

ACTIVACIÓN FRONTAL EN SUJETOS SEROPOSITIVOS ASINTOMÁTICOS AL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA DURANTE LA DISCRIMINACIÓN ACTIVA ENTRE ESTÍMULOS

FRONTAL ACTIVATION IN ASYMPTOMATIC HIV SEROPOSITIVE INDIVIDUALS DURING THE ACTIVE DISCRIMINATION BETWEEN STIMULI

Felix Jesús Amador Romero ¹
Nino Pedro del Castillo Martín ²

RESUMEN

La amplitud y la distribución topográfica del componente P300 fue evaluada en un grupo de seropositivos masculinos al VIH-1 y de seronegativos comparables mientras ejecutaban dos tareas de tiempo de reacción discriminativo de dificultad cognitiva creciente. Los seropositivos mostraron amplitudes consistentemente menores que los controles, una distribución equipotencial del componente a lo largo de la línea media y una mayor activación frontal que se acentuó con el aumento de la dificultad de la tarea. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el enlentecimiento cognitivo que caracteriza el Trastorno Cognitivo-Motor asociado al VIH-1 se relaciona con déficit en los sistemas de reclutamiento de centros de procesamiento y mantenimiento del set atencional necesarios para la ejecución de tareas donde la discriminación entre estímulos y la selección de respuestas es determinante.

Palabras clave: frontalización, seropositivos al VIH-1, P300, enlentecimiento cognitivo

ABSTRACT

P300 amplitude and brain topography distribution was assessed in a sample of HIV-1 seropositive males and a sample of paired seronegatives during the performance of two discriminative reaction time tasks of increasing cognitive demands. Seropositives showed consistently lower amplitudes, an equipotential distribution of P300 amplitudes from Fz to Pz sites and an increasing of frontal activation along the performance. These results support the hypothesis that the cognitive slowing which characterize Cognitive Motor Disorder associated with HIV-1 is related with deficit in the recruitment systems of maintaining and processing centers of the attentional set necessary for the execution of tasks where stimuli discrimination and response selection is crucial.

Key words: frontalization, HIV-1 seropositives, P300 amplitude, cognitive slowing

INTRODUCCIÓN

Diversas evidencias neuropsicológicas sugieren que los déficit cognitivos que se observan en los sujetos seroposi-

vos al VIH, aún en las etapas preclínicas de la infección, muestran marcadas similitudes con los de pacientes afectados de trastornos que comprometen las funciones asociadas a las estructuras fronto-subcorticales del cerebro (enfermedad de Huntington, Parkinson, esclerosis múltiple) ¹⁻⁴ y con los déficit que caracterizan los procesos de envejecimiento normal, grupo en el que también se presume un deterioro predominante de esas estructuras ⁵⁻⁹, pérdida neuronal en el cortex frontal, atrofia cerebral y desmielinización de la materia blanca en las zonas periventriculares; el cuerpo caloso y la comisura anterior, han sido, efectivamente, descritas en estos sujetos ¹⁰⁻¹³. Existe, por otra parte, abundante evidencia acerca de la relación entre las estructuras de las regiones frontales del cerebro y los mecanismos de control ejecutivo ¹⁴⁻²⁵. Por otro lado, Amador ²⁶ ha puesto de manifiesto que limitaciones en el control ejecutivo en la forma de lapsus de atención constituyen un modulador potencial del enlentecimiento cognitivo (EC) que caracteriza al Trastorno Cognitivo-Motor que exhiben estos sujetos en el curso de la infección por el VIH.

Sobre la base de esa relación es razonable asumir que los cambios en la actividad de las regiones frontales del cerebro deberían reflejar, en alguna medida, los cambios que en la velocidad de los procesos centrales provoca el EC, y por esta vía, ofrecer una evidencia preliminar independiente de que limitaciones en los mecanismos de control ejecutivo se relacionan con la modulación del EC en el VIH.

Un indicador apropiado para explorar esta dimensión del procesamiento de información es la amplitud del componente P300 del potencial evocado cognitivo, dado que, en tareas de tipo oddball, tanto su topografía centro-parietal como su significación funcional, son relativamente conocidas y han sido relacionadas con un mecanismo de detección de incongruencias o desviaciones y con la asignación de recursos para el procesamiento ulterior del estímulo ²⁷⁻²⁹. De este modo las variaciones de la amplitud y la distribución de este

¹ Licenciado en Psicología, Máster en Salud de los Trabajadores, Especialista en Psicología de la Salud, Investigador Agregado, Profesor Instructor. Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores, La Habana, Cuba.

² Licenciado en Psicología, Doctor en Ciencias de la Salud, Máster en Salud de los Trabajadores, Investigador Titular, Profesor Titular. Vicedirección de Investigaciones y Docencia, Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores, La Habana, Cuba

Correspondencia:

Lic. Félix Jesús Amador Romero
Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores
Calzada de Bejucal km 7 1/2, Apartado 9064, CP10900, Arroyo Naranjo, La Habana, Cuba
E-mail: felixz@infomed.sld.cu

componente pueden reflejar cambios en la activación de estos mecanismos.

Aunque existen pocos estudios que han evaluado el componente P300 en sujetos seropositivos al VIH durante la ejecución de tareas cognitivas, un resultado común ha sido la reducción de su amplitud o una mayor variabilidad de ella, incluso en seropositivos neurológicamente asintomáticos³⁰⁻³⁴.

El objetivo del presente experimento estuvo dirigido a explorar, en forma preliminar, los cambios de amplitud y de distribución del componente P300 en un grupo de sujetos seropositivos neurológicamente asintomáticos al VIH, durante la discriminación activa entre estímulos en tareas oddball de Tiempo de Reacción Discriminativo (TRD) de dificultad cognitiva creciente.

Sobre la base de que el EC de los sujetos seropositivos al VIH se relaciona con limitaciones en la actividad de las estructuras fronto-subcorticales asociadas a las funciones de control ejecutivo, el siguiente experimento formula la conjetura de que estos sujetos mostrarán una reducción de la amplitud del componente P300 respecto a controles apropiados. De modo similar, los sujetos seropositivos al VIH pudieran exhibir una mayor activación de ese componente en las regiones frontales, como resultado de la necesidad de una mayor participación de esas regiones en la modulación y control atencional con el incremento de la dificultad de la tarea.

MATERIAL Y MÉTODO

Técnicas e instrumentos

Se diseñaron dos tareas de TRD visual de tipo oddball de dificultad creciente y con las mismas demandas de producción de respuesta. La primera, TRD1, empleó como estímulo frecuente un cuadrado blanco con cinco líneas negras horizontales paralelas insertadas. El estímulo infrecuente consistió en el mismo cuadrado, pero con tres líneas verticales paralelas insertadas. La segunda, TRD2, utilizó el mismo estímulo frecuente y, como infrecuente, un cuadrado con cuatro líneas negras horizontales paralelas insertadas. La diferencia de orientación y la cantidad de líneas entre los estímulos infrecuentes de cada tarea, determinan dos niveles progresivos de dificultad de discriminación entre estímulos de la misma naturaleza perceptual.

Los estímulos se presentaron en el centro de un vídeo monitor (el sujeto permanecía sentado aproximadamente a 1,25 m de la pantalla) abarcando un ángulo visual de 5 grados durante 1 seg. y contra un fondo negro. La probabilidad de ocurrencia de cada tipo de estímulo fue del 80 y 20%, respectivamente. La secuencia de estímulos fue suministrada al azar, con la restricción de que no más de dos estímulos infrecuentes aparecieran sucesivamente (un programa controlaba las series). El intervalo interestímulo fue de 1,5 s. El orden de presentación de las tareas fue balanceado a través de los sujetos. La respuesta del sujeto consistía en presionar una tecla ante la presentación de cada estímulo infrecuente y otra, equidistante de la barra espaciadora en un teclado convencional de PC, ante la presentación de cada frecuente. Para cada tarea, dos bloques de 100 estímulos

fueron presentados. El tiempo de reacción (TR) de cada respuesta y su precisión fueron registrados. Antes del comienzo de cada tarea, la pareja de estímulos correspondiente les fue mostrada a los sujetos hasta que declararan que podían discriminarlos con precisión. Los sujetos fueron instruidos para responder, tratando de ser tan rápidos y precisos como les fuera posible.

Un registro electroencefalográfico (EEG) fue practicado durante la realización de las dos tareas de TRD. El EEG se registró con un sistema digital Medicid 3E, Neuronica S.A. (banda de filtraje entre 0.5 y 30 Hz, frecuencia de muestreo 200 Hz). Se usaron 19 electrodos de superficie colocados sobre el cuero cabelludo según el Sistema Internacional 10/20³⁵. Como referencia se colocaron electrodos cortocircuitados en los lóbulos de ambas orejas. El electroculograma fue registrado bipolarmente con electrodos colocados en los cantos interno y externo del ojo izquierdo. La impedancia fue mantenida por debajo de 5 k Ω .

Segmentos de EEG de 1024 ms libres de artefactos y sincronizados con el inicio de la presentación de cada estímulo, junto con un segmento de 100 ms prestímulo fueron almacenados para su promediación fuera de línea. Los segmentos correspondientes a las respuestas incorrectas y/o a TR inferiores o superiores a una ventana comprendida entre 200 y 1000 ms, fueron automáticamente eliminados. El componente P300 fue identificado visualmente como el pico positivo más pronunciado dentro de la ventana comprendida entre los 300 y 700 ms. Las amplitudes fueron medidas con relación a la amplitud media de un segmento prestímulo de EEG de 100 ms. A los fines de la comparación de amplitudes sobre la línea media, solo se incluyeron tres sitios de registro (Fz, Cz y Pz). La estimación de la latencia del componente P300 fue analizada en un estudio precedente³⁶.

Muestra

32 sujetos seropositivos al VIH, masculinos, neurológicamente asintomáticos y 29 controles seronegativos masculinos equivalentes en edad y años de escolaridad vencidos, participaron en el estudio. Los seropositivos fueron tomados de una muestra de 50 estudiados previamente³⁷. Todos eran residentes del sanatorio de Santiago de Las Vegas en Ciudad de La Habana, lugar donde reciben una atención integral de salud. Una evaluación de la historia clínica (que incluye antecedentes y signos actuales de trastornos neurológicos y psiquiátricos) y de la historia psicológica (que incluye nivel de capacidad general, de depresión y ansiedad) y una entrevista previa al estudio que se reporta, permitió excluir a los sujetos con signos positivos en cualquiera de estas áreas, así como con antecedentes o adicción actual de alcohol, drogas o psicofármacos. Asimismo, fueron excluidos los sujetos que en un lapsus de un año antes de la fecha del estudio hubieran recibido tratamiento con antirretrovirales. En la semana precedente al inicio del estudio se determinó el estado del sistema inmune de cada sujeto, mediante el recuento de linfocitos TCD4, se excluyeron aquellos con un nivel inferior a 250 cel/mm³. Igualmente se obtuvo información sobre los años de probable contagio de cada seropositivo, de tal modo que todos tuvieran no menos de cinco años

de infectados. El grupo de control fue extraído del conjunto de trabajadores administrativos, de mantenimiento y servicios del Sanatorio en razón de ser una población con un detallado conocimiento sobre la infección y sus riesgos y para cuya contratación se evalúan detalladamente los posi-

bles antecedentes de conductas que impliquen riesgos de contraer la enfermedad. Todos los sujetos poseían visión normal o corregida y participaron de forma voluntaria después de expresar, por escrito, su consentimiento informado. La tabla 1 ofrece la descripción de la muestra.

Tabla 1
Descripción de la muestra

Variables	Controles	Seropositivos	t	gl	p
Edad	30,66 (9,49)*	34,53 (9,58)	1,58	59	0,12
Años de escolaridad	12,86 (3,39)	11,78 (2,92)	-1,34	59	0,19
TCD4		511 (132,6)			
Años de probable contagio		9,25 (2,61)			

Nota: * DE entre paréntesis

Estadísticas

Los valores de amplitud (medidos en los potenciales evocados promedio individuales) del componente P300, fueron analizados utilizando un ANOVA de medidas repetidas donde el Grupo fue empleado como factor entre sujetos y la Tarea (dos niveles) y el Sitio (tres niveles) como factores dentro de los sujetos. Los grados de libertad fueron corregidos empleando la corrección de Greenhouse-Geisser.

Con los valores de amplitud del componente P300 de cada una de las tareas, se realizaron, además, comparaciones de la distribución de amplitudes, entre grupos e intra grupos, empleando simultáneamente los 19 sitios de registro. Para ello se calculó el valor medio de la amplitud dentro de una ventana comprendida aproximadamente entre 300 y 800 ms alrededor de la amplitud pico para cada sitio y se empleó una técnica de permutaciones³⁸. Dicha técnica permite establecer diferencias globales de amplitud a partir de combinar los valores de significación observados en diferentes instantes y sitios.

RESULTADOS

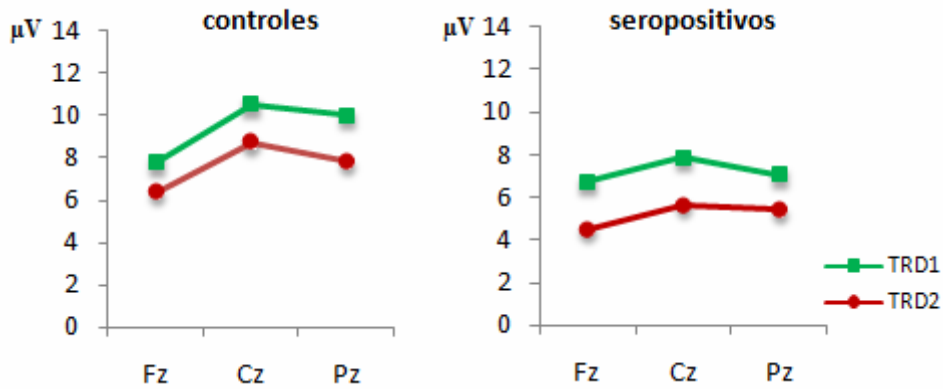
El ANOVA de la amplitud del componente P300 indicó un efecto de grupo ($F_{1,59}=8,42$, $p<0,005$), un efecto de tarea ($F_{1,59}=25,14$, $p<0,0001$, $\epsilon=1$), un efecto de sitio ($F_{1,64,96,79}=38,18$, $p<0,0001$, $\epsilon=0,82$) y una interacción de grupo por sitio ($F_{1,64,96,79}=6,45$, $p<0,004$, $\epsilon=0,82$). Los seropositivos mostraron menores amplitudes que los controles con independencia de la tarea. En la tarea de TRD2 se alcanzan amplitudes inferiores a la de la tarea TRD1 en los dos grupos. El sitio Cz exhibe amplitudes superiores a los sitios Fz y Pz, en controles y seropositivos. A su vez, el sitio Fz exhibe las menores amplitudes pero, en los seropositivos, Fz no difiere de la amplitud del sitio Pz en ninguna de las dos tareas (Tarea1_(Fz-Pz), $p=0,78$ y Tarea2_(Fz-Pz), $p=0,12$, respectivamente), a diferencia de lo que ocurre en los controles (Tarea1_(Fz-Pz), $p<0,0001$ y Tarea2_(Fz-Pz), $p<0,001$). La tabla 2 presenta los valores medios de amplitud en cada tarea para cada grupo y la figura 1 ilustra la distribución de estos valores en cada sitio.

Tabla 2
Valores medios de la amplitud del componente P300 por sitio y grupo

Tarea	Sitio	Controles	Seropositivos
TRD1	Fz	7,74 (4,10)*	6,55 (3,21)
	Cz	10,51 (4,96)	7,63 (4,19)
	Pz	10 (4,63)	7,06 (3,36)
TRD2	Fz	6,37 (2,95)	4,51 (2,7)
	Cz	8,7 (4,19)	5,67 (3,36)
	Pz	7,81 (3,86)	5,27 (2,73)

Nota: * DE entre paréntesis

Figura 1
Distribución de amplitudes por sitio en cada grupo



La comparación de amplitudes mediante la prueba de permutaciones, en todos los sitios de registro, entre los grupos en cada tarea reveló diferencias topográficas globales significativas en la tarea dos (TRD1; $p=0,10$; TRD2; $p<0,01$).

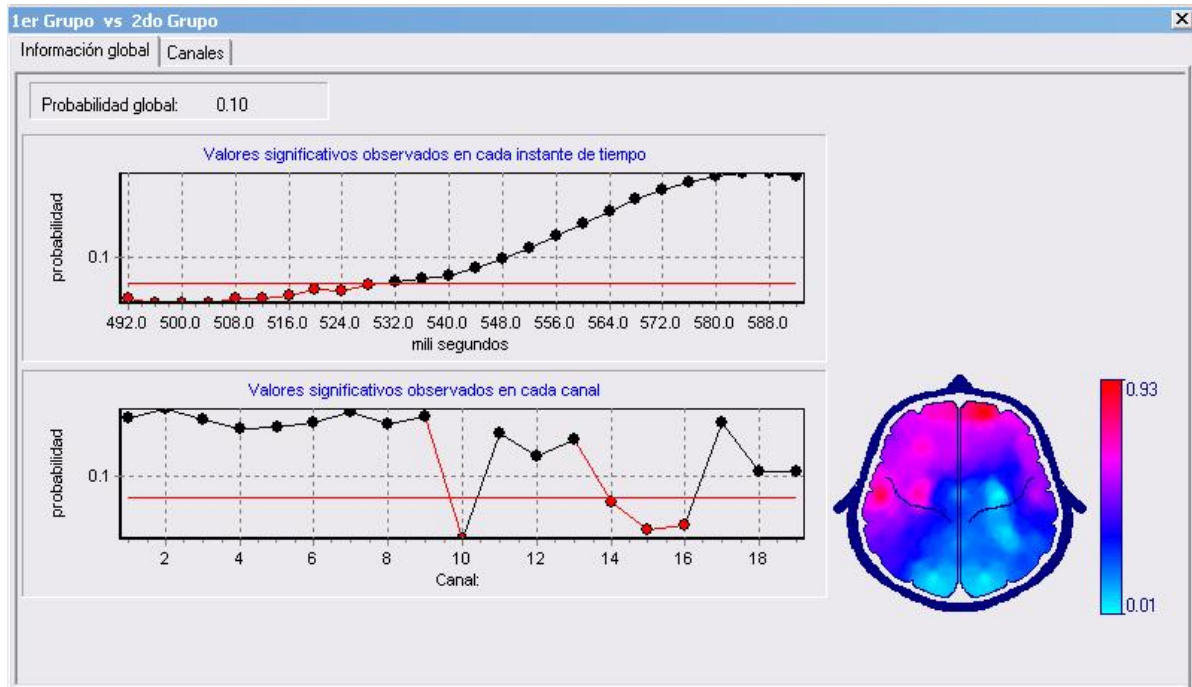
Los sitios que mostraron diferencias de amplitud significativas en la primera tarea fueron: C4, P4, O1 y O2, y en la segunda: F4, F8, T3, T4, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, Cz y Pz.

La figura 2 presenta estos resultados. Obsérvese el incremento del número de electrodos, incluyendo los que registran las áreas frontales, en la tarea de TRD2.

A su vez, las comparaciones múltiples realizadas entre tareas dentro de cada grupo, reveló que mientras que en los controles se observan diferencias de amplitud en los sitios Fp1, Fp2, F3, F4 y Fz, en la ventana de tiempo comprendida entre los 300 y 400 ms, en los seropositivos, además de observarse diferencias también en dicha ventana, tuvieron lugar diferencias adicionales en esos sitios la ventana comprendida entre los 500 y 600 ms hecho que sólo tuvo lugar, para los controles, en el sitio F4. La tabla 3 presenta las probabilidades asociadas a las diferencias entre los sitios frontales en cada grupo entre tareas en las dos ventanas de tiempo consideradas.

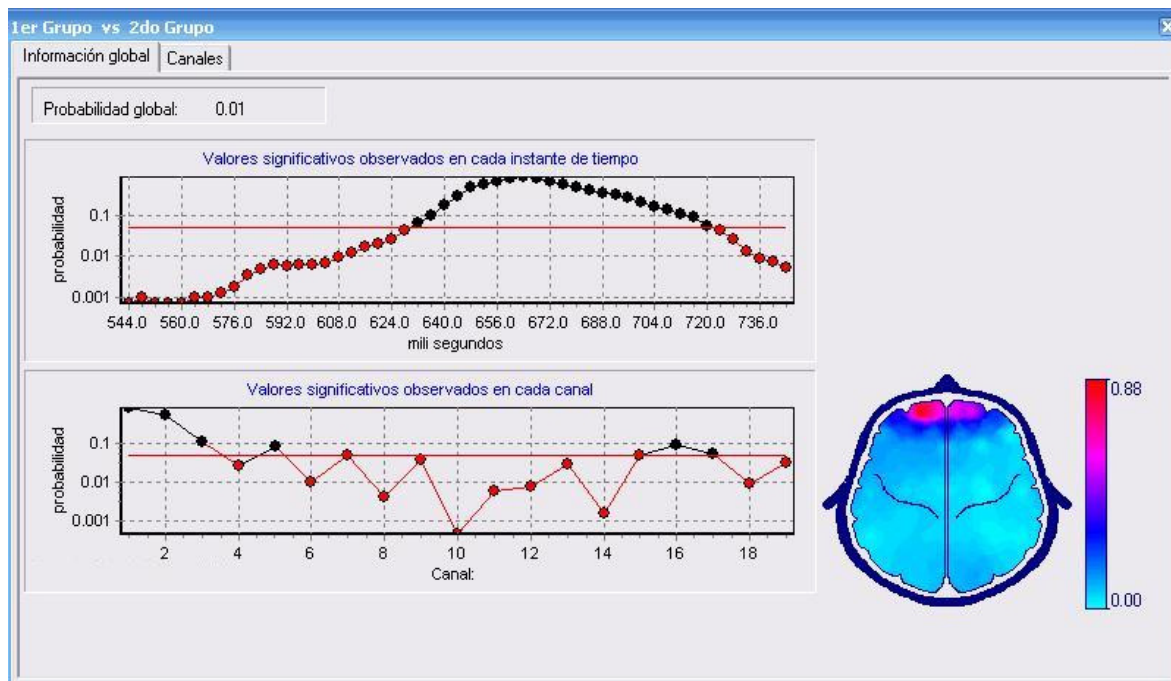
Figura 2
Comparación de las amplitudes entre los grupos en cada tarea

• Seropositivos vs controles, TRD1



Sitios significativos: C4, P4, O1 y O2

• Seropositivos vs controles, TRD2



Sitios significativos: F4, F8, T3, T4, C3, C4, T5, T6, P3, P4, O1, Cz y Pz

Tabla 3
Probabilidades asociadas a las diferencias entre las tareas dentro de cada grupo

Sitio	Seropositivos				Controles			
	300-400 ms		500-600 ms		300-400 ms		500-600 ms	
	T ₍₃₀₎	p	T ₍₃₀₎	p	T ₍₂₇₎	p	T ₍₂₇₎	p
Fp1	-2,29	0,0001	-1,89	0,03	-3,29	0,0001		
Fp2	-2,69	0,0001			-3,72	0,0001		
F3	-2,29	0,01	-2,09	0,02	-1,40	0,05		
F4	-1,86	0,03	-1,92	0,02	-1,47	0,01	-2,24	0,01
F7	-2,23	0,01	-2,73	0,0001				
Fz	-2,87	0,0001			-1,99	0,03		

DISCUSIÓN

Amplitud del componente P300

La comparación de la amplitud del componente P300 entre los grupos, mostró una reducción sistemática de este atributo en los sujetos seropositivos con respecto a los controles. La reducción de la amplitud del componente P300 en sujetos seropositivos sintomáticos y asintomáticos ha sido reportada en algunos estudios que han empleado tareas visuales de tipo oddball. Otros, no han encontrado diferencias significativas en la amplitud de este componente³⁰⁻³⁴. Aunque se considera que son diversos los factores que determinan la amplitud de este componente y muy compleja la forma en que interactúan (la probabilidad subjetiva, la expectativa, las demandas de procesamiento, la disponibilidad de recursos atencionales, la

incertidumbre a posteriori sobre el error, el modo de respuesta del sujeto)²⁷, la reducción de amplitud, en tareas de este tipo, se ha asociado básicamente con la cantidad de recursos atencionales que pueden ser movilizados por el sujeto³⁹. Desde esta perspectiva, una reducción de amplitud como la observada en este experimento sería consistente con los reportes de fluctuaciones o reducción de la capacidad atencional durante la ejecución de tareas de TR en los sujetos infectados por VIH, inclusive en etapas preclínicas de la enfermedad⁴⁰⁻⁴⁴. En cualquier caso, métodos de análisis complementarios (medición de la amplitud ensayo por ensayo, por ejemplo), son necesarios para establecer la relación entre la estabilidad de la atención y la disminución de la amplitud del componente P300.

Respecto a la distribución de las amplitudes del componente P300 a lo largo de la línea media, la dife-

rencia más notable encontrada en este experimento fue la tendencia a la equipotencialidad de este componente en los seropositivos con respecto a los controles. Tal tendencia se descubre al comprobar que, en contraste con la distribución de amplitudes que tiene lugar en el grupo de control, en los seropositivos no existen diferencias entre los sitios Fz y Pz en ninguna de las dos tareas. La tendencia a la equipotencialidad de la distribución del componente P300 a lo largo de la línea media ha sido reportada consistentemente en sujetos de la tercera edad durante la ejecución de tareas de tipo oddball auditivas y visuales y se ha relacionado con la correspondiente reducción de amplitud⁴⁵ característica de ese grupo.

Topografía del componente P300

En relación con la topografía del componente P300 a través de todos los sitios de registro, las diferencias reveladas por el análisis de permutaciones entre los grupos reflejan, ante todo, la reducción global de la actividad que tiene lugar en los seropositivos en la tarea TRD2.

El hecho más significativo, sin embargo, es que la comparación intragrupos reveló que los cambios que tienen lugar se distribuyen de forma diferente durante el procesamiento. Mientras que en ambos grupos se observan diferencias de activación entre los sitios frontales en la ventana de 300-400 ms, en los seropositivos estas diferencias se mantienen, también, en la ventana de 500-600 ms. La activación común de las regiones frontales en la primera ventana de tiempo, es consistente con la generación del componente P3a del complejo P300 cuyo significado funcional se ha relacionado con la respuesta general de orientación a estímulos nuevos inesperados⁴⁶, el cambio de atención^{29,47}, la inhibición³⁹ y, en general, con el estadio de selección de estímulos⁴⁹.

En contraste, la activación frontal predominante que tiene lugar en los seropositivos en la segunda ventana de tiempo correspondería a una actividad sostenida de esas regiones durante el intervalo de discriminación activa y evaluación del estímulo que funcionalmente se hace corresponder con la ocurrencia de la P300 propiamente dicha (P3b)^{27,47}. Este hecho pudiera relacionarse con la necesidad de un mayor compromiso adicional de los mecanismos involucrados en el control atencional durante las etapas de procesamiento central en este grupo.

Una activación similar del componente P300 ha sido descrita en sujetos de la tercera edad por Dywan, Segalowitz et al.⁵⁰ en un estudio de potenciales evocados endógenos en una tarea de memoria con altas demandas atencionales. Asimismo, Madden, Langley et al.⁵¹, han observado una elevada activación de las áreas fronto centrales, también en adultos mayores, durante una tarea de búsqueda visual y decisión léxica. El aumento de la activación de áreas específicas del cortex frontal⁵², se ha relacionado con la necesidad de una mayor participación de los procesos encargados

de la coordinación y mantenimiento del set atencional¹⁸. Un estudio que empleó Resonancia Magnética Funcional para evaluar los correlatos neurales de la atención y la memoria de trabajo⁵³ en sujetos de la tercera edad, observó que ellos exhibieron mayor activación que los controles en varias regiones cerebrales, mientras ejecutaban las mismas tareas. Durante la ejecución de las tareas más simples, los adultos mayores mostraron mayor activación de las zonas parietales. Sin embargo, en las tareas más difíciles mostraron, también, mayor activación de las regiones frontales. El TR fue inferior en los adultos mayores aunque la precisión fue comparable. Este incremento de la activación frontal durante la ejecución de tareas complejas fue asociado, en ese estudio, con una excesiva modulación atencional provocada por daño en las regiones frontoestriadas.

Finalmente y desde una perspectiva neurobiológica, Reuter-Lorenz y Cappell²⁰, han planteado hipótesis de CRUNCH (hipótesis compensatoria relacionada con la utilización de los circuitos neurales), para dar cuenta del hecho de que en las personas de la tercera edad ocurre una sobreactivación compensatoria de los circuitos neurales ante el incremento de las demandas de la tarea para así poder realizar lo mismo que los jóvenes y hacerlo bien; esta sobreactivación es más pronunciada en las regiones prefrontales, que es donde, paradójicamente, más evidencia de atrofia cortical existe relacionada con la edad. Estos autores plantean que son las funciones ejecutivas las que sustentan esta activación, al ser reclutadas "adaptativamente" para enfrentar los cambios que impone la dificultad, aunque, más allá de cierto punto, la estrategia de reclutar más áreas falla (se alcanza un efecto de techo en el procesamiento de la dificultad) y, el procesamiento comienza a ser insuficiente en el grupo de los adultos mayores, circunstancia que no ocurre en los jóvenes. Esta explicación sobre los mecanismos de adaptación que emplea el cerebro para contrarrestar su propio envejecimiento, es coherente con los resultados preliminares que se alcanzan en este experimento y podría ser la causa subyacente que explicase, también, por ejemplo, el incremento del tiempo de reacción central y la amplificación de los errores de comisión, más allá de cierto umbral, en adultos mayores y seropositivos asintomáticos al VIH con relación a controles comparables, en un estudio reciente llevado a cabo por Amador²⁶, donde se emplearon tres tareas de grado creciente de dificultad decisional a partir de un procedimiento automatizado *ad hoc* que permitía fragmentar el TR.

Tomados en conjunto, los resultados del presente experimento indican, primero, que los sujetos seropositivos muestran una reducción de la amplitud del componente P300 ante el aumento de la dificultad de la discriminación entre estímulos y, segundo, una probable activación adicional de las áreas frontales ante el incremento de las demandas de procesamiento. En principio, estos resultados son consistentes con la hipótesis de una limitación en los mecanismos de

control atencional de los seropositivos asintomáticos al VIH.

Limitaciones

Las conclusiones enunciadas, en cuanto evidencias independientes de la relación entre déficit en el control ejecutivo y bases neurales en los seropositivos al VIH neurológicamente asintomáticos, deben ser, sin embargo, consideradas tentativas y preliminares en razón de una limitación presente en este experimento: la utilización de un registro de baja densidad (19 sitios) comporta un considerable margen de imprecisión con respecto a la representación topográfica de la distribución de amplitudes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludervold AJ, Karlsen NR, Reinvang I. Assessment of "subcortical dementia" in patients with Huntington's disease, Parkinson disease, Multiple Sclerosis and AIDS by a neuropsychological screening battery. *Scandinavian Journal of Psychology* 1994;35:48-55.
2. Ellis R, Calero P, Stockin M. HIV Infection and the Central Nervous System: A Primer. *Neuropsychol Rev* 2009;19:144-51.
3. Gorman AA, Foley JM, Ettenhofer ML, Hinkin CH, Van Gorp WG. Functional consequences of HIV-associated neuropsychological impairment. *Neuropsychol Rev* 2009;19:186-203.
4. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev* 2009;19:152-68.
5. Van Gorp WG, Mitrushina M, Cummings JL, Satz P, Modesitt J. Normal aging and the subcortical encephalopathy of AIDS. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioral Neurology* 1989;2:5-20
6. Sánchez Rodríguez JL, Rodríguez Álvarez M. Normal aging and AIDS. *Archive Gerontological Geriatric* 2003; 36:57-65.
7. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Re.* 2009;19: 152-168.
8. Ances BM, Vaida F, Yeh M., Liang CL., Buxton RB, Letendre S, McCutchan A, Ellis, RJ. The HIV Neurobehavioral Research Center. HIV Infection and aging independently affect brain function as measured by functional magnetic resonance imaging. *J Infect Dis* 2010;201(3):336-430.
9. Mayor J, Amador F, Ramírez I. La reserva cognitiva mejora la velocidad de procesamiento de los componentes centrales del TR en adultos mayores pero no en jóvenes. *Revista Cubana de Salud y Trabajo* 2008;9(1):7-18.
10. Everall LP; Luthbert PJ. Lantos PL. Neuronal loss in frontal cortex in HIV infection. *Lancet* 1991; 337:1119-21.
11. Dunlop O, Bjorklund R, Bruun J, Evensen R, Goplen AK, Liestol K, Sannes M, Maehlen J, Myrvang B. Early psychomotor slowing predicts the development of HIV dementia and autopsy-verified HIV encephalitis. *Neuroscience of HIV Infection. Journal of Neurovirology* 1998;3-6;4(suppl):348.
12. Martin A. HIV cognition and the basal ganglia. In: Grant I, Marton A, eds. *Neuropsychology of HIV infection*. New York: Oxford Univ. Press. ; 1994. p. 234-59.
13. Band GH, Ridderinkhof KF, Segalowitz S. Explaining neurocognitive aging: Is one factor enough? *Brain and Cognition* 2002;49:259-67.
14. West R. In defense of the frontal lobe hypothesis of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6:727-9.
15. Whelihan WM, Leshner EL. Neuropsychological changes in frontal functions with ageing. *Dev Neuropsychol* 1985;1:371-80.
16. Parkin AJ, Java RI. Deterioration of frontal lobe function in normal aging: influences of fluid intelligence versus perceptual speed. *Neuropsychology* 1999;13:539-45.
17. Greenwood PM. The frontal aging hypothesis evaluated. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6:705-526.
18. Banish MT, Milham MP, Atchley RA, Cohen NJ, Webb A, Wszalek T, Kramer AF, Liang Z, Barad V, Gullett D, Shah Ch, Brown C. Prefrontal regions play a predominant role in imposing an attentional "set": evidence from fMRI. *Cognitive Brain Research* 2000;10:1-9.
19. Norman DA, Shallice T. Attention and action: Willed and automatic control of behaviour. In: Davison RJ, Schwartz GE, Shapiro, eds. *Consciousness and Self-Regulation: Advances in Research and Theory*. V. 4, 1:18. New York: Plenum Press; 1986.
20. Reuter-Lorenz PA, Cappell KA. Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science* 2008;17(3): 177-82.
21. Mayor J, Amador F, Ramírez I. La reserva cognitiva mejora la velocidad de procesamiento de los componentes centrales del TR en adultos mayores pero no en jóvenes. *Revista Cubana de Salud y Trabajo* 2008;9(1):7-18.
22. Braver TS, Paxton JL, Locke HS, Barch DM. Flexible neural mechanisms of the cognitive control within human prefrontal cortex. *PNAS* 2009;106(18):7351-6.
23. Stuss D, Shallice T, Alexander MP, Picton TW. A Multidisciplinary approach to anterior attentional functions. In: Grafman J, Keith, Holyoak J, Boller F, eds. *Structure and functions of the human pre-*

- frontal cortex. *Ann N. Academy Sci* 1995;769: 191-211.
24. Stuss DT, Alexander MP, Floden D, Binns MA, Levine B, McIntosh AR. Fractionation and localization of distinct frontal lobe processes: Evidence from focal lesions in humans. In: Stuss DT, Knight RT, eds. *Principles of frontal lobe function*. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 392-407.
 25. Stuss DT, Alexander MP, Shallice T; Picton TW, Binns MA, Macdonald R, Borowieca A, Katzg DI. Multiple frontal systems controlling response speed. *Neuropsychologia* 2005;43:396-417.
 26. Amador F. Enlentecimiento cognitivo en el VIH: ¿un signo de envejecimiento cognitivo? Tesis presentada en opción del grado de Doctor en Ciencias de la Salud. La Habana: Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores; 2010 (no publicado).
 27. Donchin E, Coles M. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci* 1980;11(3):355-425.
 28. Roman R, Brázdil M, Jurák P, Rektor I, Kukleta M. Intracerebral P3-like waveforms and the length of the stimulus-response interval in a visual oddball paradigm. *Clinical Neurophysiology* 2005;116:160-71.
 29. Dien J, Spencer KM, Donchin E. Parsing the late positive complex: Mental chronometry and the ERP components that inhabit the neighbourhood of the P300. *Psychophysiology* 2004;41:665-78.
 30. Goodin DS, Aminoff MJ, Chernoff DN, Hollander HA. Long-latency event-related potential in patients infected with human immunodeficiency virus. *Ann Neurol* 1990;27:414-9.
 31. Arendt G, Heftner H, Nelles HW, Hilperath F, Strohmeyer G. Age-dependent decline in cognitive information processing of HIV-positive individuals detected by event-related potentials. *J Neurol Sci* 1993;115:223-9.
 32. Baldeweg T, Gruzeliel JH, Catalán C, Pughk K, Lovett E, Riccio M, Stygall J, Irving G, Katt S, Hawkins D. Auditory and visual event-related potential in a controlled investigation of HIV infection. *EKG Clin Neurophysiol* 1993;88:356-68.
 33. Tartar JL, Sheehan CM, Nash AJ, Starratt C, Puga A, Widmayer S. ERPs differ from neurometric tests in assessing HIV-associated cognitive deficit. *Neuroreport* 2004;15(10):1675-8.
 34. Linville SE, Elliot FS, Larson, GE. Event-related potential as indices of subclinical neurological differences in HIV patients during rapid decision making. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1996;8:293-304.
 35. Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the international federation. *EEG Clin Neurophysiol* 1958;10:371-4.
 36. Amador F, Pelegrina M, Mayor J. Enlentecimiento cognitivo en el trastorno cognitivo-motor asociado al virus de inmunodeficiencia humana tipo 1: TR y P300. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35(4): 221-8.
 37. Amador F, Mayor J, del Castillo N. Enlentecimiento cognitivo en sujetos seropositivos asintomáticos al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. *Rev Neurol* 2006;42(3):132-6.
 38. Galán L, Biscay R, Rodríguez JL, Pérez Abalo MC, Rodríguez R. Testing topography differences between event-related brain potentials by using non-parametric combination of permutation test. *EEG and Clinical Neurophysiology* 1997;102: 240-7.
 39. Johnson R Jr, Donchin E. Second thoughts: Multiple P300s eliciting by a single stimulus. *Psychophysiology* 1985;22:182-94.
 40. Martin EM, Robertson LC, Edelstein HE, Jagust WJ, Sorensen DJ. Performance of patients with early HIV-1 infection on the Stroop task. *J Clin Exper Neuropsychol* 1992;14:857-68.
 41. Hinkin CH, Castellon SA, Hardy DJ, Granholm E, Siegle G. Computerized and traditional Stroop task dysfunction in HIV-1 infection. *Neuropsychol* 1999;13(2):306-16.
 42. Hinkin CH, Castellón SA, Seteven A, Hard DJ. Dual task performance in HIV-1 infection. *J Clin Exper Neuropsychol* 2000;22(19):16-24.
 43. Takakuwa KM, Calaway E, Naylor H, Herztig KE, Llano LM. The effect of the human immunodeficiency virus on visual information processing. *Biol Psychol* 1993;34:194-7.
 44. Sorensen DJ, Martin EM, Robertson LC. Visual attention in HIV infection. *Neuropsychology* 1994; 8:424-32.
 45. Bashore TR. Age-related changes in mental processing revealed by analyses of event-related brain potentials. In: Rohrbaugh J, Parasuraman R, Johnson R Jr, eds. *Event-related brain potentials: Basic issues and applications*. New York: Oxford University Press, 1990. p. 242-75.
 46. Knight RT. Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature* 1996;383: 256-9.
 47. Katayama J, Polich J. Stimulus context determines P3a and P3b. *Psychophysiology* 1998; 35:23-33.
 48. Pfefferbaum A, Ford J, Wenegrad BG, Roth WT, Kopell BS. Clinical application of the P3 component of event-related potentials I. Normal aging. *EEG and Clinical Neurophysiology* 1984;59:85-103.
 49. Dien J, Spencer KM, Donchin E. Parsing the late positive complex: Mental chronometry and the ERP components that inhabit the neighbourhood of the P300. *Psychophysiology* 2004;41:665-78.
 50. Dywan J, Segalowitz S, Arsenault A. Electrophysiological response during source memory decision in older and younger adults. *Brain & Cognition* 2002;49:322-40.
 51. Madden DJ, Langley LK, Denny LL, Turkington TG, Provenzale JM, Hawk TC, Coleman RE.

- Adult age differences in visual word identification: functional neuroanatomic by positron emission tomography. *Brain & Cognition* 2002;49: 297-321.
52. Madden DJ, Gottlob LW, Denny LI, Turkington TG, Provenzale JM, Hawk TC, Coleman RE. Aging and recognition memory: Changes in regional cerebral blood flow associated with components of reaction time distributions. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1999;11-5:511-20.
53. Milham MP, Erickson KI, Banich .T, Kremer AT, Webb A, Wszalek T, Cohen NJ. Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of Stroop task. *Brain & Cognition* 2002;49: 420:35.
-

Recibido: 22 de febrero de 2011

Aprobado: 24 de febrero de 2011