Castellon, S. A., Mason, K. I., Reinhard, M. J., Marion, S. D., Levine, A. J., & Durvasula, R. S. (2007a). Age-associated predictors of medication adherence in HIV-positive adults: Health beliefs, self-efficacy, and neurocognitive status. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 26(1), 40–49. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.26.1.40>
- Barclay, T. R., Hinkin, C. H., Castellon, S. A., Mason, K. I., Reinhard, M. J., Marion, S. D., Levine, A. J., & Durvasula, R. S. (2007b). Age-associated predictors of medication adherence in HIV-positive adults: Health beliefs, self-efficacy, and neurocognitive status. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 26(1), 40–49. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.26.1.40>
- Been, S. K., Yildiz, E., Nieuwkerk, P. T., Pogány, K., van de Vijver, D. A. M. C., & Verbon, A. (2017). Self-reported adherence and pharmacy refill adherence are both predictive for an undetectable viral load among HIV-infected migrants receiving cART. *PloS One*, 12(11), e0186912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186912>
- Bertrand, L., Velichkovska, M., & Toborek, M. (2021). Cerebral vascular toxicity of antiretroviral therapy. *Journal of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 16(1), 74–89. <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09858-x>
- Bezabhe, W. M., Chalmers, L., Bereznicki, L. R., & Peterson, G. M. (2016). Adherence to

antiretroviral therapy and virologic failure: A Meta-Analysis. *Medicine*, 95(15), e3361.

<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003361>

Bonnet, F., Amieva, H., Marquant, F., Bernard, C., Bruyand, M., Dauchy, F.-A., Mercié, P., Greib, C., Richert, L., Neau, D., Catheline, G., Dehail, P., Dabis, F., Morlat, P., Dartigues, J.-F., Chêne, G., & S CO3 Aquitaine Cohort. (2013). Cognitive disorders in HIV-infected patients: Are they HIV-related? *AIDS (London, England)*, 27(3), 391–400.

<https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835b1019>

Busch, R. M., McBride, A., Curtiss, G., & Vanderploeg, R. D. (2005). The components of executive functioning in traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(8), 1022–1032. <https://doi.org/10.1080/13803390490919263>

Ceballos, S. E. (2021). *Informe histórico “Día mundial VIH 2021” Sistema de vigilancia epidemiológica de VIH* (p. 22). Secretaría de Salud.

Chang, L., Ernst, T., Witt, M. D., Ames, N., Gaiefsky, M., & Miller, E. (2002). Relationships among brain metabolites, cognitive function, and viral loads in antiretroviral-naïve HIV patients. *NeuroImage*, 17(3), 1638–1648. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1254>

Chen, L., Khodr, C. E., Al-Harthi, L., & Hu, X.-T. (2019). Aging and HIV-1 alter the function of specific K<sup>+</sup> channels in prefrontal cortex pyramidal neurons. *Neuroscience Letters*, 708, 134341. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134341>

Clifford, D. B., & Ances, B. M. (2013). HIV-associated neurocognitive disorder (HAND). *The Lancet infectious diseases*, 13(11), 976–986. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70269-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70269-X)

Costa, J. de M., Torres, T. S., Coelho, L. E., & Luz, P. M. (2018). Adherence to antiretroviral therapy for HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the International AIDS Society*, 21(1).

<https://doi.org/10.1002/jia2.25066>

- Cruz, L. N., Weinberger, A. H., Shuter, J., & Lee, C. J. (2022a). Wisconsin Card Sorting Task-64 performance among HIV+ Black/African American and Latinx adults compared to normative samples and by sociocultural and health variables. *Applied Neuropsychology. Adult*, 29(4), 816–828. <https://doi.org/10.1080/23279095.2020.1813142>
- Davies, O., Haynes, B. I., Casey, S. J., Gerbase, S., Barker, G. J., Pitkanen, M., Kulasegaram, R., & Kopelman, M. D. (2019). Clinical and neuroimaging correlates of cognition in HIV. *Journal of Neurovirology*, 25(6), 754–764. <https://doi.org/10.1007/s13365-019-00763-w>
- Dawes, S., Suarez, P., Casey, C. Y., Cherner, M., Marcotte, T. D., Letendre, S., Grant, I., Heaton, R. K., & HNRC Group. (2008). Variable patterns of neuropsychological performance in HIV-1 infection. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(6), 613–626. <https://doi.org/10.1080/13803390701565225>
- De Boni, R., Shepherd, B., Grinsztejn, B., Cesar, C., Cortés, C., Padgett, D., Gotuzzo, E., Belaunzarán-Zamudio, P., Rebeiro, P., Duda, S., & McGowan, C. (2016). Substance use and adherence among people living with HIV/AIDS receiving cART in Latin America. *AIDS and Behavior*, 20(11). <https://doi.org/10.1007/s10461-016-1398-6>
- De Carvalho, C. V., Merchán-Hamann, E., & Matsushita, R. (2007). Determinants of antiretroviral treatment adherence in Brasília, Federal District: A case-control study. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, 40(5), 555–565. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822007000500013>
- Diamond, A. (2006). The early development of executive functions. En *Lifespan cognition: Mechanisms of change* (pp. 70–95). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195169539.003.0006>
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual review of psychology*, 64, 135–168.

<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

- Domínguez, C. C., Cantillo, K. de la C., Barliza, Y. I., & Lora, E. J. (2018). Adherencia al tratamiento antirretroviral y apoyo social en paciente con VIH/SIDA. *Estudios del desarrollo humano y socioambiental*, 126, 126–150.
- Dorcélus, L., Bernard, J., Georgery, C., & Vanessa, C. (2021). Factors associated with antiretroviral therapy adherence among people living with HIV in Haiti: A cross-sectional study. *AIDS Research and Therapy*, 18(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s12981-021-00405-4>
- Elorriaga, S. (2017). Estandarización Mexicana del Test Stroop: Datos Normativos. *Universidad Latinoamericana*.
- Ettenhofer, M. L., Foley, J., Castellon, S. A., & Hinkin, C. H. (2010). Reciprocal prediction of medication adherence and neurocognition in HIV/AIDS. *Neurology*, 74(15), 1217–1222. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d8c1ca>
- Faílde, J. M., & Lopez, J. (2005). Influencia de las variables clínico-biológicas CD4 y carga viral sobre el rendimiento neuropsicológico de pacientes con infección por VIH-1. *Anales de Medicina Interna*, 22(6), 261–265.
- Fama, R., Sullivan, E. V., Sassoon, S. A., Pfefferbaum, A., & Zahr, N. M. (2016). Impairments in component processes of executive function and episodic memory in alcoholism, HIV infection, and HIV infection with alcoholism comorbidity. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 40(12), 2656–2666. <https://doi.org/10.1111/acer.13250>
- Fauci, A., & Lane, C. (2012). Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y trastornos relacionados. En *Harrison Principios de Medicina Interna* ( p. 1847). Mc Graw Hill Interamericana.
- Fazeli, P. L., Casaletto, K. B., Paolillo, E., Moore, R. C., Moore, D. J., & The Hnrp Group.

- (2017). Screening for neurocognitive impairment in HIV-positive adults aged 50 years and older: Montreal Cognitive Assessment relates to self-reported and clinician-rated everyday functioning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 39(9), 842–853. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1273319>
- Fitri, F. I., Rambe, A. S., & Fitri, A. (2018). Correlation between lymphocyte CD4 count, treatment duration, opportunistic infection and cognitive function in human immunodeficiency Virus-Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV-AIDS) Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6(4), 643–647. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.152>
- Goldberg, E. (2017). *Executive Functions in Health and Disease*. Elsevier.
- Golden, C. J. (1978). *Stroop Color and Word Test. A manual for clinical and experimental use*. Stoelting Co.
- Golden, C. J. (2001). *Stroop Test de Colores y Palabras* (3a ed.). TEA Ediciones.
- Goldstein, S., & Naglieri, J. (2014). *Handbook of Executive Functioning*. Springer.
- Gonzalez, H., Podany, A., Al-Harthi, L., & Wallace, J. (2021). The far-reaching HAND of cART: CART effects on astrocytes. *Journal of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 16(1), 144–158. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09907-w>
- Grant, D. A., & Berg, E. A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38(4), 404–411. <https://doi.org/10.1037/h0059831>
- Grant, I. (2008). Neurocognitive disturbances in HIV. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 20(1), 33–47. <https://doi.org/10.1080/09540260701877894>
- Gutiérrez-Gabriel, I., Godoy-Guinto, J., Lucas-Alvarado, H., Pineda-Germán, B., Vázquez-Cruz,

E., Hernández-De laRosa, M., & Sosa-Jurado, F. (2019). Calidad de vida y variables psicológicas que afectan la adherencia al tratamiento anti-retroviral en pacientes mexicanos con infección por VIH/SIDA. *Revista Chilena De Infectología: Organo Oficial De La Sociedad Chilena De Infectología*, 36(3), 331–339.

<https://doi.org/10.4067/S0716-10182019000300331>

Hassanzadeh-Behbahani, S., Shattuck, K. F., Bronshteyn, M., Dawson, M., Diaz, M., Kumar, P., Moore, D. J., Ellis, R. J., & Jiang, X. (2020). Low CD4 nadir linked to widespread cortical thinning in adults living with HIV. *NeuroImage. Clinical*, 25, 102155.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102155>

Heaton, R., Chelune, G., Talley, J., Kay, G., & Curtiss, G. (2009). *Test de Clasificación de tarjetas de Wisconsin. Manual adaptación española* (3a ed.). Tea ediciones.

Heaton, R. K., Franklin, D. R., Ellis, R. J., McCutchan, J. A., Letendre, S. L., LeBlanc, S., Corkran, S. H., Duarte, N. A., Clifford, D. B., Woods, S. P., Collier, A. C., Marra, C. M., Morgello, S., Mindt, M. R., Taylor, M. J., Marcotte, T. D., Atkinson, J. H., Wolfson, T., Gelman, B. B., ... Grant, I. (2011). HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: Differences in rates, nature, and predictors. *Journal of Neurovirology*, 17(1), 3–16. <https://doi.org/10.1007/s13365-010-0006-1>

Heaton, R. K., Grant, I., Butters, N., White, D. A., Kirson, D., Atkinson, J. H., McCutchan, J. A., Taylor, M. J., Kelly, M. D., & Ellis, R. J. (1995). The HNRC 500—Neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV Neurobehavioral Research Center. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 1(3), 231–251.

<https://doi.org/10.1017/s1355617700000230>

Hinkin, C. H., Castellon, S. A., Durvasula, R. S., Hardy, D. J., Lam, M. N., Mason, K. I.,

- Thrasher, D., Goetz, M. B., & Stefaniak, M. (2002). Medication adherence among HIV+ adults: Effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology*, *59*(12), 1944–1950. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000038347.48137.67>
- Hinkin, C. H., Castellon, S. A., Hardy, D. J., Granholm, E., & Siegle, G. (1999). Computerized and traditional Stroop task dysfunction in HIV-1 infection. *Neuropsychology*, *13*, 306–316. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.13.2.306>
- Hinkin, C. H., Hardy, D. J., Mason, K. I., Castellon, S. A., Durvasula, R. S., Lam, M. N., & Stefaniak, M. (2004). Medication adherence in HIV-infected adults: Effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS (London, England)*, *18 Suppl 1*(Suppl 1), S19-25. <https://doi.org/10.1097/00002030-200418001-00004>
- Janssen, M. a. M., Bertens, D., Kessels, L., Kessels, R. P. C., & Koopmans, P. P. (2013). A case-control pilot study on cognitive functioning, symptom validity and psychological wellbeing in HIV-1-infected patients in the Netherlands. *International Journal of STD & AIDS*, *24*(5), 387–391. <https://doi.org/10.1177/0956462412472802>
- Jordan-Sciutto, K. L. (2021). Effects of antiretroviral therapy in the central nervous system: beyond viral suppression. *Journal of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, *16*(1), 71–73. <https://doi.org/10.1007/s11481-021-09987-2>
- Kalichman, S. C., Eaton, L., Kalichman, M. O., Grebler, T., Merely, C., & Welles, B. (2016). Race-based medical mistrust, medication beliefs and HIV treatment adherence: Test of a mediation model in people living with HIV/AIDS. *Journal of Behavioral Medicine*, *39*(6), 1056–1064. <https://doi.org/10.1007/s10865-016-9767-1>
- Kamkwala, A., Hulgan, T., & Newhouse, P. (2017). Subjective memory complaints are associated with poorer cognitive performance in adults with HIV. *AIDS Care*, *29*(5), 654–

659. <https://doi.org/10.1080/09540121.2016.1248348>

- Kanmogne, G. D., Fonsah, J. Y., Tang, B., Doh, R. F., Kengne, A. M., Umlauf, A., Tagny, C. T., Nchindap, E., Kenmogne, L., Franklin, D., Njamnshi, D. M., Mbanya, D., Njamnshi, A. K., & Heaton, R. K. (2018). Effects of HIV on executive function and verbal fluency in Cameroon. *Scientific Reports*, 8(1), 17794. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36193-7>
- Kindt, T., Goldsby, R., & Osborne, B. (2007). *Inmunología de Kuby* (6ta ed.). Mc Graw Hill Interamericana.
- Kirmani, N., Woeltje, K., & Babcock, H. (2013). *Manual Washington de especialidades clínicas. Enfermedades infecciosas* (2a ed.). Wolters Kluwer.
- Kliegel, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2008). *Prospective memory. Cognitive, neuroscience, developmental, and applied perspectives*. Taylor & Francis Group.
- Koenig, N., Fujiwara, E., Gill, M. J., & Power, C. (2016). Montreal Cognitive Assessment Performance in HIV/AIDS: Impact of Systemic Factors. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 43(1), 157–162. <https://doi.org/10.1017/cjn.2015.306>
- Kong, M. C., Nahata, M. C., Lacombe, V. A., Seiber, E. E., & Balkrishnan, R. (2012). Association between race, depression, and antiretroviral therapy adherence in a low-income population with HIV infection. *Journal of General Internal Medicine*, 27(9), 1159–1164. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2043-3>
- Konstantinopoulou, E., Ioannidis, P., Kiosseoglou, G., & Aretouli, E. (2021). Inhibitory control is associated with medication adherence in young HIV patients without comorbidities. *Applied Neuropsychology. Adult*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1890594>
- Koziol, L., F. (2014). *The Myth of Executive Functioning. Missing Elements in Conceptualization, Evaluation, and Assessment*. Springer.

- Kyser, M., Buchacz, K., Bush, T. J., Conley, L. J., Hammer, J., Henry, K., Kojic, E. M., Milam, J., Overton, E. T., Wood, K. C., & Brooks, J. T. (2011). Factors associated with non-adherence to antiretroviral therapy in the SUN study. *AIDS Care*, 23(5), 601–611. <https://doi.org/10.1080/09540121.2010.525603>
- Ledesma, L. (2014). *Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA) Versión Alternativa Mexicana 7.3. Instrucciones de administración y puntaje.*
- Levine, A. J., Hardy, D. J., Barclay, T. R., Reinhard, M. J., Cole, M. M., & Hinkin, C. H. (2008). Elements of attention in HIV-infected adults: Evaluation of an existing model. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(1), 53–62. <https://doi.org/10.1080/13803390601186684>
- Levine, A. J., Hinkin, C. H., Castellon, S. A., Mason, K. I., Lam, M. N., Perkins, A., Robinet, M., Longshore, D., Newton, T., Myers, H., Durvasula, R. S., & Hardy, D. J. (2005). Variations in patterns of highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence. *AIDS and Behavior*, 9(3), 355–362. <https://doi.org/10.1007/s10461-005-9009-y>
- Lezak, M. D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*, 17(1–4), 281–297. <https://doi.org/10.1080/00207598208247445>
- Longo, D. L., & Fauci, A. (2012). Retrovirus humanos. En *Harrison Principios de Medicina Interna* (18a ed., Vol. 1, p. 1847). Mc Graw Hill Interamericana.
- Lovejoy, T. I., & Suhr, J. A. (2009). The relationship between neuropsychological functioning and HAART adherence in HIV-positive adults: A systematic review. *Journal of Behavioral Medicine*, 32(5), 389–405. <https://doi.org/10.1007/s10865-009-9212-9>
- Maki, P. M., Rubin, L. H., Valcour, V., Martin, E., Crystal, H., Young, M., Weber, K. M., Manly, J., Richardson, J., Alden, C., & Anastos, K. (2015). Cognitive function in women with HIV: Findings from the women's interagency HIV study. *Neurology*, 84(3), 231–

240. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001151>

- Malagurski, B., Bugarski Ignjatović, V., Marić, D., Nikolašević, Ž., Mihić, L., & Brkić, S. (2018). Neurocognitive profile of HIV-positive adults on combined antiretroviral therapy: A single-centre study in Serbia. *Applied Neuropsychology. Adult*, 25(6), 513–522. <https://doi.org/10.1080/23279095.2017.1336711>
- Martin, E. M., Robertson, L. C., Edelstein, H. E., Jagust, W. J., Sorensen, D. J., San Giovanni, D., & Chirugi, V. A. (1992). Performance of patients with early HIV-1 infection on the Stroop Task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14(5), 857–868. <https://doi.org/10.1080/01688639208402867>
- Martínez-Banfi, M., Vélez, J. I., Perea, M. V., García, R., Puentes-Rozo, P. J., Mebarak Chams, M., & Ladera, V. (2018). Neuropsychological performance in patients with asymptomatic HIV-1 infection. *AIDS Care*, 30(5), 623–633. <https://doi.org/10.1080/09540121.2018.1428728>
- Matchanova, A., Babicz, M. A., Johnson, B., Loft, S., Morgan, E. E., & Woods, S. P. (2020). Prospective memory and spontaneous compensatory mnemonic strategy use in the laboratory and daily life in HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 42(9), 952–964. <https://doi.org/10.1080/13803395.2020.1828835>
- McIntosh, R., & Lobo, J. (2019). Correlates of Executive Dysfunction in HIV. En A. Ardila, S. Fatima, & M. Rosselli (Eds.), *Dysexecutive Syndromes* (pp. 261–284). Springer Nature Switzerland AG.
- Mekuria, L. A., Prins, J. M., Yalew, A. W., Sprangers, M. A. G., & Nieuwkerk, P. T. (2016). Which adherence measure—Self-report, clinician recorded or pharmacy refill—Is best able to predict detectable viral load in a public ART programme without routine plasma

- viral load monitoring? *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*, 21(7), 856–869. <https://doi.org/10.1111/tmi.12709>
- Melgarejo, M. P. (2015). Funcionamiento cognitivo en pacientes infectados con VIH: Algunas consideraciones teóricas. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*, 5(1), 56-62.
- Miles, S., Howlett, C. A., Berryman, C., Nedeljkovic, M., Moseley, G. L., & Phillipou, A. (2021). Considerations for using the Wisconsin Card Sorting Test to assess cognitive flexibility. *Behavior Research Methods*, 53(5), 2083–2091. <https://doi.org/10.3758/s13428-021-01551-3>
- Mitzel, L. D., Foley, J. D., Sweeney, S. M., Park, A., & Venable, P. A. (2021). Medication beliefs, HIV-related stigmatization, and adherence to antiretroviral therapy: an examination of alternative models. *Behavioral Medicine (Washington, D.C.)*, 47(1), 40–50. <https://doi.org/10.1080/08964289.2019.1629386>
- Mollan, K. R., Smurzynski, M., Eron, J. J., Daar, E. S., Campbell, T. B., Sax, P. E., Gulick, R. M., Na, L., O’Keefe, L., Robertson, K. R., & Tierney, C. (2014). Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: An analysis of trial data. *Annals of Internal Medicine*, 161(1), 1–10. <https://doi.org/10.7326/M14-0293>
- Monti, C., Sozzi, M., Corbo, M., Fronda, G., & Balconi, M. (2020). Prospective memories and working memory: Shared resources or distinct mechanisms? *Applied Neuropsychology. Adult*, 27(4), 311–325. <https://doi.org/10.1080/23279095.2018.1550407>
- Mossie, T. B., Kassa, A. W., & Tegegne, M. T. (2014). HIV Dementia among HIV positive people at debre Markos Hospital, Northwest Ethiopia. *American Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2(2), Article 2. <https://doi.org/10.11648/j.ajpn.20140202.11>
- Mugendi, A. G., Kubo, M. N., Nyamu, D. G., Mwaniki, L. M., Wahome, S. K., & Haberer, J. E.

- (2019). Prevalence and correlates of neurocognitive disorders among HIV patients on antiretroviral therapy at a Kenyan Hospital. *Neurology Research International*, 2019, 5173289. <https://doi.org/10.1155/2019/5173289>
- Nariño, I. P., Frómeta, L. V., & Alfonso, L. M. (2015). Adherencia terapéutica y apoyo social percibido en personas que viven con VIH/sida. *Revista Cubana de Salud Pública*, 41(4), 620–630.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699.
- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 12(2), 241–268. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0083-5>
- Noguera, M. J., Pérez, B., Barrientos, V., Robles, R., & Sierra, J. G. (2013). Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (hads): Validación en pacientes mexicanos con infección por VIH. *Psicología Iberoamericana*, 21(2), 29–37. <https://doi.org/10.48102/pi.v21i2.152>
- O’Connell, K. A., Sherani, S., Kisteneff, A., Bhat, K., Slater, J., Klein, C. F., Lavey, B., Malone, A., Qayyum, R., & Derber, C. J. (2022). Factors affecting adherence with follow-up appointments in HIV patients. *Cureus*, 14(9), e29424. <https://doi.org/10.7759/cureus.29424>
- OMS. (2014). *Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción*. OMS.
- ONUSIDA. (2021). *Estadísticas mundiales sobre el VIH* [Hoja informativa 2021]. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA ONUSIDA.

- Ortega, L. (2003). Uso de los cuestionarios para medir la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Hospital de León*, 149-169
- Ortego, C., Huedo-Medina, T. B., Llorca, J., Sevilla, L., Santos, P., Rodríguez, E., Warren, M. R., & Vejo, J. (2011). Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): A meta-analysis. *AIDS and Behavior*, 15(7), 1381–1396. <https://doi.org/10.1007/s10461-011-9942-x>
- Pagès-Puigdemont, N., Valverde-Merino, M. I., Pagès-Puigdemont, N., & Valverde-Merino, M. I. (2018). Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharmaceutica*, 59(3), 163–172. <https://doi.org/10.30827/ars.v59i3.7387>
- Parham, P. (2016). *Inmunología* (4ta ed.). Manual Moderno.
- Park, D. C. (1992). Applied cognitive aging research. En *Handbook of cognition and aging* (pp. 449–493). Lawrence Erlbaum Associates.
- Patel, K., Zhang, A., Zhang, M. H., Bunachita, S., Baccouche, B. M., Hundal, H., Lavado, L. K., Agarwal, A., Malik, P., & Patel, U. K. (2021). Forty years since the epidemic: modern paradigms in HIV diagnosis and treatment. *Cureus*, 13(5), e14805. <https://doi.org/10.7759/cureus.14805>
- Paterson, D. L., Swindells, S., Mohr, J., Brester, M., Vergis, E. N., Squier, C., Wagener, M. M., & Singh, N. (2000). Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*, 133(1), 21–30. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-1-200007040-00004>
- Patton, D. E., Woods, S. P., Franklin, D., Cattie, J. E., Heaton, R. K., Collier, A. C., Marra, C., Clifford, D., Gelman, B., McArthur, J., Morgello, S., Simpson, D., McCutchan, J. A., & Grant, I. (2012). Relationship of Medication Management Test-Revised (MMT-R) performance to neuropsychological functioning and antiretroviral adherence in adults with

- HIV. *AIDS and Behavior*, 16(8), 2286–2296. <https://doi.org/10.1007/s10461-012-0237-7>
- Pérez Parra, J. E., Puerta Lopera, I. C., Dussán Lubert, C., Montoya Londoño, D. M., & Landínez Martínez, D. (2022). Validación y estandarización de pruebas neuropsicológicas para la evaluación de funciones ejecutivas en población universitaria. *Cuadernos Hispanoamericanos de Psicología*, 22(1), 1–21.
- Pérez-Salgado, D., Compean-Dardón, M. S., Staines-Orozco, M. G., & Ortiz-Hernández, L. (2015). Satisfaction with healthcare services and adherence to antiretroviral therapy among patients with HIV attending two public institutions. *Revista De Investigacion Clinica; Organo Del Hospital De Enfermedades De La Nutricion*, 67(2), 80–88.
- Phanuphak, N., & Gulick, R. M. (2020). HIV treatment and prevention 2019: Current standards of care. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 15(1), 4–12.  
<https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000588>
- Pinheiro, C. a. T., Souza, L. D. M., Motta, J. V. S., Kelbert, E. F., Souza, M. S., Martins, C. S. R., Coelho, F. M. C., Pinheiro, K. a. T., & Pinheiro, R. T. (2016). Depression and diagnosis of neurocognitive impairment in HIV-positive patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas*, 49(10), e5344. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20165344>
- Plascencia de la Torre, J. C., Chan Gamboa, E. C., Salcedo Alfar, J. M., Plascencia de la Torre, J. C., Chan Gamboa, E. C., & Salcedo Alfar, J. M. (2019). Variables psicosociales predictoras de la no adherencia a los antirretrovirales en personas con VIH-SIDA. *CES Psicología*, 12(3), 67–79. <https://doi.org/10.21615/cesp.12.3.5>
- Prakash, A., Hou, J., Liu, L., Gao, Y., Kettering, C., & Ragin, A. B. (2017). Cognitive function in early HIV infection. *Journal of NeuroVirology*, 23(2), 273–282.  
<https://doi.org/10.1007/s13365-016-0498-4>

- Reger, M., Welsh, R., Razani, J., Martin, D. J., & Boone, K. B. (2002). A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 8(3), 410–424.  
<https://doi.org/10.1017/s1355617702813212>
- Remor, E. (2002). Valoración de la adhesión al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+. *Psicothema (Oviedo)*, 262–267.
- Remor, E. (2013). Systematic review of the psychometric properties of the Questionnaire to Evaluate the Adherence to HIV Therapy (CEAT-VIH). *The patient*, 6, 61–73.  
<https://doi.org/10.1007/s40271-013-0009-0>
- Ripamonti, E., & Clerici, M. (2020a). The association of memory disorders and chronic HIV disease in the antiretroviral therapy era: A systematic literature review. *HIV Medicine*, 21(1), 9–20. <https://doi.org/10.1111/hiv.12793>
- Ripamonti, E., & Clerici, M. (2020b). The association of memory disorders and chronic HIV disease in the antiretroviral therapy era: A systematic literature review. *HIV Medicine*, 21(1), 9–20. <https://doi.org/10.1111/hiv.12793>
- Rodríguez Alvarez, M., Faílde Garrido, J. M., & Simón López, M. A. (2007). Neuropsychological impairment and the natural history of HIV-1 infection in Spanish subjects. *Functional Neurology*, 22(3), 165–170.
- Rodríguez Barreto, L. C., Pineda Roa, C. A., & Pulido, N. D. C. (2016). Propiedades psicométricas del Stroop, test de colores y palabras en población colombiana no patológica. *Universitas Psychologica*, 15(2), 255.  
<https://doi.org/10.11144/Javeriana.upsy15-2.ppst>
- Rubin, L. H., & Maki, P. M. (2019). HIV, Depression, and cognitive Impairment in the era of effective antiretroviral therapy. *Current HIV/AIDS Reports*, 16(1), 82–95.

<https://doi.org/10.1007/s11904-019-00421-0>

- Santos-Silva, A. F. dos, Alves, J. M. A., Ramos, I., Piñeiro-Calvo, M. del C., Sousa, C., Serrão, M. do R., & Sarmento, A. C. E. M. (2017). Neurocognitive disorders in patients with HIV infection with virologic suppression for more than 10 Years. *World Journal of AIDS*, *07*(01), Article 01. <https://doi.org/10.4236/wja.2017.71006>
- Silva, G. E., Galeano, E., & Correa, J. O. (2005). Adherencia al tratamiento. Implicaciones de la no-adherencia. *Acta Medica Colombiana*, *30*(4), 7.
- Simoni, J. M., Kurth, A. E., Pearson, C. R., Pantalone, D. W., Merrill, J. O., & Frick, P. A. (2006). Self-Report measures of antiretroviral therapy adherence: a review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS and Behavior*, *10*(3), 227–245. <https://doi.org/10.1007/s10461-006-9078-6>
- Socias, M. E., & Milloy, M.-J. (2018). Substance use and adherence to antiretroviral therapy: what is known and what is unknown. *Current Infectious Disease Reports*, *20*(9), 36. <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0636-7>
- Sok, P., Mgbere, O., Pompeii, L., & Essien, E. J. (2021). Evaluation of the sociodemographic, behavioral and clinical influences on complete antiretroviral therapy adherence among HIV-infected adults receiving medical care in Houston, Texas. *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)*, *13*, 539–555. <https://doi.org/10.2147/HIV.S303791>
- Solomon, T. M., & Halkitis, P. N. (2008). Cognitive executive functioning in relation to HIV medication adherence among gay, bisexual, and other men who have sex with men. *AIDS and Behavior*, *12*(1), 68–77. <https://doi.org/10.1007/s10461-007-9273-0>
- Spinelli, M. A., Haberer, J. E., Chai, P. R., Castillo-Mancilla, J., Anderson, P. L., & Gandhi, M. (2020). Approaches to objectively measure antiretroviral medication adherence and drive adherence interventions. *Current HIV/AIDS Reports*, *17*(4), 301–314.

<https://doi.org/10.1007/s11904-020-00502-5>

SS & CENSIDA. (2021). Actualización de la guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. *CARTA*, 7(3), 1–30.

Sullivan, K. L., Babicz, M. A., & Woods, S. P. (2021). Verbal learning mediates the relationship between executive functions and a laboratory task of medication management in HIV disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 36(4), 507–516.

<https://doi.org/10.1093/arclin/aaa082>

Taniguchi, T., & Nurutdinova, D. (2013). Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En *Manual Washington de especialidades clínicas. Enfermedades infecciosas* (2a ed., p. 636). Wolters Kluwer.

Tapp, C., Milloy, M.-J., Kerr, T., Zhang, R., Guillemi, S., Hogg, R. S., Montaner, J., & Wood, E. (2011). Female gender predicts lower access and adherence to antiretroviral therapy in a setting of free healthcare. *BMC Infectious Diseases*, 11, 86. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-86>

Thames, A. D., Arentoft, A., Rivera-Mindt, M., & Hinkin, C. H. (2013). Functional disability in medication management and driving among individuals with HIV: A 1-year follow-up study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(1), 49–58.

<https://doi.org/10.1080/13803395.2012.747596>

Thames, A. D., Kim, M. S., Becker, B. W., Foley, J. M., Hines, L. J., Singer, E. J., Heaton, R. K., Castellon, S. A., & Hinkin, C. H. (2011). Medication and finance management among HIV-infected adults: The impact of age and cognition. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(2), 200–209.

<https://doi.org/10.1080/13803395.2010.499357>

Tran, B. X., Fleming, M., Do, H. P., Nguyen, L. H., & Latkin, C. A. (2018). Quality of life

improvement, social stigma and antiretroviral treatment adherence: Implications for long-term HIV/AIDS care. *AIDS Care*, 30(12), 1524–1531.

<https://doi.org/10.1080/09540121.2018.1510094>

Tsegaw, M., Andargie, G., Alem, G., & Tareke, M. (2017). Screening HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) among HIV positive patients attending antiretroviral therapy in South Wollo, Ethiopia. *Journal of Psychiatric Research*, 85, 37–41.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.016>

Valderrama, E. T., Ortiz, C., Alfaro, C., Jiménez, E. G., & Dáder, M. J. F. (2008). Adaptación del “Cuestionario de Evaluación de la Adhesión al Tratamiento antirretroviral” (CEAT-VIH) para su uso en Perú. *Ars pharmaceutica*, 49(3), 183–198.

Vargas, M. (2016). *Virología médica* (2da ed.). El Manual Moderno.

Walker, K. A., & Brown, G. G. (2018). HIV-associated executive dysfunction in the era of modern antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 40(4), 357–376.

<https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1349879>

Wechsler, D. (2014). *WAIS-IV Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-IV. Manual de aplicación*. El Manual Moderno.

Woods, S. P., Dawson, M. S., Weber, E., Gibson, S., Grant, I., & Atkinson, J. H. (2009). Timing is everything: antiretroviral non-adherence is associated with impairment in time-based prospective memory. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 15(1), 42–52. <https://doi.org/10.1017/S1355617708090012>

Woods, S. P., Moore, D. J., Weber, E., & Grant, I. (2009). Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychology Review*, 19(2), 152–168.

<https://doi.org/10.1007/s11065-009-9102-5>

- Woods, S. P., Moran, L. M., Carey, C. L., Dawson, M. S., Iudicello, J. E., Gibson, S., Grant, I., & Atkinson, J. H. (2008). Prospective memory in HIV infection: is “remembering to remember” a unique predictor of self-reported medication management? *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 23(3), 257–270. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.12.006>
- Wubetu, A. D., Asefa, K. K., & Gebregiorgis, B. G. (2021). Prevalence of neurocognitive impairment and associated factors among people living with HIV on highly active antiretroviral treatment, Ethiopia. *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)*, 13, 425–433. <https://doi.org/10.2147/HIV.S298141>
- Yakasai, A. M., Gudaji, M. I., Muhammad, H., Ibrahim, A., Owolabi, L. F., Ibrahim, D. A., Babashani, M., Mijinyawa, M. S., Borodo, M. M., Ogun, A. S., & Habib, A. G. (2015). Prevalence and correlates of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in Northwestern Nigeria. *Neurology Research International*, 2015, e486960. <https://doi.org/10.1155/2015/486960>
- York, M. K., Franks, J. J., Henry, R. R., & Hamilton, W. J. (2001). Verbal working memory storage and processing deficits in HIV-1 asymptomatic and symptomatic individuals. *Psychological Medicine*, 31(7), 1279–1291. <https://doi.org/10.1017/s0033291701004494>
- Yousuf, A., Mohd Arifin, S. R., Musa, R., & Md Isa, M. L. (2019). Depression and HIV disease progression: a mini-review. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH*, 15, 153–159. <https://doi.org/10.2174/1745017901915010153>
- Zelazo, P. D., Carter, A., Reznick, J. S., & Frye, D. (1997). Early development of executive function: A problem-solving framework. *Review of General Psychology*, 1, 198–226. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.1.2.198>
- Zenebe, Y., Necho, M., Yimam, W., & Akele, B. (2022). Worldwide occurrence of HIV-

associated neurocognitive disorders and its associated factors: a systematic review and meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, *13*, 814362.

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.814362>

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*, 361–370.