

Infección por VIH, consumo de drogas y rendimiento neuropsicológico

J. M. FAÍLDE GARRIDO, J. LÓPEZ CASTRO¹, V. FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ²,
R. FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ¹

Facultad de Ciencias de la Educación. Campus de Ourense. Universidad de Vigo.

¹*Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario. Hospital Cristal Piñor. Ourense.*

²*Unidad Asistencial de Drogodependencias. Monforte de Lemos, Lugo*

HIV-1 INFECTION, USE OF DRUGS AND NEUROPSYCHOLOGIC EFFICIENCY

RESUMEN

Introducción: El abuso de sustancias ha sido considerado como un factor explicativo del deterioro neuropsicológico. Sin embargo, persisten dudas sobre la distinción entre efectos directos o indirectos e incluso sobre la interacción entre el efecto del VIH y el consumo de sustancias. El objetivo de esta investigación consistió en estudiar el efecto del consumo de drogas y la seropositividad al VIH-1 sobre el rendimiento neuropsicológico.

Método: Tras obtener el consentimiento informado fueron reclutados 113 sujetos, integrados en cuatro grupos (34 seropositivos exconsumidores de drogas por vía parenteral; 33 seropositivos en programas de mantenimiento con metadona; 19 seronegativos exconsumidores de drogas por vía parenteral; y 27 seronegativos sin antecedentes de consumo. A todos ellos se les aplicó una batería neuropsicológica integrada diseñada ad hoc, una entrevista semiestructurada sobre aspectos sociodemográficos, toxicológicos, neuropsiquiátricos y clínico-biológicos y una evaluación de la sintomatología ansioso-depresiva.

Resultados: los sujetos seropositivos en metadona presentan mayores tasas de prevalencia del deterioro que el resto de los grupos ($\chi^2 = 32.22$, $p < .000$) y tasas más bajas de ejecución en todos los factores estudiados. Asimismo, se observa que los sujetos seropositivos como grupo presentan niveles de ejecución más bajas y tasas de deterioro más elevadas. Asimismo, todos los grupos tuvieron niveles más bajos de ejecución que los sujetos seronegativos no consumidores ($F = 15.661$, $p > .000$).

Conclusiones: El consumo de drogas y la seropositividad son factores que se asocian al bajo rendimiento neuropsicológico. Además, la situación respecto al consumo explica diferencias en los niveles de ejecución y tasas de deterioro neuropsicológico, siendo los sujetos en programas de mantenimiento con metadona los que presentan los peores niveles de ejecución, así como las tasas más elevadas de afectación neuropsicológica.

PALABRAS CLAVE: VIH. Neuropsicología. Consumo de drogas. Metafonía.

ABSTRACT

Introduction: The abuse of substances has been considered as an explanatory factor of the neuropsychologic failure. However, doubts persist on the distinction among direct or indirect effects and even on the interaction between the effect of the HIV and the use of substances. The objective of this investigation consisted on studying the effect of the use of drugs and the seropositivity to the HIV-1 on the neuropsychologic efficiency.

Method: After obtaining the informed consent 113 patients they were recruited, integrated in four groups (34 seropositives ex-UDPP; 33 seropositives in maintenance programs with methadone; 19 seronegatives; and 27 seronegatives without previous use of drugs. To all they were applied a neuropsychologic battery designed ad hoc, a semistructured interview about sociodemographical, toxicological, neuropsychiatric and clinical-biological aspects and an evaluation of the anxious-depressive symptomatology.

Results: The seropositive patients in methadone present bigger rates of prevalence of the damage that the rest of the groups ($X^2 = 32.22$, $p < .000$) and lower rates of execution in all the studied factors. Also, it is observed that the seropositive patients as group present lower execution levels and higher rates of damage. Also, all the groups had lower levels of execution that the people seronegative non consumers ($F = 15.661$, $p > .000$).

Conclusions: The abuse of drugs and the seropositivity are factors that associate to the decrease neuropsychologic efficiency. Also, the situation regarding the abuse explains differences in the execution levels and rates of neuropsychologic damage, being the patients in maintenance programs with methadone those that present the worst execution levels, as well as the highest rates in neuropsychologic affection.

KEY WORDS: HIV. Neuropsychology. Use/abuse of drugs. Methadone.

Faílde Garrido JM, López Castro J, Fernández Rodríguez V, Fernández Rodríguez R. Infección por VIH, consumo de drogas y rendimiento neuropsicológico. An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 569-574.

Trabajo aceptado: 27 de julio de 2005

Correspondencia: José López Castro. Servicio de Medicina Interna. Hospital Cristal-Piñor. Complejo Hospitalario de Ourense. C/ Ramón Puga, 52. 32005 Ourense. e-mail: jlcastro126@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), constituyen el colectivo de mayor afectación en nuestro medio (1), y el de mayor expansión en la mayoría de los países desarrollados. Sin embargo, ha sido relativamente poca la atención que se ha prestado al potencial efecto que el consumo de sustancias tiene sobre la ejecución neuropsicológica de las personas afectadas por VIH-1. Esto se ha debido fundamentalmente al hecho de que el patrón epidemiológico de contagio dominante en Europa y Estados Unidos es de tipo I, siendo el colectivo mayormente afectado el de varones homosexuales (2). Este hecho, juntamente con el liderazgo de los países anglosajones en la investigación neuropsicológica sobre el VIH/SIDA, explicaría el menor interés por estudiar a colectivos minoritarios, entre los que se encuentran los usuarios de drogas por vía parenteral (3,4). En los últimos años, el interés por esta temática ha ido creciendo a nivel internacional, sin embargo, son todavía escasos los trabajos realizados en nuestro medio. Así como se ha documentado la influencia del síndrome de abstinencia sobre el funcionamiento cognitivo (5,6) el efecto del consumo anterior de drogas en los sujetos seropositivos, es un tema que todavía necesita más investigación (3). En el estudio realizado por Wodak, Capelhorn & Crofts (7) encontraron que la metadona actuaba como un agente protector frente al deterioro neuropsicológico. Por el contrario, otros autores documentaron que esta sustancia ejerce un efecto negativo sobre el rendimiento neuropsicológico (8,9). Además, se sabe que ciertos medicamentos antirretrovirales, en especial los inhibidores de la proteasa, pueden interactuar con la metadona, alterando los niveles de sintetización de esta sustancia en sangre (10-13). En este sentido, cuando nos proponemos el estudio del funcionamiento cognitivo en pacientes infectados por VIH-1 con antecedentes de consumo de sustancias por vía parenteral, resulta básico determinar el posible efecto de las drogas sobre el rendimiento neuropsicológico (14). No obstante, es preciso tener presente que el daño al SNC puede producirse directamente por las sustancias o de forma secundaria, como consecuencia de factores asociados al consumo o al estilo de vida de los consumidores (15). En general, las características de la afectación neuropsicológica derivadas del consumo de sustancias parecen responder a un patrón de daño no focal, en el cual pueden verse comprometidas varias estructuras y sistemas cerebrales, siendo las funciones cognitivas más afectadas las relacionadas con procesos que implican la atención, velocidad de procesamiento de la información y solución de problemas (16).

Sin embargo, el mecanismo de acción por el cual las drogas actúan en el SNC no es todavía bien conocido, por lo que se ha hipotetizado que el daño a nivel neuronal puede deberse, en parte a la acción directa de las propias sustancias tóxicas y a sus metabolitos, o a la acción indirecta derivada de situaciones asociadas al consumo –vg. el pobre estatus nutricional o el bajo nivel formativo– (17) y a otros factores asociados al consumo. Estos factores indirectos (inmunológicos, socio-culturales, afectivos y neuroconductuales) pueden mermar el rendimiento neuropsicológico de los sujetos, convirtiendo a esta población en un colectivo vulnerable a los déficits neuropsicológicos (15,18). Varios estudios parecen indicar que los trastornos neuropsicológicos vistos en UDVPs seropositivos parecen deberse más al uso de drogas que al VIH-1, al encontrar que los trastornos neuropsicológicos eran similares en los

grupos de seropositivos y seronegativos (13,15,19), al menos, mientras los pacientes se mantienen asintomáticos (20). En una línea similar se sitúan los resultados del *Italian Multicentre Study*, pues a pesar de que se encontraron diferencias incluso entre sujetos asintomáticos y seronegativos, los resultados estaban mediatizados por la variable nivel educativo, confirmándose que la acción del VIH-1 no parecía ser condición suficiente para explicar los bajos niveles de ejecución vistos en los grupos de sujetos seropositivos respecto a los seronegativos control (17). Otros autores encontraron diferencias en la ejecución neuropsicológica de sujetos UDVPs seropositivos y seronegativos, señalando que la variable consumo de drogas tenía un efecto poco importante frente al propio VIH-1, sobre el deterioro presente (21,22) Si resulta importante aislar el efecto de las drogas del provocado por el propio VIH-1, no menos importante resulta el estudiar la posible interacción entre el consumo de drogas y el VIH-1. Selnes, McArthur, Royal y cols. 18 llevaron a cabo un estudio, concluyendo que el uso crónico de drogas por vía parenteral estaba asociado con incrementos en la frecuencia de alteraciones cognitivas, no existiendo evidencia de que una posible interacción con el VIH-1 produjera adicionales déficits cognitivos. El objetivo de esta investigación consistió en estudiar el efecto del consumo de drogas y la seropositividad al VIH-1 sobre el rendimiento y las tasas de deterioro neuropsicológico, concretado en tareas que evalúan memoria visual, atención/velocidad psicomotora, inteligencia verbal/pensamiento abstracto, memoria verbal para textos y memoria verbal para dígitos y palabras.

MATERIAL Y MÉTODO

Se procedió al reclutamiento de una muestra integrada por 113 sujetos –mujeres y hombres–, 67 seropositivos y 46 seronegativos, a la que se le aplicó una batería de pruebas neuropsicológicas, varios cuestionarios psicológicos y una detallada historia clínica. Todos los sujetos participantes fueron integrados en este estudio tras obtener su consentimiento informado.

Al objeto de contrastación empírica los sujetos fueron subclasificados en función de las variables estudiadas (situación respecto al consumo y estatus serológico) en cuatro subgrupos: seropositivos en programas de metadona (33), seropositivos exconsumidores (34), seronegativos exconsumidores (34) y seronegativos sin antecedentes de consumo –grupo control– (27).

Para el reclutamiento de los sujetos seropositivos se recurrió a la colaboración de los servicios médicos y de enfermería de las Unidades de Enfermedades Infecciosas del Hospital Provincial Santa María Madre y del Complejo Hospitalario Cristal Piñor –ambos de Ourense–, quienes informaban a los pacientes del propósito de la investigación. A continuación los sujetos eran entrevistados y seleccionados en función de que cumplieran una serie de requisitos:

- Estar infectado por VIH-1.
- No estar coinfectado con el VIH-2.
- No haber estado hospitalizado en los últimos 30 días.
- No haber consumido drogas en los últimos 3 meses, aunque se permitía el estar en programas de mantenimiento con metadona.
- No haber presentado un cuadro de abuso crónico y severo de alcohol en los últimos 6 meses.

—No presentar otras afecciones del SNC, provocadas por patógenos oportunistas, neoplasias o trastornos sistémicos.

—No presentar patología del sistema nervioso periférico y de los músculos que pudiese afectar la ejecución neuropsicológica del sujeto.

—No tener antecedentes neurológicos o psiquiátricos graves, o que precisasen tratamiento psicofarmacológico o que alterasen el nivel de conciencia o la conducta del sujeto.

—Haberse infectado a través del consumo de drogas por vía parenteral.

Una vez descartados los pacientes que no cumplieran los criterios de inclusión (tres pacientes), la muestra de seropositivos al VIH-1, quedó definitivamente constituida por 67 sujetos, quienes dieron su consentimiento informado, por escrito, para participar en esta investigación.

El reclutamiento de sujetos seronegativos, se realizó a través de la colaboración del personal de la Unidad Asistencial de Drogodependencias del Ayuntamiento de Ourense y del programa de Atención a Personas Afectadas por el VIH/SIDA de Cruz Roja-Ourense. Seleccionando a aquellos sujetos seronegativos con y sin antecedentes de consumo de drogas pertenecientes al entorno socio-familiar de personas infectadas por el VIH o en riesgo de infección, pero apareándolas con los grupos de pacientes seropositivos en función de las variables edad, sexo y años de escolarización.

Cada sujeto fue sometido a un proceso de evaluación que comprendía: una entrevista semiestructurada sobre aspectos sociodemográficos, toxicológicos, neuropsiquiátricos y clínico-biológicos; una evaluación neuropsicológica a través de una "batería integrada" diseñada ad hoc para este estudio (Tabla I), y una evaluación de la sintomatología ansioso-depresiva, a través del Inventario de la Depresión de Beck (23) y del Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo de Spielberger, Gorsuch y Lushene (24).

TABLA I

RELACIÓN DE PRUEBAS QUE INTEGRAN LA BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA UTILIZADA

Historia de Backcock
Test del trazo parte A y B
Toulouse-Pieron (prueba perceptiva y de atención)
Test de copia de una figura compleja de Rey
Test de retención visual de Benton
Test auditivo-verbal de Rey
Subtests de la escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS): dígitos, clave de números, comprensión, semejanzas y vocabulario

RESULTADOS

Una vez realizado el contraste de homogeneización, entre los diferentes grupos de pacientes, parecen resultar equivalentes en todas las variables de equiparación utilizadas: edad, sexo y años de escolarización. El análisis factorial identificó cinco factores que explicaban la mayoría de la varianza observada. En la tabla II, se puede apreciar el resultado del análisis factorial, el cual dio lugar a un modelo de cinco factores, los

TABLA II

ANÁLISIS FACTORIAL DE LAS PRUEBAS QUE INTEGRABAN LA BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA

	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5	h ²
<i>Memoria visual</i>						
Benton aciertos	0,79	0,20	0,23	0,29	0,00	0,81
Benton errores	0,76	-0,33	-0,22	-0,35	0,00	0,88
F.C. REY memoria	0,74	0,00	0,00	0,00	-0,21	0,61
F.C. REY copia	0,61	0,13	0,00	0,00	0,48	0,63
<i>Atención/velocidad psicomotora</i>						
Trazo A	0,00	0,80	0,00	0,00	0,00	0,65
Trazo B	-0,23	0,77	0,00	-0,15	-0,18	0,73
Clave de números WAIS	-0,18	0,72	0,23	0,13	0,23	0,68
Toulouse Pieron	0,27	0,50	0,18	0,00	0,47	0,58
<i>Intelligen.verbal/pensam. abstracto</i>						
Comprensión WAIS	0,00	0,00	0,87	0,00	0,00	0,78
Semejanzas WAIS	0,15	0,31	0,78	0,00	0,14	0,74
Vocabulario WAIS	0,19	0,17	0,76	0,00	0,29	0,73
<i>Memoria verbal para textos</i>						
Backok inmediato	0,00	0,00	0,00	0,84	0,00	0,71
Backock retardado	0,12	0,00	0,00	0,81	0,16	0,71
<i>Memoria verbal para dígitos y palabras</i>						
A.V. REY Aciertos	0,00	0,17	0,18	0,15	0,67	0,53
Dígitos inverso WAIS	0,00	0,16	0,34	0,11	0,61	0,53
Dígitos directo WAIS	0,00	0,21	-0,20	0,43	0,54	0,57

Varianza explicada: 74,15%. Método de rotación: normalización Vari-max con Kaiser.

cuales explicaban el 74,15% de la varianza. Puesto que los análisis basados en medidas de tendencia central (comparación de medias), pueden enmascarar las puntuaciones más bajas de algunos sujetos con afectación neuropsicológica (25), en este estudio hemos acompañado estas técnicas estadísticas con el análisis individualizado de las puntuaciones de cada sujeto respecto a un criterio predefinido de deterioro.

Como indicador del deterioro neuropsicológico hemos tomado como base los criterios utilizados por Miller, Selnes, McArthur y cols. (26) en el *Multicenter AIDS Cohort Study*, así como las propuestas metodológicas sugeridas por Heaton, Grant, Butters y cols. (21), Heseltine, Goodkin, Atkinson y cols. (27), Miller, Selnes, McArthur y cols. (26), Rodríguez Álvarez & Rodríguez Salgado (28).

Por lo que se refiere al análisis de las funciones más deterioradas en cada uno de los grupos, observamos que los sujetos seropositivos integrados en programas de mantenimiento con metadona presentan mayores tasas de afectación en los factores memoria visual (78,80%) y atención/velocidad psicomotora (63,60%). Por lo que se refiere al grupo de sujetos seropositivos exconsumidores de drogas por vía parenteral, los factores más afectados son el de atención/velocidad psicomotora (56,80%), pensamiento abstracto (51,30%) y memoria visual (43,65). Mientras que para los sujetos seronegativos exconsumidores de drogas por vía parenteral la afectación se distribuye de forma más equilibrada a través de cuatro facto-

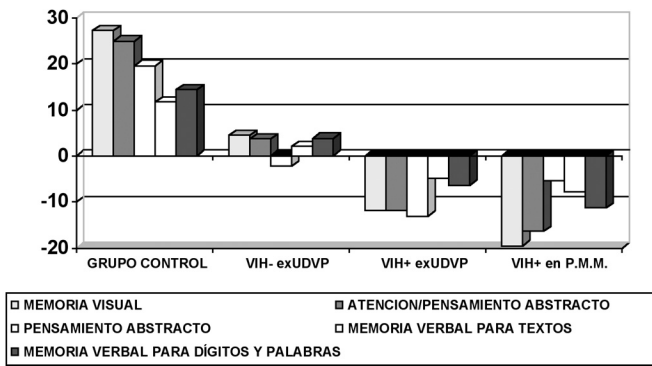


Fig. 1. Niveles de ejecución neuropsicológica en función de la situación respecto al consumo de drogas y el estatus serológico.

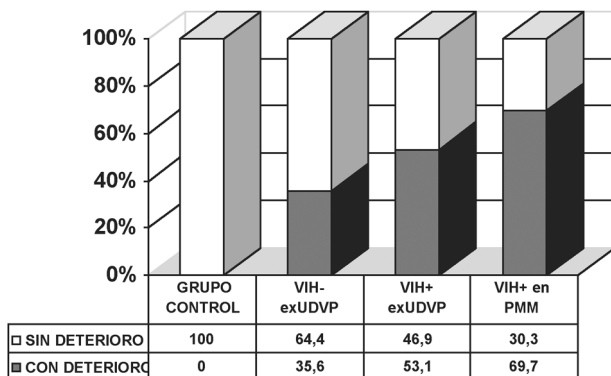


Fig. 2. Tasas de deterioro neuropsicológico en función de la situación respecto al consumo de drogas y el estatus serológico.

res, memoria visual (38,10%), pensamiento abstracto (33,30%), atención/velocidad psicomotora (31,80%) y memoria verbal para textos (26,20%).

Respecto a la prevalencia de deterioro neuropsicológico, de acuerdo a los criterios establecidos, observamos una tasa del 35,6% para el grupo de VIH- exUDVP, un 53,10% para el grupo de VIH+ exUDVP y un 69,7% para los sujetos VIH+ en PMM. Finalmente destacar la ausencia de deterioro neuropsicológico en los sujetos que integraban el grupo control.

DISCUSIÓN

Varios estudios parecen indicar que el deterioro neuropsicológico pudiera ser explicado por el abuso de sustancias, de forma independiente al efecto producido por el VIH-1 (29,30). Sin embargo, existen importantes estudios que introducen controversia en torno a esta cuestión, al no encontrar evidencias de un efecto independiente del uso crónico de drogas o de alcohol en el rendimiento neuropsicológico de sujetos seropositivos usuarios de drogas por vía parenteral, de forma especial cuando se trata de sujetos asintomáticos (18-20,31-34).

El análisis de nuestros datos muestra que los sujetos con antecedentes de consumo de sustancias presentan, como grupo, peor ejecución neuropsicológica, lo que concuerda con datos aportados por otros investigadores (9,17,35,36-40). Evidenciándose un empeoramiento significativo del rendimiento neuropsicológico de los sujetos integrados en programas de mantenimiento con metadona, respecto a los demás grupos. Así, mientras algunos piensan que pudiera tener un efecto beneficioso (7,41), otros presentan argumentos en contra (8,42). Además, los sujetos consumidores de drogas, integrados en programas de mantenimiento con metadona (PMM), suelen presentar un alto nivel de deterioro físico y de modo habitual encontramos una historia previa de politoxicomanía (43), lo cual impide determinar con claridad si la metadona, por si misma, tiene un efecto negativo en la ejecución neuropsicológica o si, por el contrario, la baja ejecución observada responde a otro tipo de factores asociados.

En el presente estudio, de forma consistente a lo encontrado por otros investigadores (9,44,45) los grupos de sujetos integrados en PMM presentaron peor ejecución en todas las funciones estudiadas. El análisis de datos pone en evidencia que los sujetos con antecedentes de consumo de sustancias presentan, como grupo, mayores tasas de deterioro neuropsicológico que los sujetos sin antecedentes de consumo, lo que concuerda con los datos aportados por otros investigadores (9,17,35,40). Hemos hallado que los grupos de sujetos integrados en programas de mantenimiento con metadona (PMM) presentan tasas de deterioro más elevadas que el resto de los grupos; datos que ponen de manifiesto que la permanencia en PMM convierte a los seropositivos en sujetos neuropsicológicamente más vulnerables. No podemos determinar si esta mayor prevalencia del deterioro neuropsicológico es responsabilidad directa de la metadona, pues para ello hubiese sido necesario disponer de un grupo de contraste integrado por sujetos seronegativos en PMM. Por lo que se refiere a las características de la afectación, observamos que los seronegativos exconsumidores (ExUDVP), el patrón de afectación se distribuye de forma más o menos homogénea entre los factores memoria visual, atención/velocidad psicomotora e inteligencia verbal/pensamiento abstracto. Aunque, en menor medida, se detectó deterioro en el factor que evaluaba memoria verbal para textos. En el grupo de sujetos seropositivos exconsumidores de drogas por vía parenteral, los mayores niveles de afectación neuropsicológica se detectaron en los factores atención/velocidad psicomotora e inteligencia verbal/pensamiento abstracto. También se detectaron niveles de afectación importante, aunque considerablemente más bajos, en memoria visual. Por lo que respecta al grupo de sujetos seropositivos en programas de mantenimiento con metadona (PMM), estos registraron los mayores niveles de afectación en memoria visual y atención/velocidad psicomotora. Asimismo, aunque de forma menos importante, se detectaron tasas de afectación en inteligencia verbal/pensamiento abstracto y memoria verbal para textos. Por el contrario, el factor menos afectado resultó ser el que evaluaba memoria verbal para dígitos y palabras. Datos que son parcialmente coincidentes con los encontrados por Rodríguez Salgado (44) y por Vázquez Justo (45) con muestras de drogodependientes seropositivos gallegos. La infección por VIH tiene un efecto negativo sobre el rendimiento y las tasas de deterioro neuropsicológico, independientemente de la situación respecto al consumo de drogas. Si bien, la situación res-

pecto a consumo influye sobre el rendimiento cognitivo y las tasas de deterioro. Los pacientes seropositivos presentan las mayores tasas de deterioro, así como los niveles más bajos de ejecución neuropsicológica.

La historia previa de consumo de sustancias parece estar asociada a mayores niveles de deterioro neurocognitivo. No obstante, hemos observado que cuando los sujetos tienen un

tiempo de abstinencia superior a seis meses y no se encuentran en programas de mantenimiento con metadona, el rendimiento cognitivo mejora ostensiblemente. Los sujetos seropositivos que se encuentran actualmente en programas de mantenimiento con metadona, presentan niveles de ejecución más deficientes, así como mayores índices de prevalencia del deterioro neuropsicológico.

Bibliografía

1. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. Balance de la epidemia a 31 de diciembre de 2004. Informe Semestral nº 2. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2004.
2. Mann J, Tarantola DJM, Netter TW. AIDS in de world. A global Report Cambridge Massachusetts, and London: Harvard University Press, 1992.
3. Mason KI, Campbell A, Hawkins P, Madhere S, Johnson K, Takushi Chinen R. Neuropsychological functioning in HIV positive African American Women with a history of drug use. *J N Med Ass* 1998; 90: 665-674.
4. Stern Y. Neuropsychological Assessment of Seropositive Intravenous Drug Users. En I. Grrant & A. Martín (Eds.), *Neuropsychology of HIV infection* (pp. 221-233). New York: Oxford University Press (1994).
5. Meek PS, Clark HW, Solana VL. Neurocognitive impairment: the unrecognized component of dual diagnosis in substance abuse treatment. *J Psycho Drugs* 1989; 21: 153-160.
6. Rounsaville BJ, Novelty RA, Kleber HD. Neuropsychological impairment in opiate addicts: Risk factors. *Ann New York Acad Sci* 1981; 362: 79-90.
7. Wodak A., Capelhorn J, Crofts, N. T cell counts from "methadone" and "nonmethadone" groups. *Am J Drug Alc Abuse* 1995; 21: 283-284.
8. Carballo-Diéguez A, Sash J, Goetz R. The effect of methadone on immunological parameters among HIV-positive and HIV-negative drug users. *Am J Drug Alc Abuse* 1994; 20: 317-329.
9. Darke S, Sims J, McDonald S, Wickes W. Cognitive impairment among methadone maintenance patients. *Addiction* 2000; 95: 687-695.
10. Gerber JG, Rosenkranz S, Segal Y, Aberg, J, D'Amico R, Mildivan D, et al. Effect of ritonavir/saquinavir on stereoselective pharmacokinetics of methadone: results of AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 401. *J Acquir Inn Defic Synd* 2001; 27: 153-160.
11. Gourevitch MN. Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection. *Mount Sinai J Med* 2000; 68: 227-228.
12. Gourevitch MN, Friedland GH. Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection: a review. *Mount Sinai J Med* 2000; 67: 429-436.
13. Iribarne C, Berthou F, Carlhant D, Dreano Y, Picart D, Lohezic Lohezic F, Riche C. Inhibition of methadone and buprenorphine N-dealkylation by three HIV-1 protease inhibitors. *Drug Metab Disp* 1998; 26: 257-260.
14. Lezak MD. *Neuropsychological assessment* (3rd Ed.). New York: Oxford University Press, 1995.
15. Bono G, Mauri M, Sinforiani E, Barbarini G, Minoli L, Fea M. Longitudinal neuropsychological evaluation of HIV-infected intravenous drug users. *Addiction* 1996; 91: 263-268.
16. Beatty WW, Katzung VM, Moreland VJ, Nixon SJ. Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abusers. *Drug Alc Depend* 1995; 37: 247-253.
17. Starce F, Baldassarre C, Biancolilli V, Fea M, Serpelloni G, Bartolli L, Maj J. Early neuropsychological impairment in HIV-seropositive intravenous drug users: evidence from the Italian Multicentre Neuropsychological Study. *Act Neuropsych Scand* 1998; 97: 132-138.
18. Selnes OA, McArthur JC, Royal W, Updike JL, Nance-Spronson T, Concha M, et al. HIV-1 infection and intravenous drug use: Longitudinal neuropsychological evaluation of asymptomatic subjects. *Neurology* 1992; 42: 1924-1930.
19. Grassi MP, Clerici F, Perin C, Zocchetti C, Cargneli A. HIV infection and drug use: influence on cognitive function. *AIDS* 1995; 9: 165-170.
20. Selnes OA, Galai N, Bacellar H, Miller EN, Becker JT, Wesch J, et al. Cognitive performance after progression to AIDS: A longitudinal study from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 1995; 45: 267-275.
21. Heaton RK, Grant I, Butters N, White DA, Kirson D, Atkinson JH, et al. Neuropsychology of HIV infection at different disease stages. *J Inter Neuropsychol Soc* 1995; 1: 231-251.
22. White DA, Heaton RK, Monsch AU, HNRC GROUP. Neuropsychological studies of asymptomatic human immunodeficiency virus-type-1 infected individuals. *J Inter Neuropsychol Soc* 1995; 1: 305-315.
23. Beck, A. *Inventario de depresión*. Barcelona: Psiqué, 1978.
24. Spielberg CD Gorsuch RL, Lushene RE. *STAI. Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo* (3ª Edición). Madrid: TEA Ediciones, S.A. 1998.
25. Bornstein RA. Methodological and conceptual issues in the study of cognitive change in HIV infection. En I. Grrant & A. Martín (Eds.), *Neuropsychology of HIV infection* (pp. 146-160). New York: Oxford University Press, 1994.
26. Miller EN, Selnes OA, McArthur JC, Satz P, Becker JT, Cohen BA, et al. Neuropsychological performance in HIV-infected homosexual men: The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Neurology* 1990; 40: 197-203.
27. Heseltine PNR, Goodkin K, Atkinson JH, Vitiello B, Rochon J, Heaton RK, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of peptide T for HIV-associated cognitive impairment. *Arch Neurol* 1998; 55: 41-51.
28. Rodríguez Álvarez M, Rodríguez Salgado D. Estudio de la afectación neuropsicológica asociada al VIH: revisión de aspectos metodológicos. *Act Esp Psiq* 2003; 31: 79-84.
29. Carlin AS. Neuropsychological consequences of drug abuse. In I. Grant & K. Me. Adams (Eds.), *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders*, (pp. 478-497). New York: Oxford University Press, 1986.
30. Harman DE. *Neuropsychological toxicology*. New York: Pergamon Press, 1988.
31. Concha M, Graham NMH, Muñoz A, Vlahow D, Royal W, Updike M. Effect of chronic substance abuse on the neuropsychological performance of intravenous drug users with a high prevalence of HIV-1 seropositivity. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1338-1348.
32. Hestad K, Aukrust P, Ellertsen B, Klove H. Neuropsychological deficits in HIV-1 seropositive and seronegative intravenous drug users (IVDUs): A follow-up study. *Journal of the International Neuropsychol Soc* 1996; 2: 126-133.
33. Royal W, Updike M, Selnes OA, Proctor TV, Nance-Spronson L, Solomon L, et al. HIV-1 infection and nervous system abnormalities among a cohort of intravenous drug users. *Neurology* 1991; 41: 1905-1910.
34. Woods SW, O'Malley SS, Martini BL, McDougle CJ, Price LH, Krystal JH, et al. SPECT regional cerebral blood flow and neuropsychological testing in non-demented HIV-positive drug abusers: preliminary results. *Prog Neuropsychopharm Biolog Psych* 1991; 15: 649-662.
35. Beatty WW, Borrell GK. Forms of knowledge, cognitive impairment and drug abuse: a demonstration. *Prog Neuropsychopharm Biolog Psych* 2000; 24: 17-22.
36. Handelsman L, Aronson M, Maurer G, Wiener J, Jacobson J, Bernstein D. Neuropsychological and neurological manifestations of HIV-1 dementia in drug users. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1992; 4: 21-28.

37. McKegney FP, O'Dowd MA, Feiner C, Selwyn P, Drucker E, Friedlan GH. A prospective comparison of neuropsychologic function in HIV-seropositive and seronegative methadone-maintained patients. *AIDS* 1990; 4: 565-569.
38. Schoenbaum, EE, Hartel D, Selwyn PA, Klein RS, Davenny K, Rogers M. Risk factors for human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users. *N Eng J Med* 1986; 321: 874-879.
39. Silverstein CH, McKegney FP, O'Dowd MA, Selwyn PA, Schoenbaum E, Drucker E, et al. A prospective longitudinal study of neuropsychological and psychosocial factors in asymptomatic individuals at risk of HTLV-III/LAV infection in a methadone program: Preliminary findings. *International Journal of Neurosciences* 1987; 32: 669-676.
40. Taylor MJ, Alhassoon OM, Schwinsburg BC, Videen JS; Grant I. MR spectroscopy in HIV and stimulant dependence. *J Intern Neuropsychol Soc* 2000; 6: 83-85.
41. McLachlan C, Crofts N, Wodak A, Crowe S. The effects of methadone on immune function among injecting drug users: a review. *Addiction* 1993; 88: 257-263
42. Shavit Y, Lewis JW, Terman GW, Gale RP, Liebeskind JC. Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science* 1984; 223: 188-190.
43. Avants SK, Margolin A, McMahon TJ, Kosten TR. Association between self-report of cognitive impairment, HIV status, and cocaine use in a sample of cocaine-dependent methadone-maintained patients. *Addictive Behaviors* 1997; 22: 599-611.
44. Rodríguez Salgado D. Afectación neuropsicológica temprana asociada a la infección por VIH en drogodependientes. Tesis doctoral. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2000.
45. Vázquez Justo E. Factores que influyen en el rendimiento neuropsicológico de drogodependientes seropositivos al VIH. Tesis doctoral. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2001.