



## Prevalencia de alteraciones cognitivas en paciente con VIH-SIDA en una cohorte mexicana

Jorge Galindo Sainz,\* Jesús Valentín Rodríguez Almanza,\*\* Jorge Luis Sandoval Ramírez,\*\*\* Rafael Antón Tejada García\*\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** las alteraciones cognitivas asociadas con el VIH provocan déficit adquirido de habilidades cognitivas combinadas que pueden incluir: función motora, comportamiento y cognición, lo que contribuye al aumento de la morbilidad de la infección por VIH y es un importante factor de riesgo de mortalidad.

**Material y método:** encuesta prospectiva realizada en el Hospital General de Zona número 11 del Instituto Mexicano del Seguro Social con la población de pacientes que acuden a la consulta externa de infectología con el diagnóstico de VIH/SIDA. Se utilizó el Mini Mental State Exam (MMSE) para identificar las alteraciones neurológicas encontradas en esta cohorte.

**Resultados:** se entrevistaron 119 pacientes, de los que 91 fueron de género masculino y 28 del femenino. La edad promedio en años al momento del estudio fue de  $39.21 \pm 10.3$  y el tiempo de tratamiento en meses de  $63.63 \pm 38.89$ . El 66% de los pacientes encuestados tenía una capacidad cognitiva normal, en 22% había una sospecha de afectación y 11% cursaba con deterioro cognitivo. No se reportó caso alguno de demencia.

**Conclusiones:** con base en el MMSE 66% de nuestra población tiene capacidad cognitiva normal, el resto cursa con sospecha de afectación o deterioro cognitivo comprobado.

**Palabras clave:** virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, alteraciones cognitivas, demencia asociada con el VIH, alteración motora cognitiva menor, VIH, SIDA.

### ABSTRACT

**Background:** The HIV associated cognitive disorders cause combined acquired cognitive deficit abilities that might include motor function, behavior and cognition, that contribute to the rising of HIV infection's morbidity and it represents an important risk factor of mortality.

**Materials and methods:** Prospective Survey realized in the General Hospital 11 from the Mexican Institute of Social Security with population conformed by all the outpatient with HIV/AIDS diagnosis. Mini Mental State Exam (MMSE) was used to identify neurological alterations founded in this particular cohort.

**Results:** 119 patients were interviewed of which 91 were male and 28 female. The average age calculated in year at time of the study's realization was  $39.21 \pm 10.3$  and the time of treatment calculated in months was  $63.63 \pm 38.89$ . The study shows that 66% of the surveyed patients had a normal cognition capacity, in 22% of the cases presented a suspicion of pathology and 11% had cognition disorders. It was not reported any dementia case.

**Conclusions:** In base to MMSE, 66% of our population had a normal cognition capacity; the rest of them had suspicion of pathology or cognition disorders.

**Key words:** Human Immunodeficiency Virus, Acquired Immunodeficiency Syndrome, cognitive disorders, AIDS dementia complex, HIV associated dementia, minor cognitive motor disorder, HIV, AIDS, HAD, MCMD.

\* Infectólogo. Clínica de VIH.

\*\* Residente de primer año de Medicina Interna.

\*\*\* Residente de segundo año de Medicina Interna.

\*\*\*\* Médico general.

Clínica de VIH, Hospital General de Zona número 11 Lic. Ignacio García Tellez, IMSS.

Correspondencia: Dr. Jorge Galindo Sainz. Obras Públicas 48-4, colonia Murillo Vidal, Xalapa, Veracruz, México.

Correo electrónico: jgstria@yahoo.com

Recibido: 14 diciembre, 2009. Aceptado: febrero, 2010.

Este artículo debe citarse como: Galindo-Sainz J, Rodríguez-Almanza VJ, Sandoval-Ramírez JL, Tejada-García RA. Prevalencia de alteraciones cognitivas en paciente con VIH-SIDA en una cohorte mexicana. Med Int Mex 2010;26(2):116-122.

www.nietoeditores.com.mx

**Abreviaturas**

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana.  
**SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.  
**MCMD:** Alteración motora cognitiva menor (Minor Cognitive Motor Disorder).  
**HAD:** Demencia asociada al VIH (HIV Associated Dementia).  
**TARAA:** Terapia antirretroviral altamente activa.  
**HDS:** HIV Dementia Scale  
**IHDS:** International HIV Dementia Scale.  
**MMSE:** Mini Mental State Exam.  
**ITRAN:** Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos.  
**3TC:** Lamivudina.  
**AZT:** Zidovudina.  
**ABC:** Abacavir.  
**DDI:** Didanosina.  
**D4T:** Estavudina.  
**FTC:** Emtricitabina.  
**ITRNN:** Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos.  
**EFV:** Efavirez.  
**NVP:** Nevirapina.  
**IP:** Inhibidores de proteasa.  
**ATV:** Atazanavir.  
**RTV:** Ritonavir.  
**INV:** Indinavir.  
**SQV:** Aquinavir.  
**NFV:** Nelfinavir.  
**CDC:** Control Disease Center.

Las alteraciones cognitivas asociadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se dividen en: alteración motora cognitiva menor (MCMD por sus siglas en inglés) y demencia asociada con el VIH (HAD). Para establecer criterios diagnósticos se necesita tener déficit adquirido de habilidades cognitivas combinadas que incluyan: función motora (movimientos disminuidos, alteraciones de la marcha, hipertonía), comportamiento (apatía, irritabilidad, labilidad emocional) y cognición (atención, concentración, memoria, procesamiento de información y lenguaje). Estas alteraciones suelen afectar, en diferentes grados, la vida cotidiana del individuo y no son atribuibles a otras causas. La diferencia principal entre las dos es el grado de afectación de la función diaria; la mayor es en la demencia asociada con el VIH.<sup>1-4</sup>

Diversas líneas de evidencia indican que el VIH penetra al cerebro en etapas tempranas de la infección,<sup>5</sup> tiempo en el que el individuo permanece asintomático por un periodo indefinido, para posteriormente iniciar el deterioro cognitivo subclínico, que progresa y se acompaña de pérdida de la velocidad psicomotora, memoria, habilidades motoras y la capacidad de aprendizaje, así como de relativa pérdida de la capacidad del habla, juicio y abstracción.<sup>6</sup>

Existen diversos factores de riesgo identificados como predictores de la aparición de la enfermedad. A pesar de estar establecido que el complejo de demencia asociado con el SIDA se desarrolla en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH, previo y posterior a la era de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA)<sup>7-16</sup> e inmunosupresión severa con cuentas de linfocitos CD4 menores de 200 cel/mL,<sup>11-15</sup> diversos factores, como la edad avanzada,<sup>1,10,17-19</sup> género femenino,<sup>10</sup> índice de masa corporal bajo,<sup>1</sup> uso de drogas intravenosas,<sup>12,18,20</sup> bajas concentraciones de hemoglobina,<sup>1,13,16,21</sup> deficiencia de vitamina B12,<sup>22-24</sup> traumatismo craneoencefálico previo<sup>25</sup> y síntomas depresivos también están relacionados.<sup>16,18,26</sup> El bajo nivel de escolaridad parece ser un factor de gran importancia en la aparición de esta enfermedad.<sup>27-30</sup>

La demencia asociada al VIH afecta a 16% de la población infectada por el virus;<sup>2</sup> sin embargo, las alteraciones neurológicas observadas en estos pacientes suelen ser más frecuentes, por eso se reportan en 20 a 30% de estos individuos.<sup>31</sup> Después de la llegada de la terapia antirretroviral altamente activa se estimaba que cerca de 15% de los pacientes llega a tener demencia y aproximadamente 15% alteración motora cognitiva menor.<sup>32</sup> Mientras que la incidencia de la demencia asociada al VIH parece ir en descenso, se estimó un aumento en su prevalencia de 6.6% en 1994 a 10.1% en el año 2000.<sup>33,34</sup>

Debido a sus características clínicas, la demencia asociada al VIH contribuye al aumento de la morbilidad de la infección por VIH y es un importante factor de riesgo para mortalidad.<sup>35</sup> Estos individuos pueden tener mayores tasas de desempleo,<sup>36</sup> así como disminución en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria y cuidado personal.<sup>37</sup> Esta situación puede convertirse en una dificultad para llevar un correcto apego al tratamiento.<sup>38</sup>

Por todo lo anterior se decidió identificar la prevalencia de las alteraciones neurológicas en una cohorte de pacientes infectados por el VIH tratados en un hospital

del Instituto Mexicano del Seguro Social de la delegación Veracruz Norte.

## MATERIAL Y MÉTODO

En el Hospital General de Zona número 11 del IMSS de Xalapa, Veracruz, se realizó una encuesta prospectiva durante los meses de febrero a mayo de 2008 con la población de pacientes que acuden a consulta externa de infectología con diagnóstico de VIH/SIDA y que aceptaron participar en el estudio.

Se incluyeron derechohabientes del IMSS con diagnóstico de VIH/SIDA documentado, sin enfermedad psiquiátrica previa y que no utilizaran psicotrópicos o neurolépticos al momento del estudio. Se excluyeron los pacientes con lesión cerebral o enfermedad oportunista cerebral, individuos con alteraciones cognitivas previas al diagnóstico de VIH/SIDA, y pacientes que no aceptaran responder el cuestionario.

### Instrumento de evaluación

Para la detección de demencia y alteraciones cognitivas existen diversos instrumentos. Sin embargo, algunos tienen dificultad para su aplicación, baja sensibilidad y especificidad, o no están adaptados.<sup>39-43</sup> Debido a todas estas limitaciones consideramos que el Mini Mental State Exam (MMSE)<sup>43,45</sup> parece ser el mejor instrumento para la detección de demencia en estos pacientes, aunado a la ventaja principal de tener un grado de equivalencia con base en el nivel de escolaridad y edad del paciente encuestado, situación no tomada en cuenta en los otros instrumentos mencionados.

El instrumento Mini Mental State Exam (MMSE) realizado por Folstein et al,<sup>43</sup> cuenta con 30 preguntas que miden diversas categorías que incluyen: orientación espacio-tiempo, capacidad de atención, concentración, memoria, capacidad de abstracción, capacidad de lenguaje, percepción viso-espacial y la capacidad para seguir instrucciones básicas, que es un buen método práctico para establecer demencia y deterioro cognitivo del paciente. Este instrumento fue validado en español por Lobo y sus colaboradores en España<sup>45,46</sup> y por Quiroga en Chile;<sup>47</sup> sin embargo, no existen reportes de su validación en México.

El test se calificó con base en las normas previamente establecidas,<sup>44</sup> y se dividió en normal o anormal para el

punto límite, incremento o disminución del riesgo de demencia de acuerdo con la calificación, normal o anormal para los años de educación recibidos y, por último, el grado de severidad obtenido.

### Descripción del estudio

Se entrevistó a los pacientes al término de su consulta, y se les explicó el objetivo del estudio. Posteriormente el paciente y el interrogador se trasladaron a una oficina confortable, con adecuada iluminación y aislada de ruido con la finalidad de realizar el interrogatorio y la prueba en condiciones óptimas. Se les interrogó acerca de las variables sociodemográficas correspondientes a edad, escolaridad y ocupación. Los datos acerca del tipo de tratamiento utilizado, meses de uso, carga viral, clasificación CDC y las enfermedades crónico-degenerativas se obtuvieron del expediente clínico. Posteriormente, se aplicó el instrumento.

Con los resultados encontrados se obtuvo la media para las variables estudiadas, así como la desviación estándar para la variable edad, meses de tratamiento y aciertos obtenidos en el MMSE. Se realizaron gráficas de columnas y circulares para apoyo gráfico. Posteriormente se obtuvo la prevalencia de las alteraciones cognitivas en esta cohorte.

## RESULTADOS

De una población de 170 pacientes, 119 llenaron los criterios de inclusión, de éstos 91 eran hombres y 28 mujeres. La edad promedio en años al momento del estudio fue de  $39.21 \pm 10.3$  y el tiempo de tratamiento en meses de  $63.63 \pm 38.89$ .

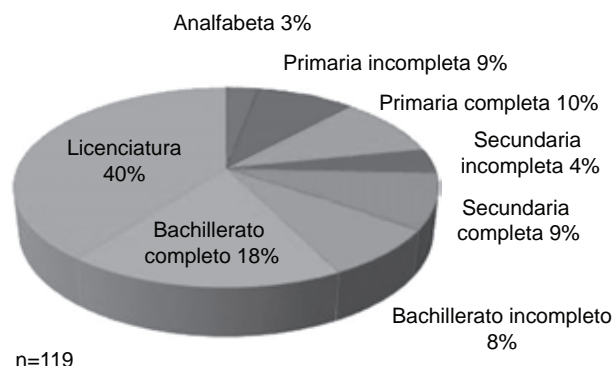
El 97% de la población recibía tratamiento con inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRAN), 45% utilizaba inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) y 55% inhibidores de proteasa (IP). Ochenta pacientes tenían carga viral indetectable ( $<50$  copias/mL), mientras que 15% de la población estudiada se encontraba en falla terapéutica ( $>1000$  copias/mL). (Cuadro 1)

El 3% de la población era analfabeta, 17% contaba con educación básica (secundaria completa), 18% tenían bachillerato completo y 40% de los individuos tenían licenciatura (Cuadro 2, Figura 1). Entre las enfermedades crónico-degenerativas, 7% de la población tenía diabetes

**Cuadro 1.** Características de la población estudiada

Característica	n (%)
<b>Género</b>	
Masculino	91 (76)
Femenino	28 (24)
Edad en años	39.21 ± 10.3
Meses de tratamiento	63.63 ± 38.89
Terapia utilizada	
ITRAN	115 (97)
3TC + AZT	82 (69)
AZT + 3TC + ABC	9 (8)
DDI + 3TC	3 (3)
DDI + AZT	1 (1)
DDI + D4T	12 (10)
3TC + D4T	5 (4)
ABC + 3TC	1 (1)
FTC + AZT	1 (1)
DDI + FTC	1 (1)
ITRNN	53 (45)
EFV	44 (37)
NVP	9 (8)
IP	66 (55)
ATV/RTV	9 (8)
INV/RTV	2 (2)
SQV/RTV/LP	24 (20)
RTV/LP	30 (35)
NFV	1 (1)
<b>Carga viral</b>	
<50 copias/mL	80 (67)
50-1000 copias/mL	21 (18)
>1000 copias/mL	18 (15)
<b>Categoría CDC 1993</b>	
A1	0
A2	0
A3	1 (1)
B1	4 (3)
B2	0
B3	82 (69)
C1	0
C2	0
C3	32 (27)

ITRAN: inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos, 3TC: Lamivudina, AZT: Zidovudina, ABC: Abacavir, DDI: Didanosina, D4T: Estavudina, FTC: emtricitabina, ITRNN: inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos, EFV: Efavirenz, NVP: Nevirapina, IP: Inhibidores de proteasa, ATV: Atazanavir, RTV: Ritonavir, INV: Indinavir, SQV: Aquinavir, NFV: Nelfinavir, CDC: Control Disease Center.

**Figura 1.** Alteraciones cognitivas y su relación con el tratamiento antirretroviral. Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos e inhibidores de proteasa.

mellitus tipo 2 y 10% hipertensión arterial, un paciente hiperuricemia, dos insuficiencia renal crónica, 1 artritis reumatoide y otro secuelas de poliomielitis.

La calificación obtenida en el MMSE fue de  $26.57 \pm 2.84$  aciertos. Se identificaron 23 individuos catalogados dentro del límite anormal con resultados menores de 24 aciertos y 10% de la población tenía aumento de las probabilidades de padecer demencia. El 82% de los individuos tuvo un resultado normal con base en la equivalencia en años de escolaridad (media de tratamiento  $67.75 \pm 104$  meses). El 66% de los pacientes encuestados tenía una capacidad cognitiva normal, en 22% había una sospecha de enfermedad (media de tratamiento  $55.96 \pm 105$  meses) y 11% cursaba con deterioro cognitivo (media de tratamiento  $54.64 \pm 108.7$ ). No se reportó caso alguno de demencia. (Cuadro 3)

No existió diferencia entre los pacientes que utilizaban ITRNN y los que consumían IP en relación con la adecuada capacidad cognitiva y los que cursaban con deterioro cognitivo. (Figura 2)

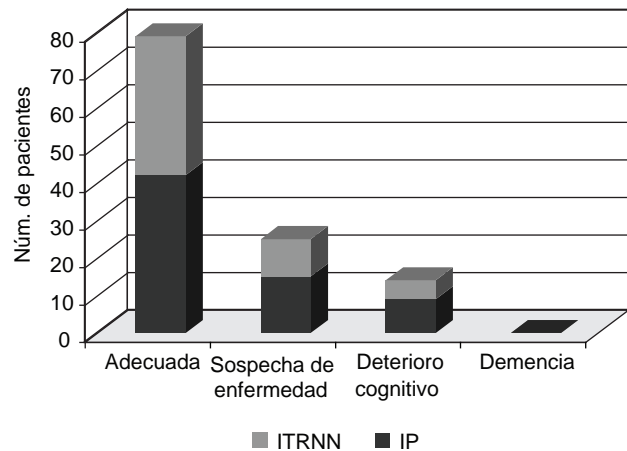
De los 14 pacientes encontrados con alteraciones neurológicas, cinco fueron mujeres y nueve hombres. El tiempo promedio de utilización del tratamiento fue de 54.64 meses. De las mujeres en quienes se aplicó el cuestionario, 80% tenía escolaridad menor o igual a primaria completa, mientras que en los hombres, 56% tenía escolaridad igual o menor a primaria completa, 22% mayor o igual a secundaria completa y 11% licenciatura.

**Cuadro 2.** Características socio-demográficas de la población

Característica	n (%)
Escolaridad	
Analfabeta	3 (3)
Primaria incompleta	11 (9)
Primaria completa	12 (10)
Secundaria incompleta	5 (4)
Secundaria completa	11 (9)
Bachillerato incompleto	7 (8)
Bachillerato completo	22 (18)
Licenciatura	48 (40)
Ocupación	
Labores del hogar	12 (10)
Campesino	4 (3)
Empleado	61 (50)
Profesionista	28 (24)
Desempleado o jubilado	14 (12)
Enfermedades crónico-degenerativas	
Ninguna	57 (48)
Diabetes mellitus	8 (7)
Hipertensión arterial sistémica	12 (10)
Dislipidemia	50 (40)
Otra	5 (4)

**Cuadro 3.** Resultados obtenidos con el Mini Mental State Exam (MMSE)

Característica	n (%)
Punto límite (<24 aciertos)	
Normal	92 (77)
Anormal	27 (23)
Rango	
Incremento de las probabilidades de demencia	12 (10)
Disminución de las probabilidades de demencia	96 (81)
Indefinido	11 (9)
Escolaridad	
Normal	97 (82)
Anormal	22 (18)
Severidad	
Adecuada capacidad cognitiva	79 (66)
Sospecha de patología	26 (22)
Deterioro cognitivo	13 (11)
Demencia	0 (0)
Calificación	26.57 ± 2.84 aciertos

**Figura 2.** Alteraciones cognitivas en la cohorte estudiada.

## DISCUSIÓN

Este estudio muestra una población heterogénea con diferentes límites de edad en la población económicamente activa; 78% de la población realizaba alguna actividad con remuneración económica. Es una cohorte con alta escolaridad, pues 40% tenía licenciatura en contraposición con 3% que era analfabeta. En la comorbilidad, la incidencia de enfermedades crónico degenerativas fue baja, sólo 7% tenía diabetes mellitus tipo 2 y 10% hipertensión arterial, situación de contraste al ser la prevalencia de 11 y 30%, respectivamente, para la población mexicana en general;<sup>48</sup> sin embargo, la dislipidemia se reportó en 40% de los individuos.

La incidencia de alteraciones cognitivas entre la población fue de 11%, mientras que la sospecha de patología fue de 22%, no se reportó caso alguno de demencia. Es importante puntualizar los criterios estrictos de selección de pacientes de este estudio, al eliminar a los individuos con alteraciones neurológicas previas o secundarias a infecciones oportunistas a nivel central, situación que disminuye la incidencia de demencia y alteraciones cognitivas reportadas. En la bibliografía hay reportes de la incidencia de demencia que van de 5.9 a 56%,<sup>49-53</sup> y alteraciones cognitivas de 22.3 a 77.6%,<sup>49</sup> cifras tan variables que son modificadas por el tipo de cohorte, sus características, la edad de los individuos que la conforman y el método o instrumento para su medición, en los que muchas veces no se considera la equivalencia por edades o grado de escolaridad.



De los pacientes con alteraciones cognitivas, 71% fue en individuos con escolaridad de secundaria incompleta o inferior, lo que apoya lo reportado por Becker et al donde a mayor escolaridad, menor riesgo protector para contraer esta enfermedad.

En este estudio, el deterioro neurológico fue más frecuente en mujeres, ya que 5 de 28 (18%) cursaba con esta enfermedad en comparación con 9 de 91 hombres (10%), situación opuesta a lo reportado por McMurtray et al, donde fue más frecuente en el género masculino en 98%.<sup>53</sup> Sin embargo, esto podría deberse a la menor escolaridad reportada en este género.

A diferencia de lo reportado en otros estudios,<sup>51</sup> la edad no fue un factor importante para la aparición de alteraciones cognitivas.

Entre las limitaciones de este estudio está que la aplicación del instrumento se realizó *postfacto*, por lo que se sugiere la realización de un nuevo estudio con una encuesta basal al momento del diagnóstico del padecimiento y con seguimiento de control.

## CONCLUSIONES

La incidencia de alteraciones cognitivas y demencia en nuestra población es menor que la reportada en otras cohortes, aunque la utilización de diversos instrumentos y la diversidad de las cohortes estudiadas (escolaridad de la población, criterios de inclusión y exclusión), dificulta realizar un cálculo exacto de la magnitud del problema a nivel mundial.

Es de suma importancia el diagnóstico de las alteraciones cognitivas debido a que afecta a la población en general, pero con mayor intensidad a la porción económica activa, además de que permite una adecuada identificación de los pacientes con alteraciones cognitivas, con la finalidad de buscar mayor vigilancia del apego al tratamiento, ya que esto pudiera ser la causa de falla terapéutica, y el consecuente cambio de tratamiento, aumentando los costos de la de por sí elevada atención de estos pacientes.

## REFERENCIAS

- McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, et al. Multicenter AIDS Cohort Study. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. *Neurology* 1993;43:2245-2252.
- Justice AC, McGinnis KA, Atkinson JH, et al. Psychiatric and neurocognitive disorders among HIV – positive and negative veterans in care: Veterans Aging Cohort Five-Site Study. *AIDS* 2004;18 (suppl 1):S49-S59.
- Clifford BD. AIDS dementia. *Med Clin N Am* 2002;86:537-550.
- Antinori A, Arendt G, Becker JT. Updated research nosology for HIV associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69:1789-1799.
- An SF, Giometto M, Miller RF, et al. Axonal damage revealed by accumulation of beta-APP in HIV-positive individuals without AIDS. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:1262-1268.
- Lipton SA, Gendelman HE. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:934-940.
- Sacktor N, McDermott MP, Marder K, et al. HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *J Neurovirol* 2002;8:136-142.
- Bacellar H, Muñoz A, Miller EN, et al. Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. *Neurology* 1994;44:1892-1900.
- Goodwin GM, Pretsell DO, Chiswick A, et al. The Edinburgh cohort of HIV-positive injecting drug users at 10 years after infection: a case control study of the evolution of dementia. *AIDS* 1996;10:431-440.
- Chiesi A, Vella S, Dally LG, et al. Epidemiology of AIDS dementia complex in Europe. AIDS in Europe Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;11:39-44.
- Brew BJ, Dunbar N, Pemberton L, Kaldor J. Predictive markers of AIDS dementia complex: CD4 cell count and cerebrospinal fluid concentrations of  $\alpha_2$ -microglobulin and neopterin. *J Infect Dis* 1996;174:294-298.
- Bouwman FH, Skolasky RL, Hes D, et al. Variable progression of HIV-associated dementia. *Neurology* 1998;50:1814-1820.
- Qureshi AI, Hanson DL, Jones JL, Janssen RS. Estimation of the temporal probability of human immunodeficiency virus (HIV) dementia after risk stratification for HIV-infected persons. *Neurology* 1998;50:392-397.
- Childs EA, Lyles RH, Selnes OA, et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology* 1999;52:607-613.
- D'Arminio MA, Duca PG, Vago L, Grassi MP, Moroni M. Decreasing incidence of CNS AIDS-defining events associated with antiretroviral therapy. *Neurology* 2000;54:1856-1859.
- Stern Y, McDermott MP, Albert S, et al. Factors associated with incident human immunodeficiency virus dementia. *Arch Neurol* 2001;58:473-479.
- Janssen RS, Nwanyanwu OC, Selik RM, Stehr-Green JK. Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. *Neurology* 1992;42:1472-1476.
- Wang F, So Y, Vittinghoff E, et al. Incidence proportion of and risk factors for AIDS patients diagnosed with HIV dementia, central nervous system toxoplasmosis, and cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:75-82.
- Goodkin K, Wilkie FL, Concha M, et al. Aging and neuro-AIDS conditions and the changing spectrum of HIV-1-associated morbidity and mortality. *J Clin Epidemiol* 2001;54 (Suppl. 1): S35-S43.

20. Bell JE, Donaldson YK, Lowrie S, et al. Influence of risk group and zidovudine therapy on the development of HIV encephalitis and cognitive impairment in AIDS patients. *AIDS* 1996;10:493-499.
21. Wilkie FL, Goodkin K, Eisdorfer C, et al. Mild cognitive impairment and risk of mortality in HIV-1 infection. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:125-132.
22. Beach RS, Morgan R, Wilkie F, et al. Plasma vitamin B12 level as a potential cofactor in studies of human immunodeficiency virus type 1-related cognitive changes. *Arch Neurol* 1992;49:501-506.
23. Herzlich BC, Schiano TD. Reversal of apparent AIDS dementia complex following treatment with vitamin B12. *J Intern Med* 1993;233:495-497.
24. Shor-Posner G, Morgan R, Wilkie F, Eisdorfer C, Baum MK. Plasma cobalamin levels affect information processing speed in a longitudinal study of HIV-1 disease. *Arch Neurol* 1995;52:195-198.
25. Marder K, Sterh Y, Malouf R, et al. Neurologic and neuropsychological manifestations of human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users without acquired immunodeficiency syndrome: relationship to head injury. *Arch Neurol* 1992;49:1169-1175.
26. Poutiainen E. Cognitive deficits and emotional disorders in HIV-1 infected individuals. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:429-435.
27. Satz, Mongenstem H, Miller EN. Low education as possible risk factor for cognitive abnormalities in HIV-1: findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:503-511.
28. Maj M, Satz P, Janssen R. WHO Neuropsychiatric AIDS Study, cross-sectional phase II: neuropsychological and neurological findings. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:51-61.
29. Stern RA, Silva SG, Chaisson N, Evans DL. Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infectio. *Arch Neurol* 1996;53:148-153.
30. Starace F, Baldassare C, Biancolilli V. Early neuropsychological impairment in HIV-seropositive intravenous drugs users: evidence from the Italian Multicentre Neuropsychological HIV Study. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:132-138.
31. Grant I, Heaton RK, Atkinson JH, for the HIV Neurobehavioral Research Center Group. Neurocognitive disorders in HIV-1 infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995;202:11-32.
32. McArthur JC, Sacktor N, Selnes O. Human immunodeficiency virus-associated dementia. *Semin Neurol* 1999;19:129-150.
33. Grassi MP, Perin C, Clerici F, et al. Neuropsychological performance in HIV-1-infected drug abusers. *Acta Neurol Scand* 1993;88:119-122.
34. McArthur JC, Haughey N, Gartner S, et al. Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease. *J Neurovirol* 2003;9:205-221.
35. Sacktor NC, Bacellar H, Hoover DR, et al. Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. *J Neurovirol* 1996;2:404-410.
36. Albert SM, Marder K, Dooneief G, et al. Neuropsychologic impairment in early HIV infection. A risk factor for work disability. *Arch Neurol* 1995;52:525-530.
37. Price RW, Yiannoutsos CT, Clifford DB, et al. Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral therapy. *AIDS* 1999;13:1677-1685.
38. Ammassari AA, Starace F, Aloisi MS, et al. Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology* 2002;59:1944-1950.
39. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. The HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J AIDS* 1995;8:273-278.
40. Davis HF, Skolasky RL, Selnes OA, et al. Assessing HIV-associated dementia: modified HIV dementia scale versus the Grooved Pegboard. *AIDS Read* 2002;12:29-31,38.
41. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. The HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J AIDS* 1995;8:273-278.
42. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005;19:1367-1374.
43. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
44. Bleecker ML, Bolla-Wilson K, Kwas C, Agnew J. Age-specific norms for the Mini-mental State Exam. *Neurology* 1988;38:1565-1568.
45. Lobo A, Ezquerro J, Gomez F, et al. El Mini-Examen Cognoscitivo (Un test sencillo, práctico, para la detección de alteraciones intelectuales). *Actas Luso-Españolas Neurol Psiquiat* 1979;7:189-202.
46. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. Revalidación y normalización del mini-examen cognoscitivo (primera versión en castellano del MMSE) en población general geriátrica. *Med Clin* 1999;20:767-774.
47. Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a edad, en Chile. *Rev Méd Chile* 2004;132:467-478.
48. Velásquez-Monroy O, Rosas PM, Lara E, Pastelín HG, grupo ENSA 2000. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:71-84.
49. Deshpande AK, Patnaik MM. Non opportunistic neurologic manifestations of the human immunodeficiency virus: an Indian study. *Med Gen Med* 2005;7:2.
50. Dore GJ, Correll OK, Li Y, et al. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1249-1253.
51. Wong MH, Robertson K, Nakasujja N, et al. Frequency of and risk factors for HIV dementia in an HIV clinic in sub-Saharan Africa. *Neurology* 2007;68:350-355.
52. Riedel D, Ghate M, Nene M, et al. Screening for human immunodeficiency virus (HIV) dementia in an HIV clade C-infected population in India. *J Neurovirol* 2006;12:34-38.
53. McMurtry A, Clark DG, Christine D, Mendez MF. Early-onset dementia: frequency and causes compared to late-onset dementia. *Dement Geriatr Disord* 2006;21:59-64.