



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**DETERIORO NEUROCOGNITIVO ASOCIADO A VIH EN  
PACIENTES ATENDIDOS EN EL INCMNSZ, RESPUESTA  
CLÍNICA A LARGO PLAZO POSTERIOR AL INICIO DE  
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVA**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**P R E S E N T A:**

**DR. LUIS ESTEBAN RAMÍREZ GONZÁLEZ**

**TUTOR DE TESIS:  
DR. PABLO FRANCISCO BELAUNZARÁN  
ZAMUDUIO**

**MÉXICO, D. F.**

**2015**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

# Índice

<b>Antecedentes</b> .....	4-12
<b>Definición del problema</b> .....	12
<b>Justificación</b> .....	12
<b>Hipótesis</b> .....	13
<b>Objetivos</b> .....	13-14
<b>Metodología</b> .....	14
Diseño y población del estudio .....	14
Criterios de Selección.....	15
Criterios Inclusión .....	15
Criterios de Exclusión .....	15
Procedimientos .....	16
Definición de Variables .....	17-19
Plan de análisis .....	19-20
<b>Análisis Estadístico</b> .....	20
<b>Riesgos y Beneficios del Estudio</b> .....	20
<b>Valor Añadido del Proyecto de Investigación</b> .....	21
<b>Consentimiento Informado</b> .....	21
<b>Resultados</b> .....	21-47
<b>Discusión</b> .....	47-50
<b>Conclusiones</b> .....	50-51
<b>Bibliografía</b> .....	51-57



## **Antecedentes**

### **Introducción**

La Terapia Antiretroviral ha reducido de manera significativa la frecuencia de uno de los trastorno neurocognitivo grave conocido como Demencia Asociada a SIDA<sup>1</sup>. Sin embargo, la prevalencia de los trastornos neurocognitivos en general no ha disminuido ya que la prevalencia de las formas leves del deterioro cognitivo asociado a la infección por VIH (HAND) conocidas como alteración neurocognitiva asintomático (ANI) y trastorno neurocognitivo leve (MND) continúan siendo frecuentes<sup>2</sup>. Las alteraciones neurocognitivas leves relacionadas a VIH son relevantes porque preceden el desarrollo de formas más graves de HAND lo que conlleva alteraciones en vida diaria, reducción en adherencia y disminución de la supervivencia.<sup>3</sup>

La ANI y el MND se han reportado hasta en 40 a 56% de los pacientes que reciben terapia antirretroviral. Los casos de deterioro neurocognitivo leve pueden ser más prevalentes en etapas tempranas de la infección por VIH.<sup>4</sup> La ANI es la forma más común de HAND representando aproximadamente 70% de los casos de pacientes con HAND y es caracterizado por una alteración en la función neuropsicológica sin una interferencia en el funcionamiento diario. La persistencia de la prevalencia de deterioro neurocognitivo leve a pesar de la introducción del acceso generalizado al TARV sugiere que las alteraciones neuropsicológicas pueden no ser reversibles. Sin embargo, no está claro si la prevalencia de formas más leves ha persistido o si en todo caso incrementado por el diagnóstico temprano<sup>5</sup>. También se ha documentado un cambio en el patrón de presentación clínica de los trastornos neurocognitivos asociados a VIH entre la era pre y post TARAA, observándose una mayor cantidad de deterioro motor y cognitivo/verbal en la era pre TARAA y una alteración en la memoria y función ejecutiva en la era post TARAA<sup>6,7</sup>, lo que podría tener implicaciones en la adherencia a la atención médica y al TARAA.

### **Neuropatogénesis de la Infección por VIH**

La infección por VIH juega un papel fundamental en el desarrollo de HAND al generar productos que pueden llevar a daño neurológico en SNC. Las alteraciones neurológicas por VIH, se extienden a lo largo del curso de la enfermedad. La infección por VIH en SNC es un fenómeno temprano, en individuos infectados se ha identificado RNA viral en LCR hasta 8 días después de la infección inicial<sup>7</sup>. El distintivo de la fase inicial de la infección por VIH es la infiltración de monocitos infectados en el SNC. Los macrófagos derivados de monocitos son una de las células principales infectadas por VIH-1. Una vez que los macrófagos han establecido una respuesta ante la infección viral, excretan citosinas que establecen un gradiente de quimiotaxis a través del SNC que reclutan más monocitos a través de macrófagos perivasculares.<sup>8</sup>

El flujo de células infectadas por VIH lleva a la infección de otros monocitos residentes en el SNC que son macrófagos perivasculares y la microglia<sup>9</sup> Lo que resulta en mayor daño

a la barrera hematoencefálica y acelera la tasa en la que monocitos infectados y no infectados por VIH-1 penetren al SNC. Las neuronas no son capaces de generar replicación de VIH-1 pero el daño neuronal que ocurre en la infección por VIH juega un papel clave en el desarrollo de HAND<sup>10</sup>. La vulnerabilidad neuronal esta mediada por la presencia de varios receptores de superficie entre ellos los receptores de *N-acetil-D-Aspartato* (NMDA) y los receptores de superficie (CCR5,CXCR4) y los receptores de dopamina. Las dos proteínas virales que interactúan con los receptores anteriormente mencionados son GP 120 y Tat<sup>11</sup>. La proteína gp120 de VIH-1 se une directamente a NMDAR ocasionando aumento en el flujo de iones de calcio. Al entrar en contacto con los receptores CCR5 y CXCR4 en los receptores neuronales inducen apoptosis mediante la activación de MAP-quinasas<sup>12</sup>. La proteína Tat puede causar neurotoxicidad por mecanismos similares a los de gp120 al activar el influjo de calcio a la neurona que contribuye a la muerte celular<sup>13,14</sup>. El daño neuronal relacionada con la infección por VIH-1 tiene otros factores involucrados además del daño neurológico ocasionado por efecto toxico de las proteínas. Las citocinas pro-inflamatorias liberadas por la infección a macrófagos incluyen TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, e INF-  $\alpha$ . Tanto TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ . Éstas se han relacionado con la disregulación de la producción de glutamato en las neuronas.<sup>15,16</sup>

### **Factores predisponentes a daño neuronal en infección por VIH**

Entre los factores relacionados con la progresión de HAND se han descrito factores genéticos y ambientales que predisponen al desarrollo de manifestaciones neurocognitivas. Varios polimorfismos genéticos se han identificado como predisponentes al deterioro neurocognitivo. Una mutación puntual en CCR2 (V64I) se ha asociado a un progresión mas lenta de la enfermedad y se ha asociado específicamente a un deterioro neurocognitivo mas lento asociado al efecto de transmisión de VIH-1 a la progresión de la enfermedad<sup>17</sup>. Un polimorfismo de TNF-  $\alpha$ , incrementa la producción en respuesta a lipopolisacárido bacteriano y este alelo se ha encontrado con mayor frecuencia en pacientes con HAD. El alelo de CCL2 2578 G confiere una reducción de 50% en el riesgo de adquirir VIH, pero también se ha asociado a un riesgo 4.5 veces mayor de desarrollar HAD. El alelo 2578G resulta en un aumento en la trascrición de CCL2, que puede exacerbar el desarrollo de HAND al incrementar el influjo de monocitos en respuesta a la infección de CNS.<sup>18,19</sup>

Por otro lado, las manifestaciones neurocognitivas pueden exacerbarse de manera importante con el abuso de drogas de abuso como opioides y cocaína. El abuso de opioides está asociado a una progresión más rápida de la infección por VIH-1. El abuso de opioides incrementa la toxicidad neuronal en personas con infección por VIH-1 por la interacción de la proteína viral Tat con el receptor  $\mu$  de opioides (MOR). También se ha documentado que la morfina actúa de manera sinérgica con gp120 promoviendo la apoptosis neuronal a través de MAP cinasas.<sup>20</sup> La cocaína también ha demostrado acelerar el deterioro neurocognitivo en HAND. Esta droga aumenta la neurotoxicidad mediada por Tat atreves de la acción de receptores de dopamina.

## **Factores clínicos relacionados a progresión del HAND**

Entre los factores asociados a HAND relacionados a la infección por el VIH, el nadir de CD4, una mayor edad al momento de la seroconversión, el tiempo de infección y la presencia de enfermedades definitorias de SIDA son factores que aumentan el riesgo de progresión a HAND.<sup>21</sup> La reversibilidad de las alteraciones neurocognitivas se ha evaluado con el uso de ARV y se ha evaluado con pruebas neuropsicológicas. En algunos estudios se ha observado una mejoría neuro-cognitiva a partir de la semana 12 de haber iniciado ARV aunque es más común que se presente entre las 24-48 semanas.<sup>22</sup> En los pacientes vírgenes a tratamiento la CV plasmática y la cuenta de linfocitos CD4 sirven como factores predisponentes para HAND. La medición de RNA viral en líquido cefalorraquídeo en pacientes que no reciben tratamiento correlaciona con la presencia y gravedad de HAND.

Es probable que una de las causas relacionadas a la persistencia de alteraciones neurocognitivas es la utilización de fármacos con efectos adversos en SNC, siendo el más comúnmente utilizado como componente de terapia de primera línea efavirenz. Se han descrito alguno de sus metabolitos podrían tener un potencial efecto neurotóxico contribuyendo en la persistencia de alteraciones neurocognitivas en pacientes con VIH.<sup>25</sup> Sin embargo, no está claro de qué manera afecta el efavirenz las funciones neurocognitivas. El uso de esquemas basados en efavirenz se ha relacionada con una menor mejoría en áreas neurocognitivas a las 48 semanas de haber iniciado TARAA. Específicamente en la velocidad de procesamiento de información, habilidades ejecutivas que en pacientes que no utilizan efavirenz.<sup>23</sup> En cambio, en población con VIH aparentemente asintomática se ha mostrado una prevalencia mayor de alteraciones neurocognitivas en personas que reciben TARAA a base de efavirenz.<sup>24</sup> Lo anterior sugiere que si bien el efavirenz es potencialmente tóxico mediante la presencia de productos de metabolismo intermedio puede provocar síntomas neurocognitivos en pacientes que lo toman, también parece tener beneficio clínico en pacientes con manifestaciones neurocognitivas asociados a VIH que podría estar mediada por la adecuada supresión viral asociada al tratamiento.

## **Espectro clínico de HAND**

### ***Era pre TARAA***

En la segunda mitad de la década de 1980 se realizaron las primeras descripciones del espectro de las manifestaciones neurológicas asociadas a VIH. Los primeros casos se presentaban en personas con enfermedad avanzada generalmente asociada a otras comorbilidades. Las manifestaciones en común que tenían este grupo de pacientes se presentaban con características de demencia cortical progresiva caracterizada por alteraciones cognitivas incapacitantes acompañadas de disfunción en el área motora<sup>26</sup>. En una serie de casos realizada por en adultos con disfunción cognitiva se reportó como el síntoma más común las alteraciones en la memoria retrograda, apatía y delirium. Presentándose alteraciones motoras en el 21% de los pacientes. Los signos clínicos más frecuentes eran hiperreflexia (78%), seguido de enlentecimiento psicomotor (39%) y el

72% presentaron un puntaje de Mini-Mental <26.<sup>27</sup>

En el año de 1991 se publicó la nomenclatura para la definir casos que tuvieran manifestaciones neurológicas por VIH. En aquella clasificación se separó el complejo de demencia asociado a VIH en dos categorías. Las forma más graves fueron clasificadas como “mielopatía asociada a VIH-1” y como “complejo de demencia asociada a VIH-1” mismo que agrupaba tres condiciones: encefalitis subaguda, encefalopatía por VIH y demencia relacionada a VIH. Las formas menos grave fueron clasificadas como: “trastorno cognitivo menor” y “trastorno motor”. (Figura 1)<sup>28</sup> En esta clasificación la principal diferencia entre el complejo de demencia asociada a VIH y el trastorno cognitivo menor radicaba en la perdida de habilidades intelectuales lo suficientemente graves para interferir con el funcionamiento social que ocurría en los pacientes con demencia.<sup>29</sup>

**Figura 1:** Comparativa entre nomenclatura y clasificación manifestaciones neurológicas asociadas a VIH (izquierda) a por VIH y clasificación actual de Frascati (derecha)

<b>Trastornos en SNC asociados a VIH (1991)</b>	<b>Criterios de Frascati (2007)</b>
	Trastorno neurocognitivo asintomático (ANI)
Trastorno motor menor asociado a VIH	
Trastorno cognitivo menor asociado a VIH	Trastorno neurocognitivo Leve (MND)
Mielopatía asociada a VIH	
Encefalitis subaguda relacionada a VIH	
Encefalopatía por VIH	
Demencia relacionada a VIH	Demencia asociada a VIH (HAD)

### ***Clasificación actual clínica actual del trastorno neurocognitivo asociado a VIH***

En el año de 1996 a partir del advenimiento de TARA se generó un cambio sustancial en la enfermedad por VIH, que ha afectado las características del trastorno neurocognitivo en muchas áreas.<sup>30</sup> El más importante ha sido la disminución de las formas avanzadas del espectro clínico caracterizado por demencia se modificaron los criterios diagnósticos establecidos en 1991. La clasificación utilizada actualmente fue publicada en el 2007 y engloba en tres grupos el espectro de manifestaciones clínicas asociadas a VIH.<sup>2</sup> (Figura 1)

El “deterioro cognitivo asintomático” (ANI), se caracteriza por trastornos cognitivos que

no interfieren con el funcionamiento de la vida diaria, sin cumplir con el criterio de delirium o demencia. En la valoración neuropsicológica se determina una alteración que afecta dos o más dominios documentados por un desempeño de más de 1 desviación estándar debajo de lo esperado para una persona con la misma edad y nivel de educación<sup>31</sup>

El trastorno neurocognitivo leve asociado a VIH (MND), se caracteriza por una interferencia con actividades de la vida diaria consideradas como leves ya sea por el mismo paciente o por personas que lo conozcan cercanamente y quienes perciben una disminución en la agudeza mental, ineficiencia en el trabajo, o en las labores domésticas y en el funcionamiento social. En la valoración neuropsicológica se encuentra una alteración cognitiva que involucra dos o más dominios con mas de 1 desviación estándar debajo de lo esperado para una persona con la misma edad y nivel de educación pero con repercusión en actividades de la vida diaria reportado por el paciente o familiar. De igual manera se requiere que las alteraciones neurocognitivas no cumplan el criterio de delirium o demencia y que no exista otra causa preexistente que pueda explicar el trastorno neurocognitivo<sup>31</sup>

El diagnostico de demencia asociada a VIH-1 (HAD) se caracteriza por una marcada interferencia para las actividades de la vida diaria (trabajo, actividades del hogar y actividades sociales). La alteración cognitiva requiere la afección de dos dominios cognitivos que tengan una puntuación menor o igual a 2 desviaciones estándar debajo de lo esperado para una persona con la misma edad y nivel de educación. Para poder ser clasificados con este diagnóstico los pacientes se requiere excluir el diagnostico de delirium y no existir otra causa preexistente de demencia.<sup>31</sup>

**Figura 2:** Criterios de Frascati utilizados para el diagnostico de HAND

Etapa	Definición
Alteración neurocognitiva asintomática	Debajo de 1 desviación estándar en 2 dominios cognitivos sin alteración en actividades de la vida diaria
Trastorno neurocognitivo leve	Debajo de 1 desviación estándar en 2 dominios cognitivos con repercusión en actividades de la vida diaria reportado por el paciente o por el familiar
Demencia asociada a VIH	Debajo de 2 desviaciones estándar en 2 dominios cognitivos con repercusión importante en las actividades de la vida diaria

Los dominios neuropsicológicos que se estudian en las pruebas para determinar el grado de afección neurocognitiva son: verbal, lenguaje, atención, memoria de trabajo, abstracción, memoria ejecutiva, velocidad de procesamiento, percepción sensorial y capacidad motora<sup>32</sup>

### ***Manifestaciones en era post TARAA***

En la actualidad la prevalencia de las formas leves y asintomáticas han aumentado, con la mayoría de los pacientes manteniéndose estable durante años, aunque la evolución es variable mientras que un subgrupo de pacientes muestran progresión de los síntomas neurocognitivos, otros pueden mostrar mejoría sostenida. Adicionalmente los pacientes VIH + con HAND pueden tener un curso fluctuante<sup>33</sup> La forma mas prevalente de HAND es el ANI que representa el 70% de los casos. Aun los pacientes con esta forma asintomática de trastorno neurocognitivo progresan de una manera tres veces más rápida a formas sintomáticas que aquellos sin ANI sin importar de cómo el deterioro funcional fue medido<sup>34</sup>. Esto apoya la necesidad de identificar tempranamente a los pacientes con VIH y de identificar a los pacientes con otras causas tratables de deterioro cognitivo.<sup>35</sup>

### **Herramientas diagnosticas**

La valoración neuropsicológica permanece como el principal forma de identificar HAND y evaluar el impacto del tratamiento en el curso de la enfermedad. Se evalúan los distintos dominios, mentales: orientación, atención y concentración, memoria, lenguaje, habilidades viso-espaciales, funciones ejecutivas lectura, escritura y calculo. La evaluación de estas áreas cognitivas representa el estándar de oro para el diagnóstico. Tienen la desventaja de ser pruebas de larga duración cuya interpretación requiere de personal entrenado<sup>2</sup>

Para el diagnostico de HAND se han identificado pruebas de tamizaje que comprenden el uso de baterías neuropsicológicas cuyo objetivo es reconocer el estatus neurocognitivo en personas que viven con VIH. Las pruebas de escrutinio deben de ser capaces de predecir que pacientes requieren una valoración mas extensa. Sin embargo El diagnóstico definitivo de HAND es requiera pruebas de valoración neuropsicológica que requieren tiempo y personal capacitado en la aplicación, por lo que la optimización de los recursos vuelve importante el desarrollo de pruebas de escrutinio efectivas.<sup>36</sup>

Dentro de las pruebas de tamizaje existe la escala de demencia por VIH (HDS), la cual es una escala breve diseñada para uso ambulatorio para identificar demencia mediante pruebas neuropsicológicas que proporciona una buena sensibilidad y especificidad para detectar HAD, obteniendo un corte de positividad de 14 puntos. Sin embargo aunque se propone como un instrumento sensible para monitorizar el deterioro cognitivo en el escenario clínico, se reporta una pobre sensibilidad ajustada (.48).<sup>37</sup> Como beneficios de la prueba tiene la ventaja de que es una prueba rápida y sencilla de aplicar. Sus limitaciones son tasas altas de falsos negativos, requiere entrenamiento y no es suficientemente sensible para detectar formas leves particularmente en individuos altamente educadas. Y la prueba puede ser inapropiado para no-occidentales.<sup>38</sup>

La prueba de escrutinio conocida como escala internacional para demencia asociada a VIH (IHDS) es una prueba de rápida aplicación (2-3 min); solo requiere un cronometro y requiere mínimo entrenamiento; puede ser aplicada en diversas culturas y tiene una sensibilidad reportada que varía entre .45 y >.80.<sup>39</sup> De esa prueba se reconocen como limitaciones la escasa sensibilidad para detectar formas leves.<sup>38</sup>

Otras pruebas de escrutinio diagnóstico cuyo uso está menos extendido se encuentra la Medición Revisada de Recuerdo Total de la Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins. Desarrollada para detectar demencia, ha mostrado ser útil para medir el deterioro cognitivo en personas que viven con VIH; en particular defectos de repetición y de aprendizaje verbal. Tiene la flexibilidad de realizarse en 6 formas alternas; reduce el potencial efecto de práctica y permite su uso para seguimiento. Es sencilla y rápida (4 min) de aplicar. Sus limitaciones son requerir un examinador entrenado, además requiere ser interpretada por neuropsicólogo entrenado; debe basarse en datos normativos apropiados.<sup>40</sup> La Prueba del Tablero Estriado es una prueba de destreza manipulativa que requiere coordinación visuo-motora compleja las limitaciones de la prueba es difícil de usar en pacientes con neuropatía periférica o limitaciones motoras que son relativamente comunes en personas que viven con VIH; requiere de un equipo especial (US\$100) y un cronómetro; debe ser interpretada por un neuropsicólogo y la interpretación debe basarse en datos ajustados<sup>38</sup>

## **Biomarcadores**

En los pacientes vírgenes a tratamiento la medición de CV plasmática y la cuenta de linfocitos CD4 sirven como factores predictores para HAND. La medición de RNA viral en líquido cefalorraquídeo en pacientes que no reciben tratamiento correlaciona con la presencia y gravedad de HAND. El fenómeno de escape se refiere a la presencia de CV detectable con CV indetectable en sangre, se ha identificado como una condición poco común que se ocurre en el 10% de las personas con VIH. La relación entre la carga viral en LCR y el fenómeno de escape y el deterioro neurocognitivo continua en estudio.<sup>41</sup>

Otros marcadores estudiados son los marcadores relacionados con activación de la inmunidad innata, se encuentran descritos IL-6, CCL2 y neopterinina<sup>42</sup> Los niveles de neopterinina que se relaciona con la actividad macrófagocítica. Otros marcadores, como sCD14 y sCD163, están asociados a la activación de monocitos/macrófagos.<sup>42</sup>

La molécula proteína ligera de neurofilamento (NFL), es una proteína relacionado a daño neuronal y es uno de los biomarcadores en LCR mas estudiados, los estudios realizados se sugiere que este marcador se eleva en pacientes infectados por VIH y sus niveles correlacionan con el desarrollo de HAND, y se ha demostrado una disminución en relación al tratamiento antirretroviral sin llegar a tener niveles equiparables con pacientes sanos bien la evidencia clínica permanece escasa.<sup>43</sup>

## **Imagen**

En los pacientes con diagnóstico de HAND se han demostrado cambios anatómicos que pueden ser evidenciados por estudios radiológicos, de estos, el que mas información ha aportado es la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). A pesar de que HAND no demuestra un patrón específico en la RM convencional, puede observarse hiper-intensidades difusas en T2 y atrofia cerebral especialmente en enfermedad avanzada. Existe evidencia que apoya que los pacientes con HAND muestran una disminución en *N-acetil aspartato*, que refleja una lesión neuronal y un aumento de colina que se debe probablemente a la proliferación glial. Estos cambios se describen principalmente en la materia blanca y los ganglios basales, siendo la afección a la materia blanca muy poco común con afección exclusiva a ganglios basales.<sup>44,45</sup> Se ha estudiado la utilidad de la imagen por difusión en RM y ha postrado ser sensible al detectar anomalías en pacientes con VIH. Las anomalías mostradas son disminución en la difusión media en cuerpo calloso, materia.<sup>46, 47</sup> Estos cambios parecen ser mas pronunciadas en pacientes vírgenes a tratamiento y aquellos que se encuentren en tratamiento<sup>48</sup>

## Tratamiento

La terapia antirretroviral altamente activa juega un papel crucial en la disminución en la incidencia de formas graves de HAND y actualmente es el único tratamiento que disminuye las formas graves de esta entidad. En ratones expuestos a gp-120 se demostró efecto neuroprotector de IGF-1 y neutrofilia intranasal lo que mitiga los efectos del comportamiento relacionado a esta proteína. Ensayos clínicos en humanos no han podido determinar efecto neuroprotector de ningún agente farmacológico en la progresión o reversibilidad de formas leves de HAND.<sup>49</sup>

En un Meta-Análisis realizado de Cochrane, se incluyeron 10 estudios de fase 2 que incluyeron un total de 711 pacientes. Estos estudios incluyeron cualquier grado de trastornos neurocognitivo que tuvieron como desenlace primario cambios en función cognitiva (pruebas NP) y cambios en la media de Karnofsky. Los desenlaces secundarios de los estudios fueron mortalidad por cualquier causa, actividades de la vida diario y efectos adversos a los medicamentos. Los fármacos utilizados en estos estudios fueron Peptico T, Ac. Tioctico, selegilina, nimodipino, leipafant, ácido valproico y memantina. El meta-análisis mostro que no existían diferencias significativas entre los grupos de placebo y tratamiento en puntajes de pruebas neuropsicológicas y neurocognitivas de pacientes que completaron la dosis asignada de medicamento experimental, tampoco en efectos adversos y mortalidad por otras causas. En la actualidad no existe evidencia de que cualquiera de las terapias adyuvantes mejore el desempeño cognitivo o calidad de vida en pacientes con HAND<sup>50</sup>

## Pronostico

Al no existir un tratamiento farmacológico que hasta la fecha permita revertir las manifestaciones neurocognitivas relacionadas con VIH, se han realizado investigaciones

que permitan definir el riesgo de progresión de manifestaciones iniciales a formas avanzadas. En el estudio mas grande sobre trastornos neurocognitivos en personas con VIH publicado a la fecha (CHARTER), 347 pacientes (226 sin alteraciones neurocognitivas y 121 diagnosticados con ANI) fueron evaluadas cada 6 meses con una mediada de seguimiento de 45 meses. El diagnóstico de deterioro neurocognitivo se realizó por auto reporte. El grupo con ANI progreso en menos tiempo a MND o HAD que los pacientes sin alteraciones neurocognitivas. Después de ajustar para confusores se encontró un riesgo de progresión 2.0 (1.1 a 3.6)  $p= 0.02$ . La detección de aquellos en riesgo puede ofrecer oportunidades a futuro de modificar o retardar la progresión de HAND y evitar la progresión hacia formas avanzadas de enfermedad<sup>51</sup>

## **Definición del Problema**

Se desconoce la frecuencia de los trastornos neurocognitivos en pacientes con infección por VIH recibiendo atención en México. Aunque se conoce que las alteraciones cognitivas relacionadas a VIH se relacionan a mortalidad y que la terapia antirretroviral puede modificar la progresión del deterioro cognitivo, la implicación que tiene el inicio antirretroviral en fases avanzadas de la infección por VIH (SIDA) (lo mas frecuente en nuestro país) así como el tipo de terapia ARV y la importancia de comorbilidades en la progresión de las manifestaciones cognitivas y su relación con la adherencia terapéutica está aún por definirse.

## **Justificación**

Las alteraciones neurocognitivas leves relacionadas a VIH llegan a predecir el desarrollo de formas mas graves de HAND. <sup>52</sup> El deterioro neurocognitivo relacionado a VIH se ha relacionado a mayor mortalidad. <sup>53</sup> Incluso los pacientes con diagnóstico de deterioro neurocognitivo relacionado a VIH en sus formas leves (las mas prevalentes a nivel mundial actualmente) tienen una menor calidad de vida y mayor riesgo de desarrollar resistencia a ARV<sup>54</sup>. Las relación entre adherencia terapéutica y el deterioro neurocognitivo es un fenómeno descrito y este se reporta una relación confirmada, siendo de particular importancia en personas >50 años o que utilicen drogas de abuso<sup>55</sup> Hasta la fecha no se encuentra información publicada sobre la prevalencia de HAND o la progresión en México o Países Hispanoparlantes de Latino Américo en donde se evalué las secuelas derivadas de estos trastornos. Tampoco se han evaluado en países Latino Americanos las consecuencias del deterioro neurocognitivo y su efecto en adherencia terapéutica y mortalidad.<sup>56</sup>

## **Hipótesis**

### **Hipótesis general**

Los pacientes atendidos en la clínica de inmuno-infectología del INCMNSZ que hayan recibido el diagnóstico de trastorno neurocognitivo asociado a VIH (ANI,MND,HAD) y que hayan iniciado TARV entre junio 2006 y diciembre 2011 con cuentas de CD4 menores a 200 cel/mm<sup>3</sup> CD4 presentaran una frecuencia alta de las diferentes formas de trastorno neurocognitivo descritas. Aquellos con trastornos neurocognitivos tendrán una mayor incidencia de falla virológica, menor retención en atención y mayor mortalidad que los pacientes que hayan iniciado tratamiento ARV en condiciones similares, pero sin cumplir con criterios para algún trastorno del espectro HAND.

### **Hipótesis secundaria**

Los pacientes con infección por VIH que hayan iniciado TARV que hayan iniciado un esquema de TARV que contenga Efavirenz tendrán un menor puntaje en la prueba IHDS y tendrán un menor puntaje al ser evaluados por NEUROPSI y un mayor número de dominios neurocognitivos afectados al año, a los dos años y a los 3 años de haber iniciado tratamiento.

## **Objetivos**

### **Objetivos Primarios**

1. Estimar la prevalencia de trastornos neurocognitivos mortalidad en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que ingresaron a la clínica de VIH del INCMNSZ en el periodo comprendido de Julio de 2006 a diciembre 2011.
2. Determinar el efecto del deterioro neurocognitvio relacionado a VIH sobre la retención en atención, la supresión virológica completa y la mortalidad en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que ingresaron a la clínica de VIH del INCMNSZ en el periodo comprendido de Julio de 2006 a diciembre 2011.
3. Determinar el efecto terapéutico a largo plazo del TARV sobre el deterioro neurocognitivo en pacientes que iniciaron tratamiento con enfermedad avanzada por VIH en la población de estudio

### **Objetivo Secundarios:**

1. Identificar variables demográficas y clínicas asociadas a la progresión de deterioro neurocognitivo en la población de estudio.
2. Describir los dominios neurocognitivos que se encuentran afectados en esta población de manera basal y durante el seguimiento.

## **Metodología**

### **Diseño y población de estudio**

Se realizará estudio observacional de cohorte retrospectivo con un componente prospectivo.

Para lograr los objetivos utilizaremos información recabada para el estudio “Estudio comparativo para evaluar la eficacia de dos estrategias de tratamiento antirretroviral en pacientes con enfermedad avanzada por VIH” bajo la aprobación del estudio no 1125 aprobado por el Comité de ética en 26/mar/2006. Estos pacientes fueron evaluados del 1° Julio 2006 al 31 diciembre 2011. También fueron valorados los pacientes y el estudio “Antagonismo de receptores de CCR4 para disminuir la incidencia de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica en pacientes con Infección por VIH” A un subgrupo de los participantes en este ensayo clínico se les aplicó una valoración neurocognitiva inicial que incluía realización de la prueba MMSE, IHDS y Neuropsi, adicionalmente cuentan con C.V. basal y cuenta de < 200 CD4.<sup>56,57</sup>

Esta información será ligada a la base de datos de la Clínica de Inmuno-infectología del Departamento de Infectología del INCMNSZ y se recabará información sobre la evolución clínica con énfasis en la retención en la atención, supresión de carga viral, esquemas de TARV y mortalidad. La información sobre la evolución clínica y los desenlaces primarios (excepto cambios en la función neurocognitiva) será obtenida de la base de datos del INCMNSZ bajo la aprobación del estudio no 1125 aprobado por el Comité de ética. A los pacientes seleccionados por permanecer en la atención en el INCMNSZ, se les invitará a participar contactados por vía telefónica o en las consultas de seguimiento que tengan en el Instituto. Mediante un procedimiento de consentimiento informado se les invitará a participar y a aquellos que accedan, serán re-evaluados de la función neurocognitiva. En una fase inicial se les aplicarán las pruebas de escrutinio MMSE (Escala de evaluación Mini-mental y la IHDS (Escala internacional de demencia por VIH), evaluación física general y se aplicará el cuestionario AUDIT para evaluar abuso de alcohol y el cuestionario K10 para evaluación de estrés psicológico. También se les realizará el examen NEUROPSI.

### **Criterios de selección**

Los criterios de selección serán los mismos que los seleccionados para el estudio basal “Efecto de Dos Estrategias de Tratamiento (Efavirenz Vs Lopinavir-Ritonavir) Sobre la

Demencia Asociada a Infección por VIH en Pacientes Virgens a Tratamiento Antirretroviral con Enfermedad Avanzada (Menos de 200 CD4)” y el estudio CADIRIS “Antagonismo de ceptores de CCR4 para dismiuor la incidencia de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunologica en pacientes con Infección por VIH”

### **Criterios de inclusión**

- Diagnostico confirmado de VIH
- Sin datos de respuesta inflamatoria sistémica al momento de considerarse para el estudio
- Valoración neurocognitiva basal.

### **Criterios de exclusión**

- Menores de 18 años
- Síndrome demencial previamente diagnosticado
- Hipotiroidismo sin tratamiento
- Antecedente de EVC
- Negativa a participar en el estudio o negativa para la firma del consentimiento informado

### **Procedimientos**

La información basal se recabará de dos bases de datos: la base de datos de la clínica de Inmuno-infectología que opera bajo la aprobación del estudio no 1611 aprobado por el Comité de ética en 24/septiembre/2007 que contiene la información sobre los participantes en el estudio “Efecto de Dos Estrategias de Tratamiento (Efavirenz Vs Lopinavir-Ritonavir) Sobre la Demencia Asociada a Infección por VIH en Pacientes Virgens a Tratamiento Antirretroviral con Enfermedad Avanzada (Menos de 200 CD4)”.

La información de seguimiento será recabada de dos fuentes. Para determinar la retención en la atención, supresión de carga viral y muertes, se usará la base de datos de la clínica de inmuno infectología de donde se recabará el estado actual (vivo, muerto o perdido al seguimiento, fecha de la última consulta, número total de cambios en el esquema ART después de su esquema inicial y eaquemas posteriores, motivos de los cambios de TARA y última determinación de carga viral y de CD4)

Para obtener la información sobre el efecto terapéutico a largo plazo que tiene el inicio TARA sobre el deterioro neurocognitivo de pacientes con infección confirmada por VIH que inician tratamiento con menos de 200 CD4 (objetivo primario) los pacientes identificados en la base de datos serán contactados de manera telefónica y durante sus

consultas de atención en la clínica y serán invitados a participar para evaluar su estado neuro-cognitivo actual. De acceder ingresar al protocolo de estudio serán sometidos a una nueva valoración neuropsicológica idéntica a la que se les realizó cuando ingresaron al estudio basal.

La valoración neurocognitiva se realizara con el Examen mínimo de estado mental conocido como Mini Mental (MMSE), Su objetivo es cuantificar las capacidades cognoscitivas-conductuales del paciente y de esta manera determinar el estado mental de una persona. Es una prueba válida para cuantificar el estado cognoscitivo e identificar a pacientes con dificultades cognoscitivas. Fue creada a partir de la práctica clínica, para evaluar breve y rápidamente funciones como: orientación, atención, cálculo, memoria (registro y evocación) y lenguaje (denominación, repetición, lectura y escritura) y copia de un polígono complejo. Puede ser aplicable en forma consecutiva para hacer un seguimiento en la evolución del paciente. Su aplicación lleva de 5 a 10 minutos y puede obtenerse la puntuación máxima de 30 puntos<sup>57</sup>

Escala Internacional de demencia en VIH una prueba de 12 puntos que evalúa memoria de registro, velocidad motora, velocidad psicomotriz, memoria-recordar. Un puntaje menor a 10 puntos requiere la valoración subsecuente por neuropsicología para la determinación de demencia con la subsecuente valoración de las siguientes áreas: función motora, fluencia verbal, ejecutiva, atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento información y memoria. También se utilizara la prueba de mini mental.<sup>56</sup>

El NEUROPSI es un instrumento breve, confiable y objetivo, aplicable en la práctica clínica para diversos problemas médicos: psiquiátricos, geriátricos, neurológicos, etc. Está estandarizado y validado en población mexicana y cuenta con 16 tablas normativas agrupadas por edad y escolaridad. Tiene un tiempo aproximado de aplicación de 25 min y evalúa un amplio espectro de funciones cognoscitivas: orientación, atención y concentración, procesos visuo-espaciales, memoria verbal y visual (registro, almacenamiento y recuperación), lenguaje, lecto-escritura, pensamiento (abstracción, cálculo, razonamiento no verbal), y funciones ejecutivas. Esta prueba será evaluada directamente por el área de neuropsicología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán ya que requiere de experiencia profesional previa para su aplicación y evaluación.<sup>58</sup>

El cuestionario AUDIT se realizara a los participantes como prueba de escrutinio para evaluar el consumo de alcohol, en su forma dicotomizada cuenta con una prueba dicotomizada de más de 8 puntos se relaciona con abuso de alcohol. El cuestionario ha sido validado en español y muestra de manera consistente buena sensibilidad para la detección de abuso de alcohol.<sup>59</sup>

## **Definición de variables**

### **Variables Independientes**

Se evaluara el grado de deterioro neurocognitivo en el grupo de pacientes que hayan iniciado TARAA con menos de 100 CD4 mediante NEUROPSI, el grado de alteraciones neurocognitivas se establecerá mediante criterios de Frascati<sup>60</sup>. Estos criterios se encuentran validados para la clasificación de deterioro neurocognitivo asociado a VIH, y su clasificación requieren una valoración neuropsicológica para evaluar por áreas neurocognitivas que son:

- **Orientación:** Permite establecer el nivel de conciencia
- **Atención y Concentración:** La atención se define como la habilidad para enfocarse en un estímulo específico, y la concentración es la habilidad para mantener atención por periodos prolongados
- **Memoria:** Definida como el proceso que permite conservar la información obtenida después de que se ha suspendido la acción de la señal, la memoria a corto plazo se relaciona con la evocación de la información inmediatamente después de su presentación y la memoria a largo plazo se refiere a la evocación de la información después de un intervalo durante el cual la atención del paciente se ha enfocado en otras tareas
- **Lenguaje:** Es la herramienta básica de la comunicación humana en esta evaluación se incluyen parámetros que se han asociado al procesamiento lingüístico como son fluidez, repetición denominación, lectura y escritura
- **Habilidades viso-espaciales:** Se evalúa a través de la copia de dibujos sencillos o complejos, estas tareas combinan y requieren de habilidad perceptual con respuestas motoras
- **Funciones ejecutivas:** Evalúa aquellos procesos para planear, secuenciar y organizar información). Los procesos ejecutivos incluyen procesos como anticipación selección de una meta y la capacidad de secuenciar planear y organizar la conducta
- **Lectura, escritura y calculo:** La ejecución en estas tareas involucra la interacción de zonas lingüísticas y no lingüísticas y la participación de áreas del hemisferio izquierdo y del hemisferio derecho, cada uno contribuyendo con aspectos específicos

El sistema de calificación aporta datos cuantitativos y cualitativos, permite obtener un puntaje total y un perfil individual de las funciones cognitivas. Este perfil señala las habilidades e inhabilidades del sujeto en cada una de las áreas cognitivas evaluadas. Tomando en cuenta la edad y escolaridad del sujeto evaluado se puede clasificar la ejecución del sujeto en normales, alteraciones leves, moderadas o graves de acuerdo a las desviaciones estándar que se encuentren debajo de población sana de la misma edad y escolaridad.<sup>23</sup>

Los trastornos cognitivos asociados a VIH se clasifican de acuerdo a los criterios de Frascati que se describen más adelante<sup>22,24</sup>

## Variables Intervinientes

*Generales:* Edad, sexo, historia familiar de demencia, escolaridad, ocupación, consumo alcohol, tabaco y drogas de abuso.

*Clínicas:* Estadio de acuerdo a la clasificación de 1993 de los CDC de los EUA .

*Relacionadas a TARV:* Esquema TARV inicial, fecha de inicio del TARV, numero de esquemas de TARV recibidos, esquema de TARV actual

*Laboratorios:* Cuentas de CD4 mas bajas (nadir), basales y mas recientes. Determinación de carga viral del VIH (CV) mas alta, basal y mas reciente. VDRL y hepatitis C basales.

**Tabla 1: Definición de Variables**

Variable	Definición	Fuente de Información
Edad	Numero de años cumplidos al momento de realizar la evaluación clínica	Base de datos de la Clínica de Inmuno-infectología
Sexo	Genero otorgado al momento del nacimiento	Base de datos de la Clínica de Inmuno-infectología
Historia Familiar de demencia	Antecedente de tener familiares en primero o segundo grado con diagnóstico de demencia	Cuestionario estructurado
Escolaridad	Numero de años de estudio y grado maximo de estudios culminados (analfabeta, sabe leer, primaria incompleta, primaria completa, secundaria incompleta, secundaria completa, preparatoria incompleta, preparatoria completo, carrera técnica incompleta, carrera técnica completa, licenciatura incompleta, licenciatura completa, posgrado)	Base de datos de la Clínica de Inmuno-infectología
Ocupación	Trabajo por el que reciban remuneración económica	Base de datos de la Clínica de Inmuno-infectología Cuestionario estructurado
Consumo de alcohol	Numero de bebidas estándar consumidas a la semana	<b>Cuestionario AUDIT</b>
Tabaco	Numero de cigarrillos fumados a la semana	Cuestionario estructurado
Drogas de abuso	Consumo y cantidad de drogas ilícitas consumidas en el último año	Cuestionario estructurado
Estadio de infección por VIH	Catalogo de acuerdo a los estadios propuestos por CDC:	Base de datos de la Clínica de Inmuno-infectología

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estadio 1: <math>\geq 500</math> CD4/<math>\mu</math>l (<math>\geq 26\%</math>)</li> <li>- Estadio 2: 200-499 CD4/<math>\mu</math>l (14-25%)</li> <li>- Estadio 3: <math>&lt;200</math> CD4 (<math>&lt;14\%</math>)</li> </ul> <p>* El porcentaje de CD4 se tomara en cuenta solo cuando no se cuente con una cuenta de CD4</p> <p>- Si se diagnositico una enfermedad definitoria de SIDA el estadio clínico se definirá como 3</p>	
Eventos definitorios de SIDA	Alguno de los eventos definidos por la OMS como estadio 4 <sup>40</sup>	Base de datos de la Clínica de Inmuno-infectología
Fecha de inicio de TARA	Fecha documentada en que el paciente por primera vez consumió combinación de 3 fármacos con actividad antirretroviral	Base de datos de la Clínica de Inmuno-infectología
Numero de Esquemas de ARV	Cantidad de esquema de TARV combinados que ha utilizado el paciente desde el inicio de tratamiento	Base de datos de la Clínica de Inmuno-infectología
Esquema ARV actual	Tratamiento Antirretroviral que consume el paciente al momento de ser evaluado	Base de datos de la Clínica de Inmuno-infectología
Adherencia a ARV	Apego al tratamiento ARV en los 4 meses previos a la toma de ARV	<b>Interrogatorio directo</b>
Carga Viral	Ultima carga viral con la que cuente el paciente	Base de datos de la Clínica de Inmuno-infectología
Variables de laboratorios	Linfocitos CD4 actuales, nadir de CD4, carga viral mas alta VDRL, hepatitis C	Base de datos de la Clínica de Inmuno-infectología

### Frecuencia de Mediciones

Las variables intervinientes se encuentran ya integradas en la base de datos de la clínica de Inmuno-Infectología del INCMNSZ. La variable dependiente fue medida de manera basal y será medida una vez más de acuerdo al diseño del estudio.

### Plan de análisis

La información de los pacientes se analizará como una cohorte observacional. La presencia de HAND será considerada como la exposición de riesgo y categorizada de acuerdo a la presencia de HAND y los 3 diferentes tipos de trastorno (4 categorías de exposición). Los desenlaces de interés (retención en la atención, falla virológica y muerte) serán evaluados de manera independiente uno del otro. Los sujetos incluidos podrán contribuir por separado a cada desenlace que será definido de manera binaria de acuerdo a la presencia o no del desenlace durante el seguimiento.

Para evaluar el efecto del TARV sobre la evolución clínica de HAND la cohorte se evaluará de acuerdo al tipo de esquema de TARV recibido (Efavirenz vs. Inhibidor de Proteasa). Los desenlaces de interés (dominios o áreas neuro-cognitivas afectadas y puntaje global del NEUROPSI) serán analizados por separado.

El inicio de seguimiento se definirá de acuerdo a la fecha de inicio de la TARV.

Los pacientes se mantendrán en observación y contribuirán al tiempo de seguimiento hasta la fecha registrada del desenlace de interés (última consulta, primera falla virológica, muerte) o última fecha de seguimiento.

### **Análisis estadístico**

Las características de la población de estudio se describirán usando medidas de tendencia central para determinar variables continuas y porcentajes para variables nominales. La descripción de los sujetos de estudio se realizara mediante tablas de frecuencia.

De acuerdo a las categorías de variables independientes se comparará la retención en la atención, supresión virológica total y la mortalidad entre los diferentes grupos de exposición comparando la incidencia de cada desenlace usando métodos de análisis de sobrevivencia (estimadores y curvas de Kaplan-Meier) y usando la prueba de Log-Rank y usando modelos de regresión para riesgos proporcionales de Cox.

Se comparará el efecto de la TARV sobre la evolución clínica de HAND de tres maneras diferentes:

1. Comparando la prevalencia de HAND de manera basal y en la actualidad.
2. Se compararán la prevalencia de afección de dominios neurocognitivos de manera basal y en la actualidad.
3. Se comparará el cambio en la puntuación global del NEUROPSI

Las variables demográficas serán analizadas y se utilizaran métodos de diferencia del riesgos y razón de probabilidad, para determinar factores que se relacionen a en mortalidad, adherencia terapéutica, indetectabilidad de carga viral y a progresión del deterioro neurocognitivo. La descripción de los sujetos de estudio se realizara con la utilización de tablas de contingencia.

El programa de computo utilizado en el analisis estadistico fue STATA en su version 11

## **Consideraciones de Ética**

La propuesta de proyecto de investigación fue sometida al comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran el día 11 de mayo del 2015 con numero de registro CIIBH INF-1590-15/15-1 y aprobado el 25 de Junio de 2015.

A los sujetos participantes del estudio se les invito verbalmente a participar explicando el motivo del estudio y las características de estudio por alguno de los médicos participantes en el estudio. A los invitados en el estudio se les otorgo una carta de consentimiento informado donde se les explico detalladamente las características y el motivo de investigación. La carta de consentimiento informado fue aprobada por el comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran con fecha de autorización el 25 Junio 2015 en su versión 4.0

## **Valora añadido del proyecto de investigación**

La utilidad de la elaboración de este proyecto de investigación es contribuir en el campo de conocimiento del VIH/SIDA y el deterioro neurocognitivo asociado a VIH. Se necesita mas conocimiento en esta área clínica en la población latino-americana, con la información obtenida se busca considerar aportar información que ayude a decidir terapias ARV de elección en pacientes con deterioro neurocognitivo.

Los pacientes que sean detectados por este estudio con deterioro cognitivo serán canalizados a la consulta externa de neuropsicología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán donde recibirán el seguimiento adecuado y se espera tenga un impacto favorable en la salud integral del paciente.

Este estudio pretende desarrollar conocimientos que tengan un impacto directo sobre las necesidades psico-sociales de los pacientes que viven con VIH y sobre su calidad de vida.

Los resultados obtenidos en esta investigación serán publicados en revistas científicas y se otorgara una copia al acervo bibliotecario de la Universidad Nacional Autonoma de México

## **Resultados**

### ***Características basales de la población de estudio y disposición de pacientes durante el estudio***

Las características basales de la población de estudio se resumen en la Tabla X. La disposición de los pacientes durante el seguimiento se ilustra en la Figura X.

## Características Basales

Incluimos 72 pacientes, de los cuales 65 (90.27%) son hombres. El promedio de edad al ingreso al estudio fué 33.5 años. La mediana de CD4 fue de 80.1. Teniendo 47 pacientes (67%) un nadir de CD4 por debajo de 100. Veintiséis (36.6%) sujetos presentaron enfermedades definitorias de SIDA al ingreso. Las mas comunes fueron Neumonía por PCP y tuberculosis pulmonar o diseminada ambas presentándose en 6 pacientes (23.07% de las enfermedades oportunistas), estas fueron seguidas de síndrome de desgaste 5 (19.23%). 5 pacientes presentaron múltiples enfermedades definitorias de SIDA al momento del diagnóstico.

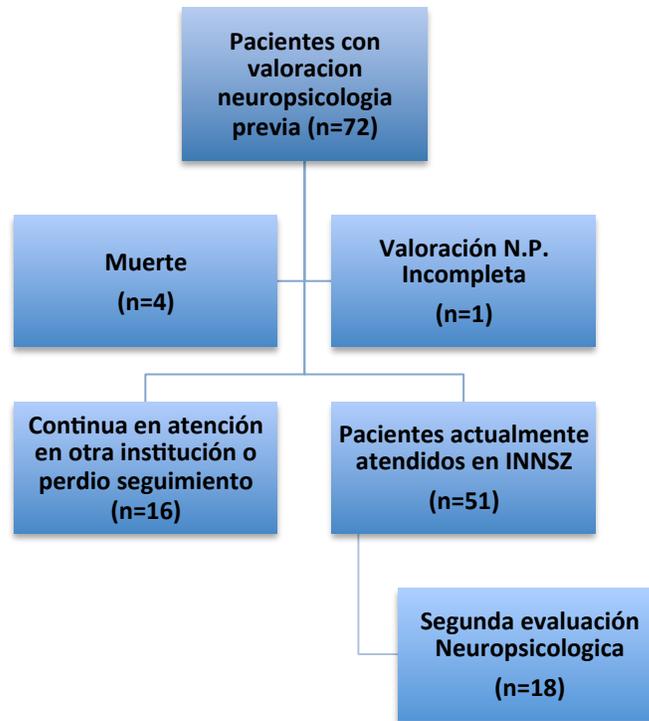
**Tabla 2:** Características basales de los pacientes con enfermedad avanzada por VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” (2006-2011) que contaban con valoración neurocognitiva basal

Característica	Total
<b>Edad (media) (IQR)</b>	33.5 (29-39)
<b>Género Masculino, n (%)</b>	64 (90.1%)
<b>Años de Educación (mediana) (DE)</b>	13 (9.5-16))
<b>Preferencia sexual, n (%)</b>	
- HSH/Bisexual	44 (75.86)
- HSM	10 (17.4)
<b>Empleo remunerado, n (%)</b>	32/58 (55.17%)
<b>Historia Familiar de Demencia</b>	0
<b>Hipertensión Arterial Sistémica, n (%)</b>	4 (7.02)
<b>Diabetes mellitus, n (%)</b>	0
<b>Hipercolesterolemia, n (%)</b>	2 (3.51)
<b>Hipertrigliceridemia, n (%)</b>	4 (6.8)
<b>Consumo Tabaco, n (%)</b>	15 (24)
<b>Consumo Alcohol, n (%)</b>	
- No	40 (63.49)
- Consumo 1 vez al mes	9 (14.9)
- Consumo 2 a 4 veces al mes	9 (14)
- ≥ 2 veces a la semana	(14.9)
	47( .91)
<b>Drogas de abuso (%)</b>	
- No	51 (80.95)
- Si	12 (19.05)
<b>Tipos de droga</b>	

- Marihuana	5 (6.78)
- Poppers	3 (4.76)
- Cocaína	3 (4.76)
- Varias drogas	1 (4)
<b>Carga viral <math>\geq</math> 100,000copias/mL (%)</b>	(21.3)
	48 (78.7)
<b>VHB Crónica, n(%)</b>	0
<b>VHC crónica, n(%)</b>	2 (4.4)
<b>VDRL Positivo, n(%)</b>	8 (16.67)
<b>Enfermedades Definitivas (%)</b>	25
<b>Antecedente Infecciones del SNC</b>	4 (5.88)*
<b>Edad en años, promedio (SD)</b>	35.15 (8.65)
<b>CD4 Iniciales, (mediana) (SD)</b>	73 (72-119)
<b>Porcentaje CD4 (SD)</b>	8.87 (.063)
<b>Relación CD4/CD8 (SD)</b>	.17 (.14)
<b>Hemoglobina (SD)</b>	13.0 (2.38)
<b>Leucocitos (SD)</b>	4.41 (1.91)

\* 2 neurosífilis, 1 toxoplasmosis, 1 tuberculosis

**Figura 3:** Población basal y pérdidas de seguimiento



En la figura 1 se describe el seguimiento de los pacientes, de la población inicial 20 (27.7%) se consideraron pacientes con pérdida del seguimiento de los cuales cuatro pacientes se confirmo fallecimiento. Y 16 (22.2%) pacientes perdieron seguimiento clínico o continúan atención en otra institución.

### ***Frecuencia de trastorno neurocognitivo***

Observamos que 37 (51.38%) pacientes fueron diagnosticados con alguna entidad clínica descrita dentro del espectro de HAND. Entre estos, 28 (75.7%) fueron diagnosticados con ANI, 9 (24.3%) con MND y ninguno con demencia asociada a VIH. No observamos diferencias estadísticamente significativas en las características sociodemográficos y clínicas entre los pacientes con y sin trastornos neurocognitivos basalmente. (Tabla XX)

Tabla XX. Distribución de características demográficas, clínicas y de laboratorio de acuerdo a la presencia de trastornos neurocognitivos de manera basal en los pacientes con enfermedad avanzada por VIH que iniciaron TARV en el INCMNSZ (2006-2011)

**Tabla 3:** Características basales en población inicial

Característica	Sin HAND	HAND	Valor de p
<b>Edad en años, promedio (SD)</b>	35.05 (7.43)	35.26 (9.90)	.92
<b>Género Masculino, n (%)</b>	30 (88.2)	34 (91.89)	0.70
<b>Años de Educación, promedio (DE)</b>	13.5 (3.43)	12.5 (3.91)	
<b>Preferencia sexual, n (%)</b>			
- HSH/Bisexual	22 (78.57)	22(73.33)	.76
- HSM	4 (14.28)	6 (20)	1.0
<b>Empleo remunerado, n (%)</b>	18 (62.0)	14 (48.2)	.42
<b>Historia Familiar de Demencia</b>	0	0	
<b>Hipertensión Arterial Sistémica, n (%)</b>	2 (6.89)	2 (7.14)	1.0
<b>Diabetes mellitus, n (%)</b>	0	0	
<b>Hipercolesterolemia, n (%)</b>	1 (3.44)	1 (3.57)	1.0
<b>Hipertrigliceridemia, n (%)</b>	3 (11.11)	1 (3.44)	.80
<b>Consumo Tabaco, n (%)</b>	8 (25.8)	7 (22.6)	1.0
<b>Consumo Alcohol, n (%)</b>			
- No	18 (56.25)	22 (71%)	.18
- Consumo 1 vez al mes	7 (21.87)	2 (6.25)	
- Consumo 2 a 4 veces al mes	6 (18.75)	3 (9.37)	
- ≥ 2 veces a la semana	1 (3.12)	4 (12.5)	
<b>Drogas de abuso (%)</b>			
- No	26 (81.2)	25(80.64)	1.0
- Si	6 (18.75)	6 (19.35)	
<b>Tipos de droga</b>			
- Marihuana	2 (33%)	3 (50%)	
- Poppers	1 (3.125)	2 (6.45)	0.31
- Cocaína	3 (9.37)	0	
- Varias drogas	0	1	
<b>Carga viral ≥</b>			

<b>100,000copias/mL (%)</b>	22 (73.33)	26 (83.87)	0.36
<b>VHB Crónica, n(%)</b>	0	0	
<b>VHC crónica, n(%)</b>	1 (4.34)	1 (5)	1.0
<b>VDRL Positivo, n(%)</b>	2 (7.40)	6 (27.27)	.11
<b>Enfermedades Definitorias (%)</b>	14 (20)	12 (17.4)	0.82
<b>Antecedente Infecciones del SNC</b>	2 (5.88)	2 (5.88)	1.0
<b>CD4 Iniciales, ¿mediana? (SD)</b>	79 (66.24)	81.69 (44.82)	.84
<b>Porcentaje CD4 (SD)</b>	.082 (.064)	0.094 (.063)	.93
<b>Relación CD4/CD8 (SD)</b>	.15 (.13)	.17 (.14)	.54
<b>Hemoglobina (SD)</b>	13.57 (2.61)	12.41 (2.01)	.08
<b>Leucocitos (SD)</b>	4.25 (1.95)	4.30 (2.15)	0.91

Destaca en ambos grupos la baja proporción de empleo remunerado al momento del inicio de diagnóstico (62.06% en los pacientes sin HAND y 48% en los pacientes con HAND). Ningún paciente reporto historia familiar de demencia y al momento de la evaluación inicial. Siete pacientes (9.85%) contaban con el diagnóstico de enfermedades crónico degenerativas predominantemente hipertensión arterial sistémica y dislipidemia.

De manera basal se encontraron 13 pacientes con consumo tabáquico, y 31 pacientes (40%) que reportan consumo de alcohol, la mayoría reportando consumo menor a una vez al mes. 51 pacientes (80.95%) negaron el consumo de drogas de abuso en la evaluación inicial, la droga mas comúnmente consumida en el grupo de pacientes sin HAND fue cocaína y en el grupo de pacientes con HAND marihuana (sin existir diferencias significativa en consumo y en tipo de droga consumida en los pacientes con HAND).

Debido a que antes del 2008 de carga viral mediante PCR tenía un límite superior de 100,000 copias, no fue posible tomar la carga viral basal como una variable continua y se comparó la proporción de pacientes con C.V.  $\geq 100,000$  copas/mL en cada grupo. Observamos que la mayoría (n=48, 78.6%) de los pacientes tenían carga viral menor a esta cifra.

La proporción de pacientes con infecciones durante la evolución inicial fue baja, sin encontrarse infecciones crónicas por VHB, y 2 pacientes con infección por VHC, 4 (5.8%)

pacientes habían presentado infecciones previas en SNC, con 2 casos de nuevo sífilis, 1 de encefalitis por toxoplasma y una meningitis tuberculosa estadio 1 para los cuales los pacientes habían recibido tratamiento para el momento de la evaluación.

En las variables de laboratorio analizadas, no se encontró diferencia significativa en valores de química sanguínea en ambos grupos. Los pacientes con HAND se encontró una tendencia a tener valores mas altos de hemoglobina basal y una mayor cuenta plaquetaria, sin alcanzar a demostrar significancia estadística en este grupo de pacientes

### **Áreas de función neurocognitiva afectadas**

Los resultados del examen neuropsicológico se describen en la tabla 4. En la tabla se comparan las características de los dominios cognitivos afectados. Dentro de la información obtenida destaca que en la población analizada los principales dominios cognitivos alterados son la atención, el lenguaje, las funciones ejecutivas conceptuales, y la evaluación de la comprensión de lectura.

Al comparar a todos los sujetos con algún tipo de HAND con aquellos sin HAND, observamos las diferencias observadas en las puntuaciones generales del Neuropsi, estuvieron determinadas por un desempeño más bajo en las pruebas de evaluación de atención, memoria, lenguaje y lectura entre los pacientes con HAND. En cambio, no observamos diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de orientación, escritura, ni en las pruebas de evaluación para funciones ejecutivas.

Al comparar los dominios cognitivos afectados entre los pacientes con ANI (n=28) y los pacientes con MND (n=9) confirmamos la tendencia entre los pacientes con MND a tener mayor afeción en el área de atención y lenguaje, pero no en la de memoria, en la que no hubo diferencias notables entre ambos grupos. Notablemente, los pacientes con MND de manera significativa un menor desempeño en las diferentes funciones ejecutivas en comparación a los pacientes con ANI. Así mismo, no observamos diferencias significativas entre ambo grupos en la orientación y en las funciones ejecutivas de lectura y escritura.

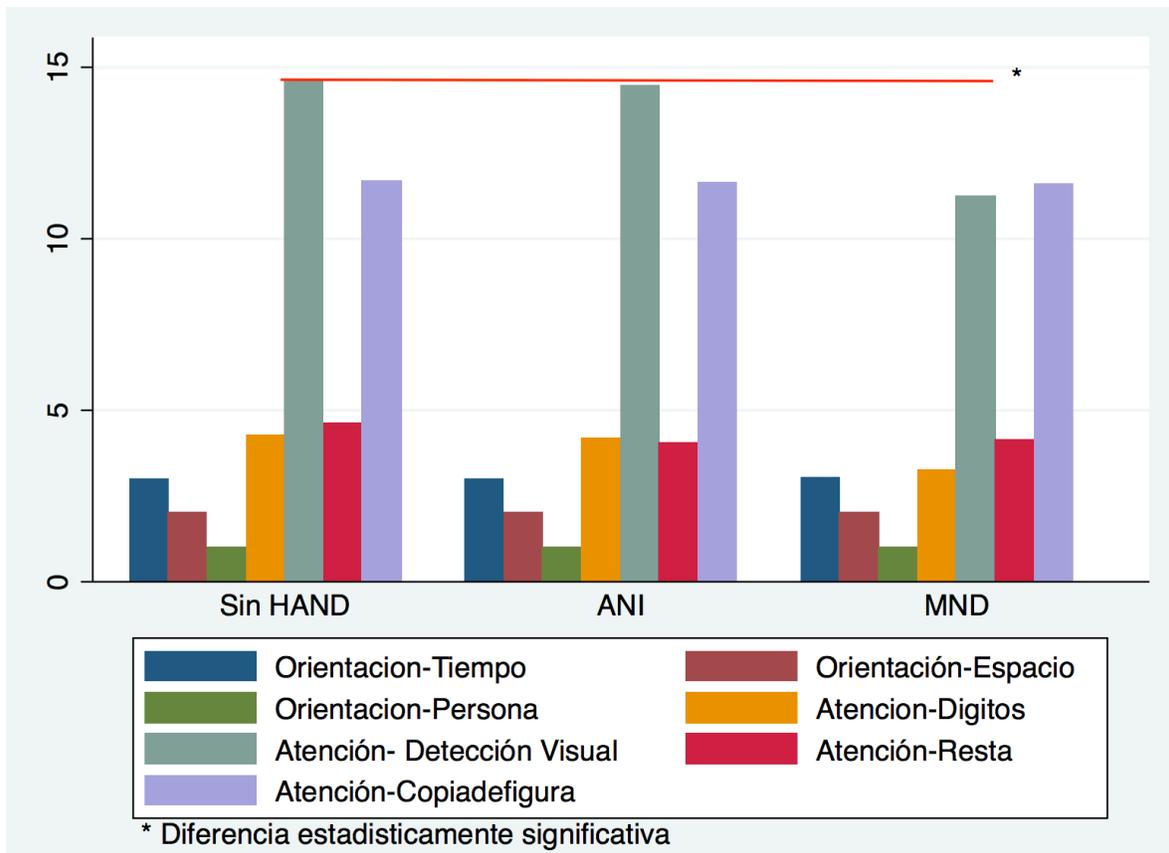
**Tabla 4 Puntaje Neuropsi y puntuación por dominios cognitivos:** Promedio del Puntaje en los dominios valorados

	SIN HAND (n=35)	HAND (ANI +MND) (n= 37)	Valor de p (IC)	ANI (n=28)	MND (n= 9)	Valor de p (IC)
<b>NPSI Inicial (SD)</b>	117.30 (6.76)	112.80 (8.40)	0.014	114.61 (8.23)	107.39 (6.65)	<b>0.02</b>
<b>Orientación tiempo</b>	2.90 (.17)	2.97 (.16)	0.076	2.92 (.19)	3 (0)	0.21
<b>Orientación espacio</b>	2 (0)	2 (0)	1.0	2 (0)	2 (0)	1.0
<b>Orientación persona</b>	1 (0)	1 (0)	1.0	1 (0)	1 (0)	1.0
<b>Atención Dígitos</b>	4.26 (.99)	3.91 (.99)	0.138	4.14 (.98)	3.22 (.66)	<b>0.012</b>

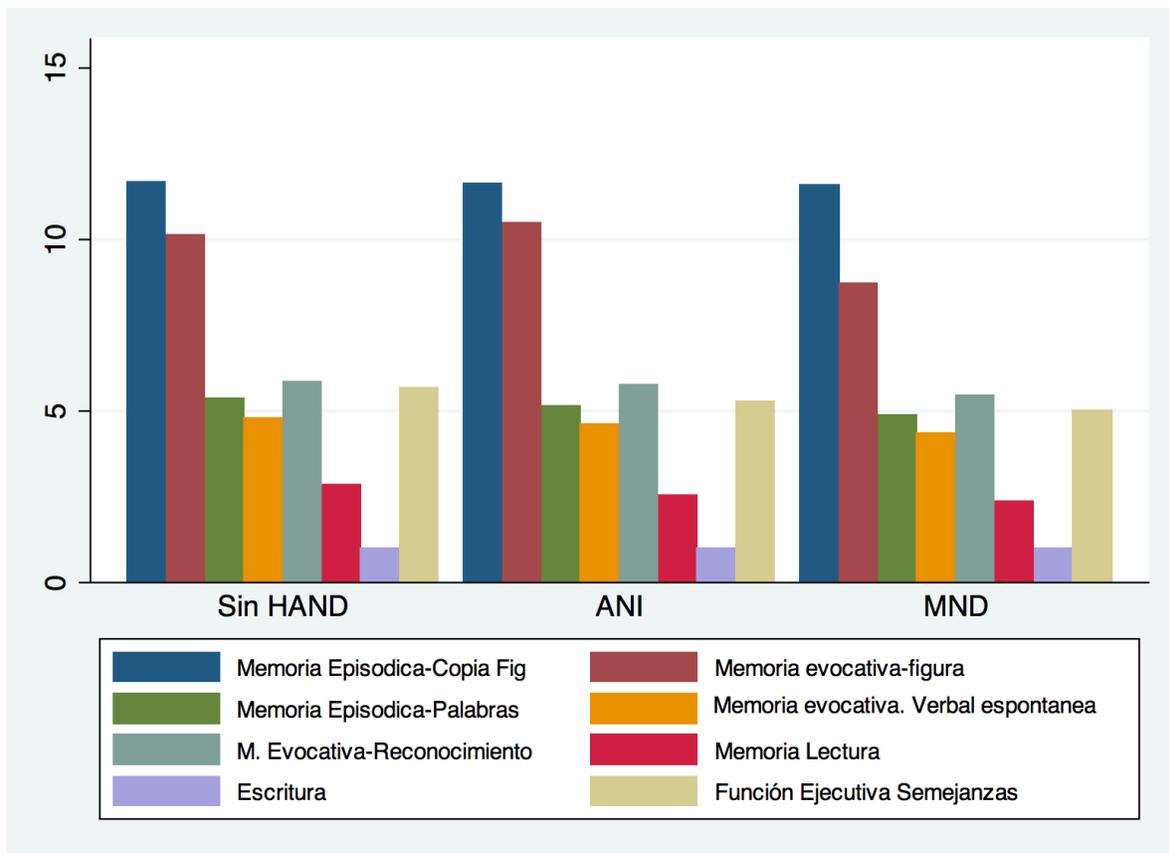
<b>Atención</b> detección visual	14.61 (2.05)	13.63 (2.62)	0.082	14.4 (1.8)	11.22 (3.27)	<b>0.007</b>
<b>Atención</b> resta	4.58 (.60)	4.055 (.92)	<b>0.005</b>	4.03 (.97)	4.11 (.78)	0.82
<b>M. episódica</b> copia de figura	11.66 (.57)	11.61 (.53)	0.70	11.62 (.54)	11.55 (.52)	0.73
<b>M. episódica</b> palabras	5.35 (.59)	5.08 (.69)	0.079	5.14 (.71)	4.88 (.60)	0.32
<b>M. evocación</b> Figura	10.11 (1.73)	10.02 (1.97)	0.837	10.46 (1.77)	11.55 (.52)	0.07
<b>M. evocación</b> Verbal espontanea	4.79 (.94)	4.52 (1.52)	0.371	4.59 (1.36)	4.33 (2)	0.26
<b>M. evocación</b> Categorías Palabras	5.23 (.85)	4.97 (1.2)	0.294	5.07 (.99)	4.66 (1.73)	0.37
<b>M. evocación</b> Reconocimiento	5.85 (.35)	5.66 (.53)	<b>0.078</b>	5.74 (.44)	5.44 (.72)	0.3
<b>Lenguaje</b> denominación	8 (0)	7.91 (.28)	0.061	7.88 (.32)	8 (0)	0.27
<b>Lenguaje</b> Repetición	4 (0)	4 (0)	1.0	4 (0)	4 (0)	1.0
<b>Lenguaje</b> comprensión	5.82 (.62)	5.86 (.76)	0.80	5.96 (.75)	5.55 (.72)	0.15
<b>Lenguaje</b> Fluidez Verbal	2.94 (.69)	2.83 (.73)	0.51	2.77 (.75)	3 (.70)	0.42
<b>Lenguaje</b> Fluidez Fonológica	2.38 (.65)	2.02 (.73)	<b>0.03</b>	2.97 (.78)	1.88 (.60)	<b>0.0005</b>
<b>Lectura</b>	2.85 (.43)	2.48 (.81)	<b>0.019</b>	2.53 (.89)	2.33 (.70)	0.89
<b>Escritura</b> Dictado	1 (0)	1 (0)	1.0	1 (0)	1 (0)	1.0
<b>Escritura</b> Copia	1 (0)	1 (0)	1.0	1 (0)	1 (0)	1.0
<b>F. Ejecutivas</b> <b>Conceptuales</b> Semejanzas	5.67 (.47)	5.19 (.70)	<b>0.001</b>	5.25 (.59)	5 (1)	0.36
<b>F. Ejecutivas</b> <b>Conceptuales</b> Calculo	2.85 (.35)	2.61 (.64)	0.054	2.66 (.67)	2.44 (.52)	0.37
<b>F. Ejecutivas</b> <b>Conceptuales</b> Secuenciación	.91 (.28)	.88 (.32)	0.67	.923 (.27)	.77 (.44)	0.21
<b>F. Ejecutivas</b> <b>Motoras</b> Mano derecha	1.52 (.61)	1.40 (.81)	0.48	1.51 (.57)	1.05 (1.28)	.13
<b>F. Ejecutivas</b> <b>Motoras</b> Mano izquierda	1.67 (.47)	1.68 (.54)	0.93	1.66 (.55)	1.72 (.56)	0.76
<b>F. Ejecutivas</b> <b>Motoras</b> Alternados	1.76 (.49)	1.63 (.63)	0.33	1.74 (.52)	1.33 (.86)	0.09
<b>F. Ejecutivas</b> <b>Motoras</b> Opuestos	1.91 (.37)	1.77 (.48)	0.17	1.92 (.26)	1.33 (.70)	<b>0.006</b>

En la grafica 1, 2, 3 se desglosan, los dominios evaluados por Neuropsi, mostrando el puntaje medio obtenido por pacientes sin diagnóstico de alteraciones neurocognitivas y aquellos con trastornos englobados dentro del complejo HAND. A partir de la gráfica 3 se incluyen solo aquellos dominios donde se encontró un diferencia estadísticamente significativa entre los grupos

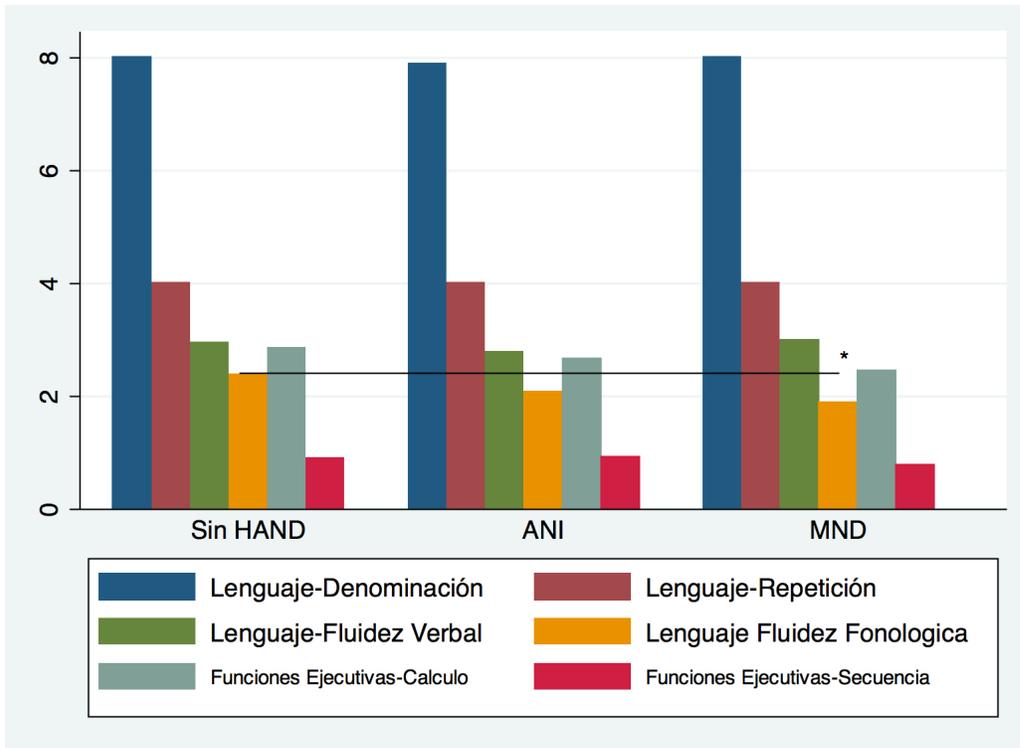
**Grafica 1** Dominios Neurocognitivos basales de los pacientes con enfermedad avanzada por VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” (2006-2011). En la grafica se ilustran los dominicos de **Orientación y Atención**. Los resultados estadísticamente significativos se discuten en el texto.



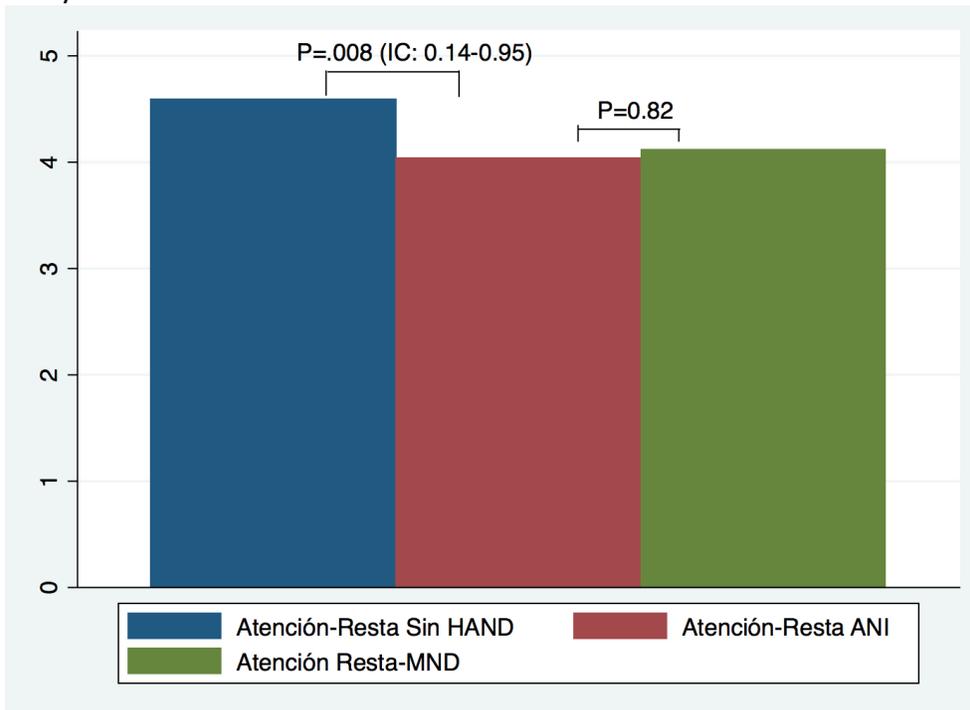
**Grafica 2** Dominios Neurocognitivos basales de los pacientes con enfermedad avanzada por VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” (2006-2011). En la grafica se ilustran los dominios de **Memoria episódica y evocativa y escritura**. El análisis de memoria-evocativa en la prueba de evocación de figura semi-compleja tiene una diferencia con significancia limítrofe (P= 0.07)



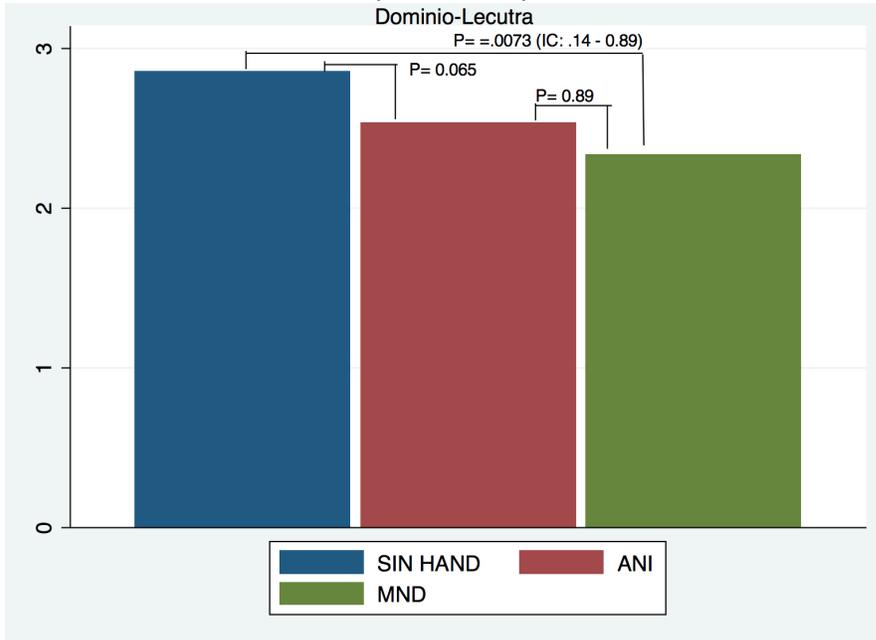
**Grafica 3** Dominios Neurocognitivos basales de los pacientes con enfermedad avanzada por VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” (2006-2011). En la grafica se ilustran los dominios de **Lenguaje y Funciones Ejecutivas**.



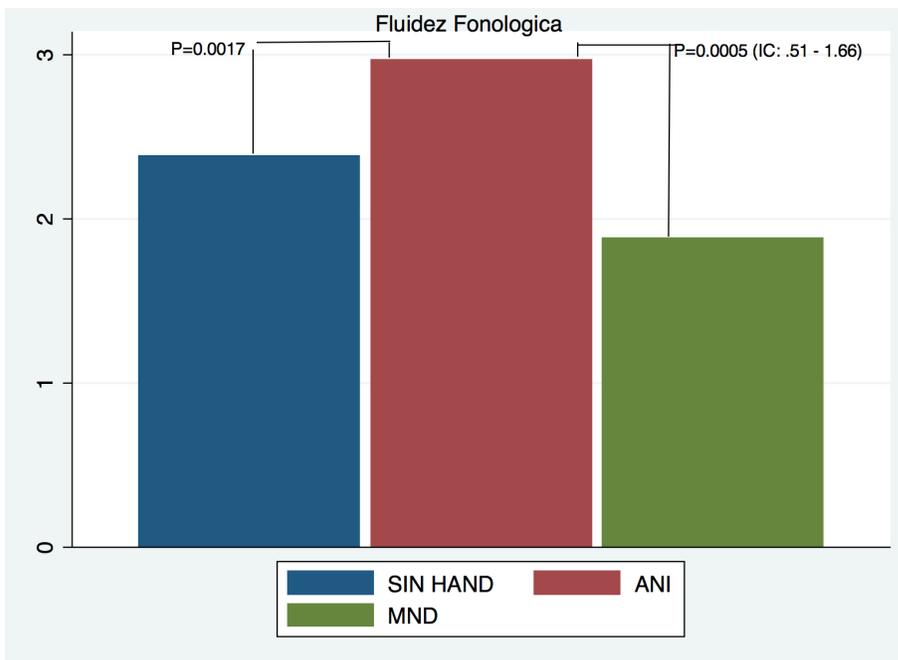
**Grafica 4- Dominio Atención:** en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” (2006-2011) Evaluación basal el dominio de atención, en esta grafica se muestra el promedio del puntaje obtenido en aquellos pacientes Sin HAND, con ANI y con MND



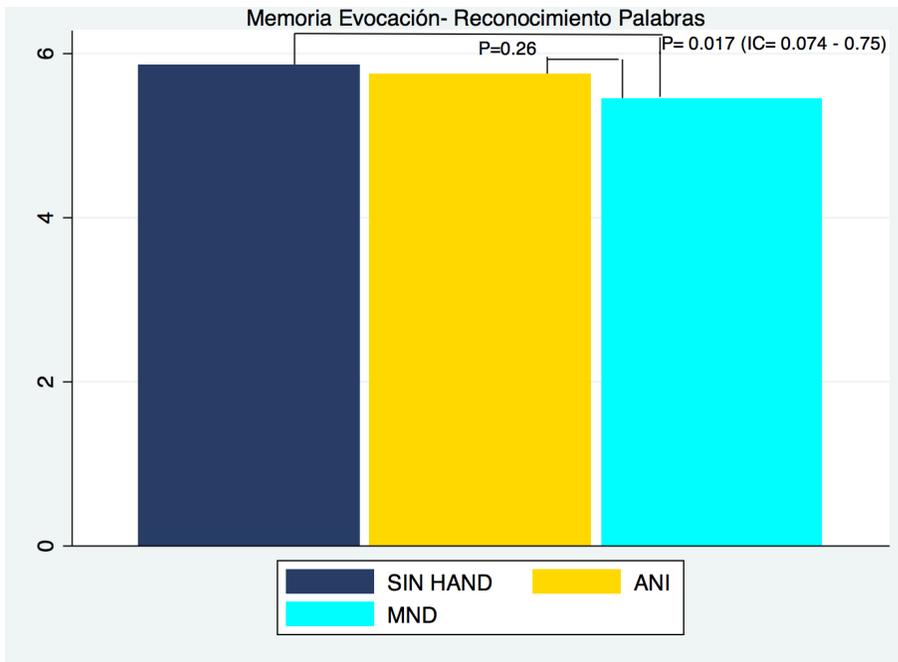
**Grafica 5 Dominio Lectura:** Evaluación basal del dominio de lectura comparando el valor promedio entre los grupos de pacientes evaluados con enfermedad avanzada por VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” (2006-2011).



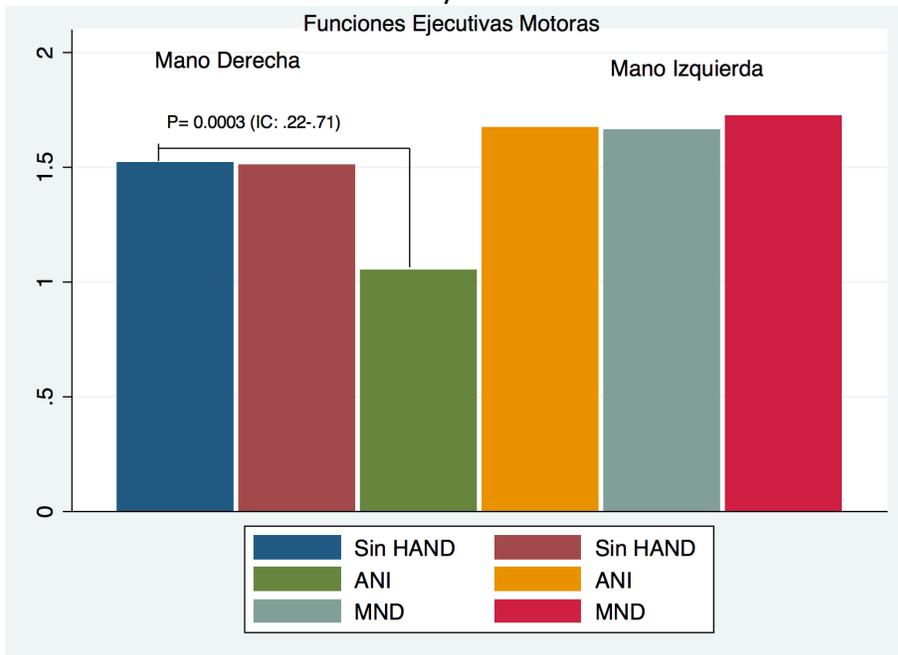
**Grafica 6 Dominio Lenguaje:** Evaluación basal de lenguaje comparando el valor promedio entre los grupos de pacientes evaluados con enfermedad avanzada por VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” (2006-2011).



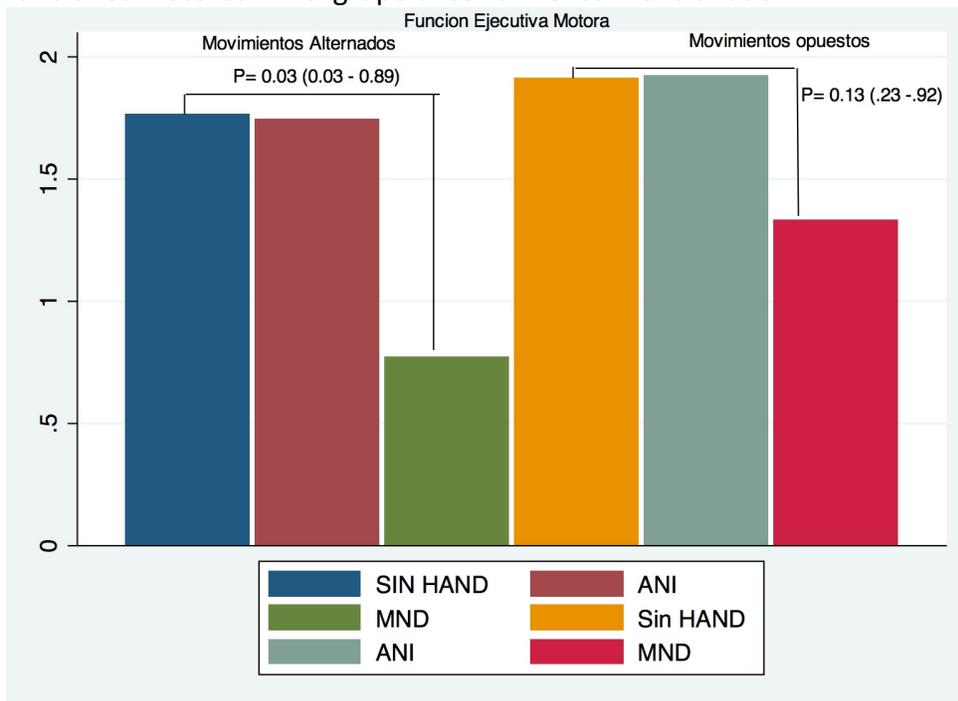
**Grafica 7. Dominio memoria evocativa:** Evaluación basal de memoria evocativa comparando el valor promedio entre los grupos de pacientes evaluados con enfermedad avanzada por VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” (2006-2011).



**Grafica 8. Dominio Funciones Ejecutivas Motoras-I:** Evaluación basal de funciones ejecutivas motoras comparando el valor promedio entre los grupos de pacientes evaluados con enfermedad avanzada por VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán” (2006-2011).



**Grafica 9 Dominio Funciones Ejecutivas Motoras-II** Continuación de la comparativa de las funciones motoras. En el grupo anteriormente mencionado



## Mortalidad

Hasta el momento se ha documentado la muerte de 4 pacientes que se atendían en el Instituto (5.63%). La muerte de estos pacientes ocurrió entre 9 meses y dos años de la valoración inicial. En 2 pacientes se pudo conocer la causa de defunción y en estos pacientes la causa de fallecimiento fue secundario a proceso infeccioso. Los factores de riesgo relacionados con mortalidad se muestran en la tabla 5. No se encontraron diferencias en la mortalidad entre los pacientes con y sin HAND, sin embargo es importante considerar que dada la baja frecuencia de eventos de muerte no podemos descartar que esta observación se trate de un error tipo II. Es necesario estudiar un mayor número de pacientes durante un tiempo de seguimiento más prolongado para poder tener una conclusión sólida al respecto.

**Tabla 5:** Comparativa entre pacientes que fallecieron y aquellos que continúan en atención en el INNSZ

Variable	Pacientes vivos que continúan en atención (n=52)	Pacientes Fallecidos (n=4)	Valor de P
Sin HAND	26 (50)	1 (25)	0.12
HAND			
ANI	19 (36.5)	2(50)	0.55
MND	7 (13.46)	1 (25)	0.47
Edad	34 (8.7)	43 (4)	0.046
Años de Escolaridad	12.71 (3.6)	14.25 (3.86)	0.41
Enfermedades Crónicas	6 (11.53)	0	–
Historia de Infección en SNC	4 (7.69)	0	–
Consumo drogas de abuso	9 (17.3)	0	–
Carga Viral >100,000	40 (83)	2 (66%)	0.44
CD4 Iniciales	84.72 (56.12)	17.5 (18.4)	<b>0.02</b>
% CD4 Inicial	.092 (.062)	.032 (.045)	.064
MMSE	27.5 (1.89)	27 (2.94)	0.5
IHDS	10.14 (1.24)	9.25 (1.55)	<b>&lt;0.001</b>
Neuropsi	114.37(8.34)	112 (7.68)	0.58

Los factores observados relacionados a mayor mortalidad en este grupo de pacientes son factores predictivos de mortalidad bien reconocidos como la edad y una cuenta menor de CD4.

### Adherencia terapéutica

En la última valoración de los pacientes que persisten en seguimiento, 45 pacientes (91.84%) se mantienen con carga viral suprimida (Carga viral menor a <40copias/mL). Entre los 4 pacientes en falla, 3 de ellos tuvieron una medición de carga viral de VIH > 1000 copias/mL, siendo estos últimos los incluidos en la comparativa. De este grupo de pacientes 1 había tenido historia de falla previa y actualmente se encuentra detectable. Tres pacientes anteriormente habían tenido historia de falla virológica, pero actualmente se mantienen indetectables. Para fines del estudio se consideró la incidencia de falla

viroológica acumulada como desenlace, en vez de la falla virológica al momento de la última consulta. Durante el seguimiento, 6 pacientes (incluyendo los 4 con falla en la última consulta)

**Tabla 6** Comparación entre pacientes con falla virología actual y falla virológica previa y aquellos con evidencia de mantener cargas virales detectables y sin falla virológica.

Variable	Pacientes con falla actual o previa N= 6 (%)	Pacientes sin historia de falla N= 66 (%)	Valor de P (IC)
<b>Sin HAND basal</b>	3 (50)	32 (48.48)	1.0
<b>HAND basal</b>	3 (50)	34 (51.5)	1.0
- ANI basal	3 (50)	25 (37.8)	0.67
- MND basal	0	9 (13.6)	1.0
<b>Sin HAND actual</b>	2	60	
<b>HAND actual</b>	2 (33.3)	2 (4.54)	0.56
- ANI actual	1 (16.66)	1 (2.27)	0.32
- MND actual	1 (16.66)	1 (2.27)	0.32
<b>Edad</b>	40.3 (15)	35.34 (8.01)	0.18
<b>Genero Masculino</b>	6 (100)	58 (80.55)	1.0
<b>Años educación</b>	11.83 (3.18)	13.10 (3.74)	0.42
<b>Antecedente consumo alcohol &gt;1 vez por semana</b>	1 (16.6)	4 (6.06)	0.487
<b>Consumo actual drogas abuso</b>	0	6 (10.71)	–
<b>Antecedente enfermedades definatorias</b>	1 (16.6)	25 (37.87)	0.38
<b>CD4 basales</b>	97.66 (43.14)	78.7 (56.7)	0.42
<b>%CD4 basales</b>	0.091 (0.039)	.088 (.065)	0.91
<b>CD4 actuales</b>	228.33 (156.28)	450.36(225.76)	<b>0.021</b>
<b>% CD4 Actuales</b>	.13 (.068)	.22 (.081)	.01
<b>C.V. basal &gt;100,000 copias</b>	4 (80)	44 (78.57)	1.0
<b>C.V. actual</b>	141953 (SD: 216061)	-	
<b>MMSE inicial</b>	27 (2.19)	27.7 (1.9)	0.39
<b>IHDS inicial</b>	10.58 (2.15)	9.9 ( 2.06)	0.44
<b>Neuropsi</b>	113 ( 9.79)	115.1 (7.79)	0.53

El análisis estadístico no mostro al ninguna alteración dentro del espectro de HAND como riesgo para el desarrollo de falla virológica acumulada. El puntaje en pruebas MMSE, IHDS,

Neuropsi no ayudo a predecir a los pacientes que presentaran falla virológica a los largo de la historia de uso de ARV.

**Tabla 7** Comparativa entre el desenlace combinado falla virológica + perdida del seguimiento

Variable	Pacientes con falla virológica o perdida de seguimiento N= 11 (%)	Pacientes con evidencia de indetectabilidad N= 41 (%)	Valor de P (IC)
<b>Sin HAND basal</b>	6 (54.54)	23 (52.27)	1.0
<b>HAND basal</b>	4 (36.3)	19 (47.73)	.74
- ANI basal	3 (27.27)	15 (34.09)	1.0
- MND basal	1 (9.09)	6 (13.6)	1.0
<b>Edad</b>	38.72 (SD:11.3)	41.88 (SD: 9.13)	0.33
<b>Antecedente consumo alcohol &gt;1 vez por semana</b>	1 (9.09)	4 (9.09)	1.0
<b>Consumo actual drogas abuso</b>	0	1 (2.32)	–
<b>Antecedente enfermedades definitorias</b>	1 (9.09)	19 (43.18)	0.042
<b>CD4 basales</b>	103 (SD: 58.14)	81.69 (SD: 56)	.271
<b>%CD4 basales</b>	0.116 (SD: 0.0627)	.090 (SD: .066)	.24
<b>C.V. basal &gt;100,000 copias</b>	5 (83.33)	33 (80.48)	1.0
<b>C.V. actual</b>	106513 (SD: 194045)	-	
<b>MMSE inicial</b>	27.4 (SD: 1.95)	27.7 (SD:1.9)	.671
<b>IHDS inicial</b>	10.68 (SD: 1.67)	10.1 (SD:2.07)	.446
<b>Neuropsi</b>	116 (SD:8.93)	114 (SD:8.05)	0.473

Se definió como perdida de seguimiento a aquellos pacientes que perdieron seguimiento por más de un año en las consultas de seguimiento y que no hayan notificado cambio de domicilio o de unidad de atención. En esta categoría se encuentran 5 pacientes los cuales no se tiene registro de cambio de unidad de atención. Se analizó de manera conjunta considerándolo como un desenlace surrogado de falla terapéutica. El análisis combinado de estos factores no encontró relación entre puntajes y el desarrollo de HAND.

Se evaluaron a 18 pacientes que permanecen en la atención en el INCMNSZ. Todos los pacientes que se invitaron a participar (n=18), aceptaron y firmaron el consentimiento informado. Las características sociodemográficas y clínicas (incluyendo los resultados de la valoración neurocognitiva) basales y de seguimiento de los pacientes que fueron evaluados de manera prospectiva se resumen en la tabla 8.

**Tabla 8:** Comparativa entre los pacientes con evaluación neuropsicológica basal y actual

Variable	Evaluación inicial N=18 (SD)	Evaluación actual N=18 (SD)	Valor de P
Edad	33.66 (9.56)	39.27 (9.3)	<b>0.0001</b>
Empleo remunerado	8 (47.06%)	14 (77.78%)	0.085
Consumo tabaco	4 (22.22%)	3 (18.75%)	1.0
Drogas de abuso	4 (22.22%)	3 (17.67%)	1.0
Numero de CD4	76.58 (52.11)	467.57 (147.27)	<b>0.0001</b>
Porcentaje CD4	10.37% (0.61)	23.47% (0.084)	<b>0.0001</b>
Relación CD4/CD8	.189 (.130)	.630 (.493)	<b>0.0006</b>
VDRL Positivo	2 (14.29%)	2(14.29%)	1.0
Hemoglobina	12.78 (2.22)	15.77 (1.03)	<b>0.006</b>
Leucocitos totales	4.8 (2.42)	6.28 (1.15)	0.045
Neutrófilos totales	2.71 (.45)	3.68 (1.0)	0.058
Linfocitos totales	1.36 (.22)	1.91 (.13)	0.022
Plaquetas	229 (20)	227 (16.9)	0.88
BUN	10.89 (1.24)	13.73 (.78)	0.08
Creatinina	.82 (.15)	.99 (.16)	0.0001
Glucosa	86.25 (7.24)	95.06 (10.5)	0.008
Colesterol	171.4 (13.37)	202.8 (43.74)	0.14
Triglicéridos	244.90 (115.83)	224.45 (155.7)	0.63
MMSE	27.07 (1.89)	29.15 (.89)	0.0081)
IHDS Velocidad Motora	3.42 (.63)	3.64 (.50)	0.33
IHDS Velocidad Psicomotora	2.93(1.09)	2.93(1.09)	1.0
IHDS Memoria recordar	3.4 (.25)	3.5 (1.01)	0.37
Neuropsi puntaje total	114.97 (7.76)	116.88 (10.05)	0.47
SIN HAND	8 (44.44)	16 (88.4)	0.035
ANI	8 (44.44)	1 (5.56)	0.017
MND	2 (11.11)	2(11.11)	1.0

Tal y como corresponde la evolución bien conocida de los pacientes que inician terapia antirretroviral, el promedio de cuentas de CD4 se incremento de manera significativa.

Así mismo, hay una diferencia estadísticamente significativa entre la puntuación obtenida en la el examen Mini Mental basal y de seguimiento .

Es notable, y estadísticamente significativo) y la reducción en la proporción de pacientes sin alteraciones neurocognitivas (88.4% vs 44.4%,  $p=0.03$ ). Se contaron dos pacientes con

el diagnóstico de MND (11.1%), ninguno de los dos pacientes con el diagnóstico actual habían recibido este diagnóstico anteriormente y habían sido catalogados sin HAND en valoraciones previas, destacando que estos pacientes no tienen historia de falla virológica y han mantenido con adecuada tolerabilidad y adherencia a la terapia antirretroviral. La tasa de desempleo también mostró un cambio significativo.

En la segunda evaluación de los pacientes se utilizaron instrumentos para evitar confusores potenciales que alteraran el valor de las pruebas neurocognitivas entre ellas se aplicó a los pacientes de estrés psiquiátrico de Kessler (K-10). En 12 (85%) de los pacientes evaluados mediante esta prueba se obtuvo un puntaje debajo de 15 puntos que establece con bajo riesgo de estrés psicológico. Un paciente obtuvo un puntaje de 17 puntos que lo estableció con riesgo moderado de estrés psicológico y un paciente obtuvo un puntaje arriba de 32 puntos que establece en riesgo alto de estrés psicológico. Ninguno de los dos pacientes evaluados mediante K-10 con riesgo moderado o algo tuvieron una prueba que los clasificara con ANI o MND.

Como parte de la valoración de los pacientes también se realizó el cuestionario AUDIT para discriminar el abuso de alcohol. Ningún paciente incluido en esta evaluación tuvo un resultado que lo catalogara en riesgo de abuso de alcohol

Se realizó un análisis por áreas mentales valoradas por el Neuropsi (orientación, atención y concentración, memoria episódica, lenguaje, lectura, escritura, funciones ejecutivas, motoras, memoria evocativa). Se describen a continuación los cambios en los dominios neurocognitivos

**Orientación:** A la evaluación de orientación los pacientes todos los participaron obtuvieron los 6 puntos utilizados en esta

**Atención:** De las pruebas realizadas, pertenecientes a este dominio. Se observó un incremento significativo en la prueba de dígitos en regresión  $P= 0.045$ , con un valor de (IC 95%: - 1.2 - -0.16). El resto de las pruebas analizadas no presentaron cambios significativos

**Memoria episódica:** Esta área evaluada es evaluada mediante curva de memoria con codificación verbal con codificación verbal y codificación visual. Los pacientes no presentaron cambios en el área de verbal. En la prueba de codificación visual se encontró una mejoría con significancia estadística  $P= 0.0346$  (IC 95% - .479 - -0.020)

**Lenguaje:** Dentro del dominio de lenguaje se valoró la capacidad de denominación, repetición comprensión y fluidez verbal, semántica y fonológica. El área de comprensión se encontró un puntaje mayor, pero no se encontró significancia estadística. En la valoración de la función verbal, se encontró un mayor puntaje sin alcanzar significancia

estadística en el área de fluidez semántica. Se observó una mejoría en la velocidad fonológica.

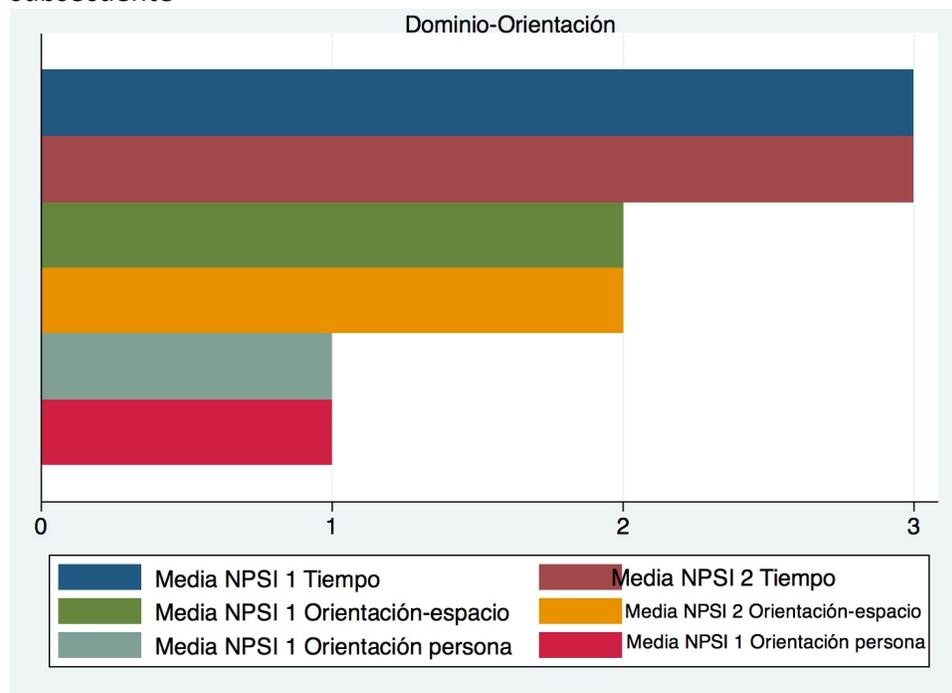
**Lectura-Escritura:** No se encontró diferencia entre la evaluación inicial y la re-evaluación.

**Funciones ejecutivas:** La evaluación de las funciones ejecutivas incluye la capacidad para identificar semejanzas, la capacidad de cálculo y la identificación de secuencias. La evaluación de estas áreas no evidencio cambio con el paso del tiempo

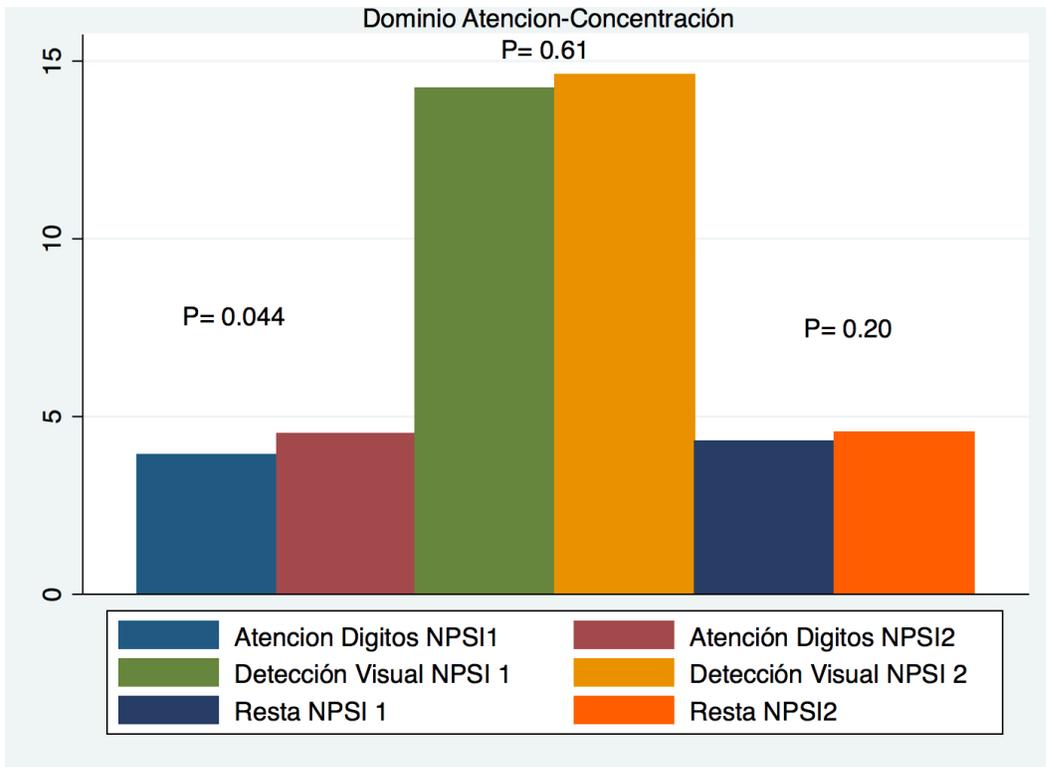
En las siguientes graficas se compara el puntaje medio de los pacientes con su valoración previa y la valoración actual.

**Función Motora:** La evaluación de la función motora mostro que en las pruebas evaluadas se encontraron puntajes mayores que al ingreso. Sin embargo estos cambios no fueron estadísticamente significativos

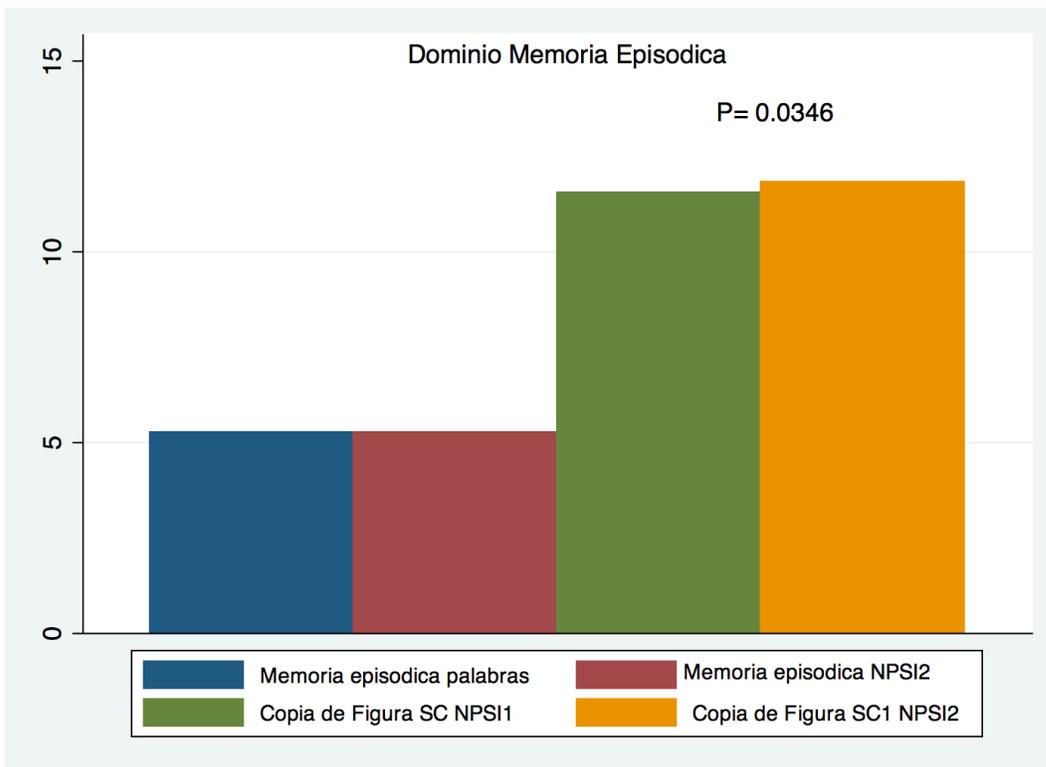
**Grafica 9: Puntaje promedio obtenido en dominio de orientación:** Comparativa del puntaje promedio obtenido en 18 pacientes entre valoración neuropsicológica basal y subsecuente



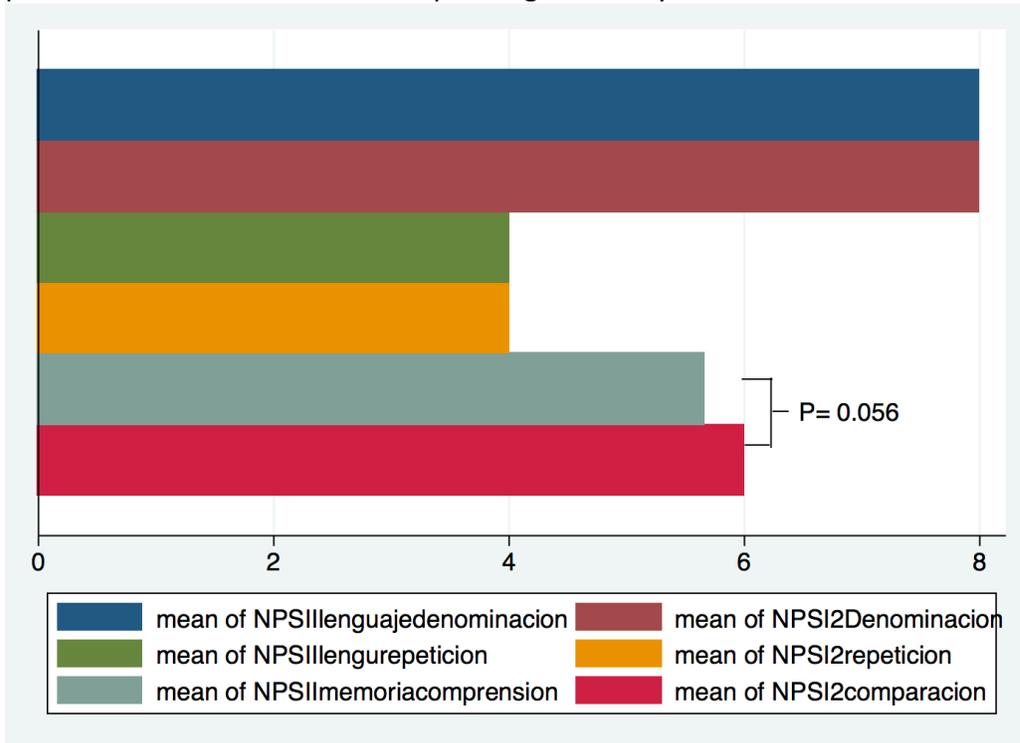
**Grafica 10: Dominio Atención** Comparativa del puntaje promedio obtenido en 18 pacientes entre valoración neuropsicológica basal y subsecuente



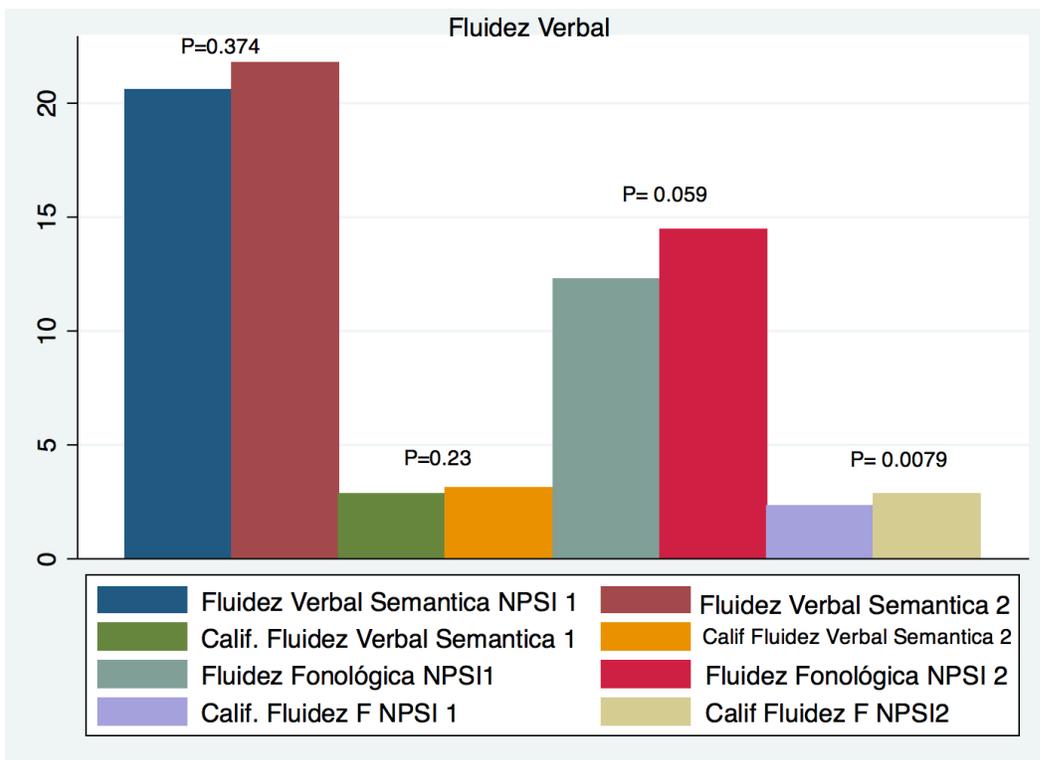
**Grafica 11 Dominio Memoria Episódica:** Comparativa del puntaje promedio obtenido en 18 pacientes entre valoración neuropsicológica basal y subsecuente



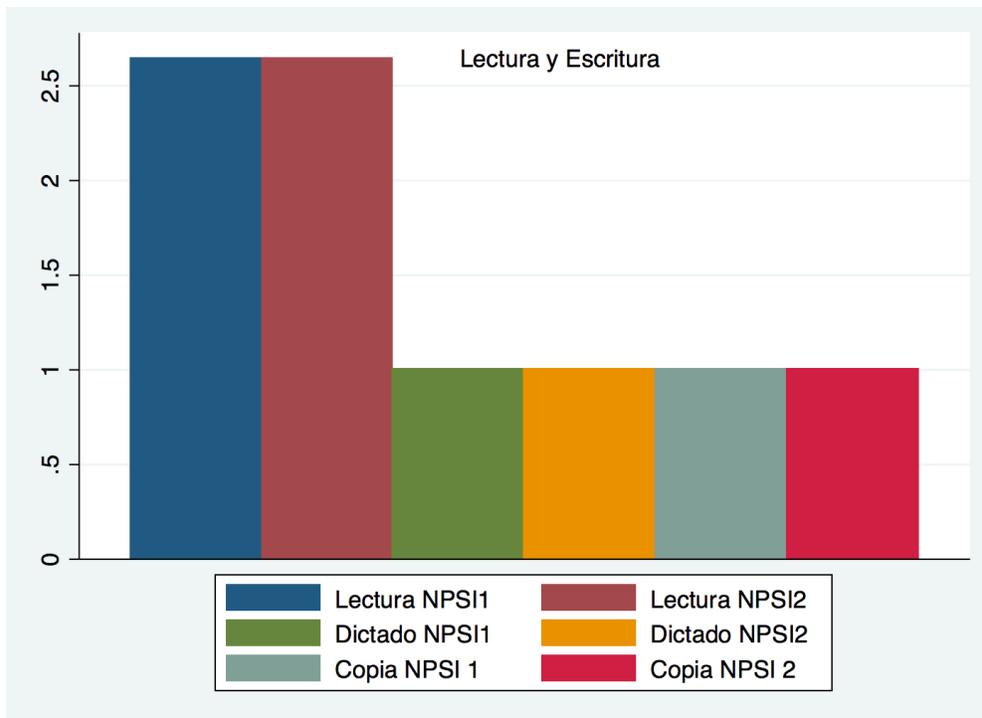
**Grafica 12 Dominio Lenguaje:** Comparativa del puntaje promedio obtenido en 18 pacientes entre valoración neuropsicológica basal y subsecuente



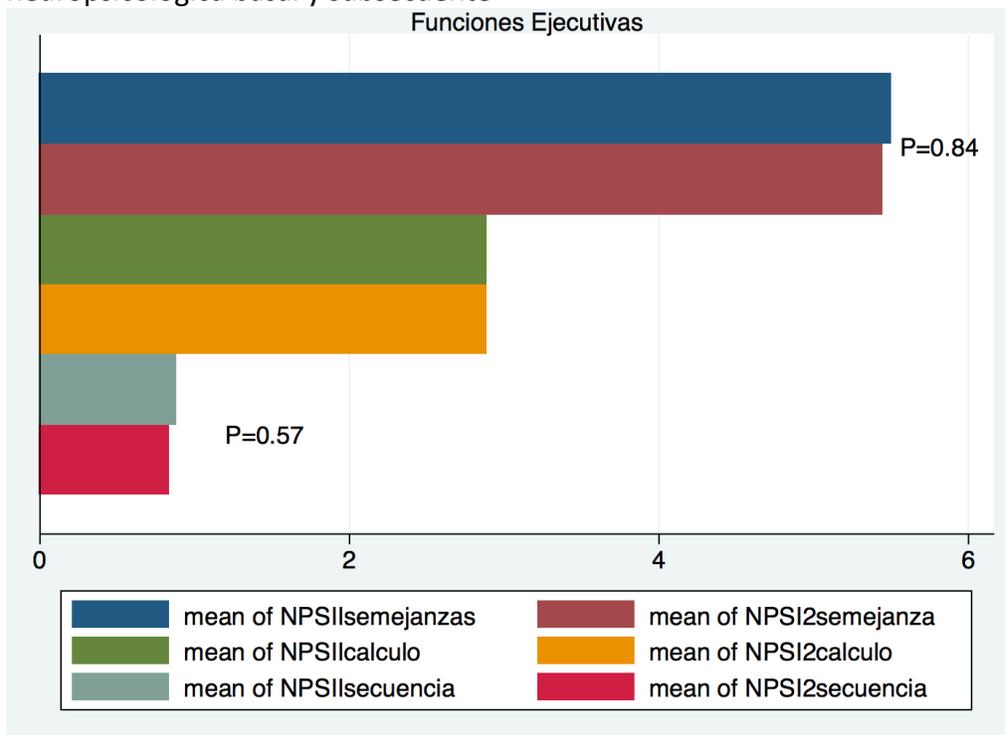
**Grafica 13 Dominio Lenguaje** Comparativa del puntaje promedio obtenido en 18 pacientes entre valoración neuropsicológica basal y subsecuente



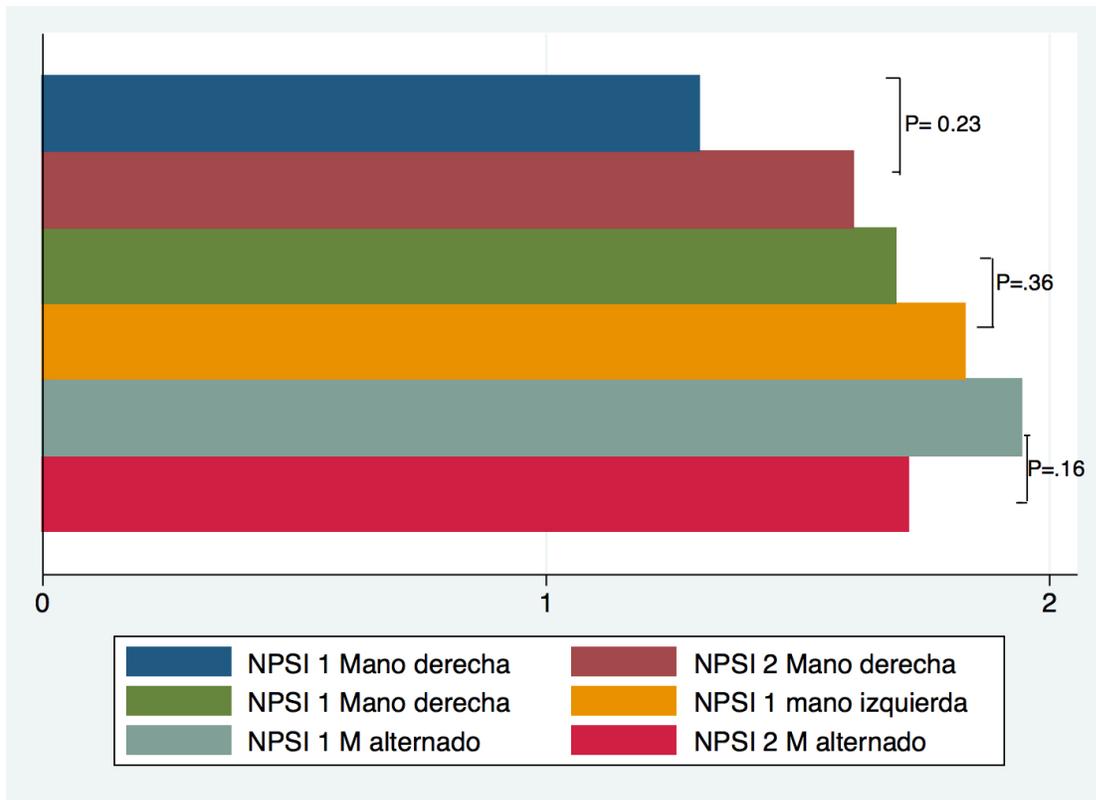
**Grafico 14 Dominios de Lectura y Escritura** Comparativa del puntaje promedio obtenido en 18 pacientes entre valoración neuropsicológica basal y subsecuente



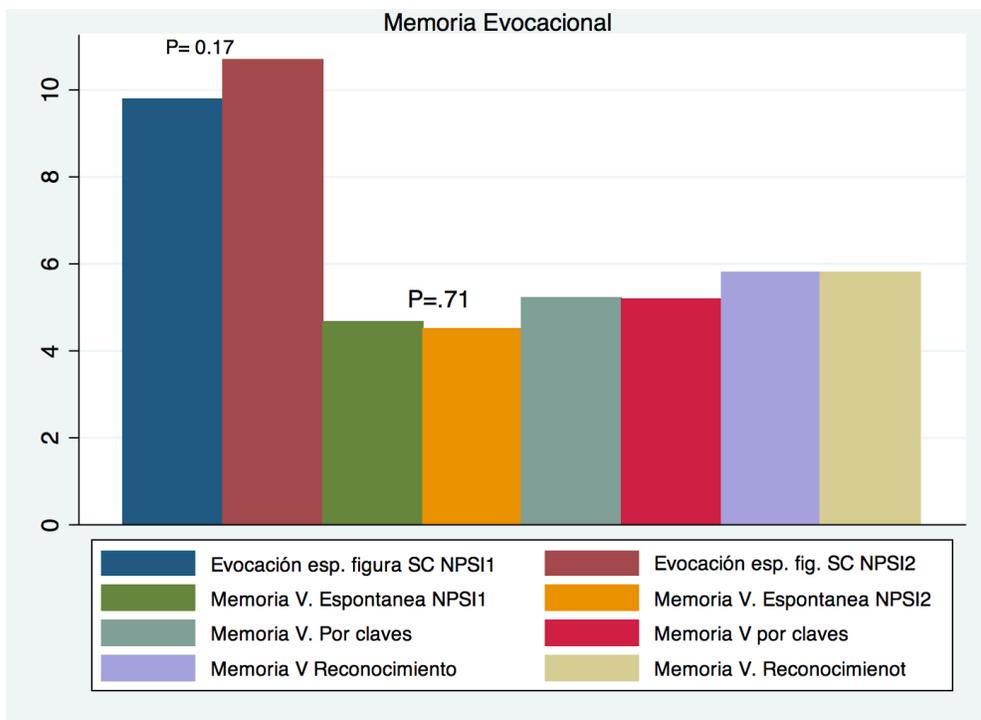
**Grafica 15:** Comparativa del puntaje promedio obtenido en 18 pacientes entre valoración neuropsicológica basal y subsecuente



**Grafica 16** Comparativa del puntaje promedio obtenido en 18 pacientes entre valoración neuropsicológica basal y subsecuente



**Grafica 17: Dominio Motor II:** Comparativa del puntaje promedio obtenido en 18 pacientes entre valoración neuropsicológica basal y subsecuente

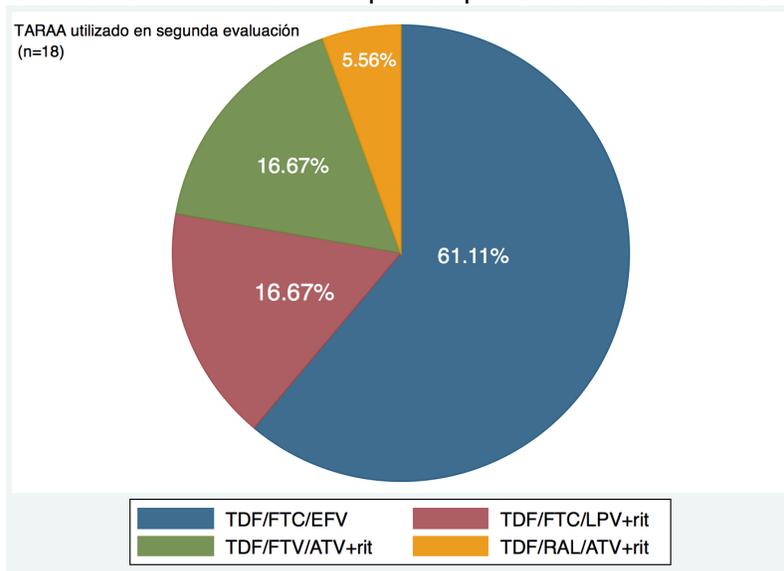


### Relación TARAА con trastornos cognitivos

Los 18 pacientes evaluados que fueron reevaluados recibían TARAА, se encontraba carga viral de los 6 meses previos en 17 (94.4%) de ellos todos excepto 1 paciente se encuentra con carga viral indetectable, dicho paciente tiene una C.V. actual de 274 copias sin haber tenido anteriormente historia de mala adherencia o historia de falla virológica.

En la gráfica 16 se muestran los esquemas ARV utilizados por cada paciente.

**Gráfica 18:** TARAА utilizada por los pacientes revalorados en una segunda ocasión.



De los pacientes que fueron valorados por segunda ocasión se comparó el uso de efavirenz con el desarrollo de HAND.

**Tabla 9:** Uso de efavirenz y relación con HAND

Variable	SIN HAND (n= 15)	HAND (n=3)	Valor de P (IC 95%)
<b>TARAA actual con efavirenz</b>	9 (50%)	2 (11.1)	1.0
<b>TARAA previa con efavirenz</b>	9 (50%)	3 (16.6)	0.54

Once pacientes (61%) tiene un esquema antirretroviral con uso actual de efavirenz no se encontró diferencia significativa entre los pacientes que utilizan efavirenz como parte del esquema antirretroviral actual y aquellos que utilizaron en algún punto este fármaco.

## Discusión

En este estudio observacional en el que evaluamos la función neurocognitiva en 72 pacientes diagnosticados con enfermedad avanzada por VIH y que posteriormente iniciaron terapia antirretroviral, encontramos que en su mayoría del género masculino (90.1%) con una media de edad de 35.5 años, con solo una 5.6% de la población arriba de los 50 años. Al momento de la evaluación inicial los pacientes contaban con una media de CD4: 80.4 y predominantemente con cargas virales arriba de 100,000 copias. Todos los pacientes incluidos vírgenes a TARAA, la mayoría con diagnóstico reciente de infección. En esta población se encontró una baja proporción de enfermedades crónico degenerativas (9.8%) al momento de diagnóstico. La proporción de pacientes con alguna entidad englobada dentro del espectro de HAND se encontró en 37 pacientes (52%), la mayoría diagnosticados con ANI y solo 9 (12%) diagnosticados con HAD. Esta prevalencia similar a estudios previos entre pacientes diagnosticados con VIH en diferentes partes del mundo (20-52%). De acuerdo a estudios previos las poblaciones con baja prevalencia tienen la característica de tener un nadir de CD4 mayor a 300<sup>62</sup> lo mismo observado en aquellos pacientes con menor nadir de CD4<sup>63</sup>, otros factores asociados a una baja prevalencia de HAND son depresión, mayor número de comorbilidades y menor escolaridad<sup>25</sup>, por lo que es probable que la alta prevalencia de HAND en la población valorada no sea una muestra representativa de los pacientes con VIH en México al incluir exclusivamente a pacientes vírgenes a que iniciaron TARAA con menos de 200 CD4 iniciales y que en 35% tuvieron enfermedades definitorias al momento de diagnóstico.

El análisis estadístico engloba a cualquier paciente con HAND y aquellos sin HAND. La comparativa de las variables clínicas no mostró ninguna diferencia entre ambos grupos teniendo ambos grupos diferencias clínicas y demográficas similares, el análisis de las variables de laboratorio no mostró cambios relacionados a una mayor incidencia de HAND encontrando una tendencia a un menor nivel de hemoglobina basal en pacientes con HAND observación previamente analizada.<sup>64</sup> Una hemoglobina basal a deterioro cognitivo relacionado a VIH lo que se sugiere que podría relacionarse a que la producción de citocinas inflamatorias que pueden alterar la eritropoyesis<sup>64,65</sup>. Sugiere que existen

otras condiciones no identificadas que podrían relacionarse a HAND consideramos dentro de estas variables el tiempo de infección que si bien es una variable de difícil medición no fue tomada en cuenta en este estudio y podría tener relacionado basándonos en un mayor periodo de cambios pro-inflamatorios ocurridos en SNC<sup>20</sup>. Sin embargo se debe tener en cuenta que una limitación importante de este estudio es el pequeño número de sujetos de estudio. Esta característica del estudio obliga a tener en cuenta que se necesita una mayor población de estudio que pueda brindar un mayor poder estadístico que permita determinar asociaciones clínicas o de laboratorio con el desarrollo de HAND.

El estudio dentro de sus objetivos tiene la característica de describir la mortalidad relacionada con HAND, asociación previamente relacionada con menor supervivencia<sup>66</sup>. En el estudio se documentó mortalidad en 4 pacientes que se atendían en el Instituto (5.5%). La muerte de estos pacientes ocurrió entre 9 meses y dos años de la valoración inicial. Al analizar las características relacionadas con la mortalidad se encontró un nivel basal de CD4 menor. Esta asociación es ya conocida como un factor relacionado mortalidad. Se compararon las diferencias entre los grupos identificando como factores predisponentes para mortalidad una mayor edad y menor cuenta basal de CD4. En el análisis realizado no se identificó HAND como factor predisponente de mortalidad, la prueba MMSE y el puntaje de Neuropsi no se relacionaron directamente con mortalidad a destacar que los pacientes que murieron tienen un puntaje medio de IHDS menor de manera significativa. No se pudo documentar una mayor mortalidad en el grupo de HAND. Esta asociación puede estar en relación a dos determinantes. La baja mortalidad ocurrida en este grupo de pacientes y al número pequeño de pacientes incluidos en el estudio. Si bien existe la posibilidad de que hayan fallecido un mayor número de pacientes dentro del grupo de pacientes en los cuales se perdió seguimiento, se analizó de manera conjunta aquellos pacientes que murieron y aquellos que tuvieron pérdida de seguimiento, tomando el pérdida de seguimiento como un derivado de mortalidad entre los grupos no se identificó un mayor número de pacientes con HAND este grupo.

Actualmente se han cuestionado las implicaciones a la vida diaria que trae HAND a los pacientes que viven con VIH, estudios por lo que además de mortalidad se analizaron de manera individual y conjunta la pérdida de seguimiento, falla viral. No se comprobó la hipótesis establecida de la relación de HAND con el riesgo de progresión a falla virológica. Seis pacientes (8.45%) habían tenido historia documentada de falla virológica, de los cuales 3 pacientes en el momento del análisis tienen falla virológica. Fueron cuatro los pacientes que se consideraron como pérdida del seguimiento y en los que no se pudo demostrar significancia estadística. El análisis de falla virológica más pérdida del seguimiento como sustituto de falla terapéutica. Se analizó en conjunto sin poder encontrar relación entre HAND al inicio del tratamiento y el desarrollo de alguno de estos dos desenlaces. Trabajos previos han demostrado la relación de HAND con mala adherencia y falla viral, sin embargo de acuerdo a lo comentado en estos trabajos existen múltiples factores relacionados a la mala adherencia al tratamiento, entre ellos estado una menor edad al inicio de tratamiento y un menor nivel de educación factores en conjunto pudieron contribuir a la historia de falla viral de los pacientes<sup>67, 68</sup>

Estudios sugieren que el empleo en los pacientes que viven con VIH tiende a fluctuar con el curso del tiempo con relación a su estado funcional<sup>69</sup>. En Estados Unidos hasta el 40% de los pacientes con VIH se encuentran desempleados. La repercusión de HAND con la presencia de un empleo remunerado se analizo, preguntando directamente a los pacientes evaluados por segunda ocasión si cuentan con empleo en la fecha de evaluación y si contaban con empleo al momento de iniciar tratamiento. El número de personas que tienen fue mayor que en la segunda evaluación, sin alcanzar un valor estadísticamente significativo ( $P=0.085$ ), a destacar que dos de los cuatro pacientes que actualmente no tienen empleo remunerado tuvieron trastorno cognitivo que progreso a MND y dos de las mujeres incluidas en este grupo son amas de casa. Una muestra mayor pudo haber modificado el desenlace. Debe de considerarse que la mayor tendencia a desempleo durante la valoración inicial no se debe exclusivamente a HAND, de este grupo de pacientes 6 de los pacientes desempleados tenían enfermedades definitorias de SIDA (33%). De acuerdo a lo visto en otras patologías, los adultos con alguna discapacidad tienen 43% menos empleo que la población sana.<sup>70</sup>

El análisis individual de los dominios cognitivos mostro que existen dominios cognitivos afectados con mayor frecuencia que otros. Los encontrados en este estudio son el dominio de atención, lenguaje y funciones ejecutivas incluso se pudo determinar pruebas individuales dentro de los dominios que mostraron cambios significativos. Lo origina la posibilidad de desarrollar una prueba neurocognitiva específicamente dirigida a HAND que facilite el tiempo de realización. Debe destacarse que el análisis individual de las pruebas cognitivas valoradas por la prueba de Neuropsi, mostro una tendencia a la disminución progresiva del puntaje entre aquellos pacientes sin HAND y ANI, sin embargo en la valoración global de los dominios existe una mayor similitud entre los pacientes sin HAND con aquellos con ANI que aquellos con MND, lo que sugiere que el deterioro neurocognitivo dentro del espectro HAND podría no ser un espectro que involucra un deterioro constante y progresivo, si no parecen generarse eventos precipitantes o condiciones predisponentes que favorezcan una progresión mas acelerada y de comportamiento distinto en aquellos pacientes con MND.

En poco mas de un tercio de la población total se pudo realizar una reevaluación. Se analizó por separado los cambios en los dominios cognitivos en los pacientes a los cuales se les realizo una segunda valoración neuropsicológica. En cada una de ellas se documentaron los cambios ocurridos entre una valoración y otra. El tiempo medio de tratamiento antirretroviral fue de 6.16 años (SD:2.06). Se observó una tendencia en la mayoría de los dominios a presentar una mejor puntuación. Pero a pesar de reclutar un numero pequeño de pacientes en el seguimiento se pudo demostrar una mejoría la cual fue estadísticamente significativa entre los pacientes de la población que tuvieron una segunda valoración, estos pacientes tuvieron una mejoría significativa en el área de atención , memoria episódica,y lenguaje. La información de otros estudios es escasa La única publicación que analiza a largo plazo (media 63 meses) reporta una persistencia de cambios neuropsicológicos en 62.9% pacientes<sup>61</sup> , Si bien este hallazgo es significativo ya

que en nuestro estudio valoro a los pacientes en promedio 73 meses después del inicio de antiretrovirales con una persistencia de alteraciones neuropsicológicas en 15.6% del total de los pacientes, debe de tomarse con en primera instancia por que existe la posibilidad de que los pacientes valorados sean los pacientes con mejor adherencia al tratamiento y menor numero de comorbilidades que hayan favorecido su mantenimiento en el sistema de atención. Otra diferencia a tomarse encuentra es que la valoración realizada en otros países son con pruebas no valoradas en español que si bien evalúan los mismos dominios<sup>32</sup>. El tipo y el tiempo de evaluación es distinto Consideramos que el periodo de tiempo entre la primera y la segunda valoración transcurrieron después de un periodo lo suficientemente prolongado para evitar un sesgo relacionado con el aprendizaje de las pruebas evaluadas, si bien la primera y la segunda prueba no fueron hechos por la misma persona. La prueba de Neuropsi es una prueba estandarizada con instrucciones precisas y criterios claros de calificación que podrían disminuir el sesgo de realización entre observadores<sup>32</sup>

En un estudio de cohorte previo, relaciono el uso de efavirenz con factor independiente relacionado con mayor probabilidad de deterioro cognitivo en pacientes asintomáticos. Dicha asociación no fue encontrada en la población analizada, considerando que la muestra no tiene el poder suficiente para determinar esta diferencia.

## **Conclusiones**

Este estudio permite agregar información al estudio de HAND en México y América Latina, áreas del mundo donde la información disponible es escasa. En la población valorada que es un grupo de pacientes con inicio tardía de TARA la prevalencia de HAND es de 52%. Lo que establece a los pacientes aquí valorados con una alta prevalencia de HAND.

Dentro de las hipótesis de trabajo se había establecido que el diagnóstico de HAND seria un factor predisponente para desenlaces adversos, que fueron evaluados en este estudio fueron mortalidad, perdida de seguimiento, falla al tratamiento. El numero de eventos reportados durante este grupo de pacientes fue bajo. Y no se encontró relación entre HAND y el desarrollo de estos eventos.

La evolución realizo una evaluación especifica de cada dominio neurocognitivo realizado por la prueba de Neuropsi. Se encontró una mejoría en el puntaje global de los pacientes analizados, específicamente en el área de atención, memoria episódica y fluidez fonológica. En estas áreas los apacientes revalorados mostraron tener una mejoría importante en estos dominios cognitivos .

La información sobre la reversibilidad de HAND a largo plazo es escasa, contrario a lo evidenciado en este trabajo. Se requiere un número mayor de pacientes a evaluarse a

largo plazo para determinar si el beneficio de TARA para la reversibilidad de HAND se mantiene.

## Bibliografía

1. Sacktor N, Robertson K. Evolving Clinical Phenotypes in HIV-Associated Neurocognitive Disorders
2. Zayyad, Zaina, and Serena Spudich. "Neuropathogenesis of HIV: From Initial Neuroinvasion to HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND)." *Current HIV/AIDS Reports* (2015): 1-9.
3. Aldrich, Cassandra, and Joris Hemelaar. "Global HIV-1 diversity surveillance." *Trends in molecular medicine* 18.12 (2012): 691-694.
4. Chan P, Brew B. HIV associated Neurocognitive Disorders in the Modern Antiviral Treatment Era: Prevalence, Characteristics, Biomarkers, and Effects of Treatment. *Curr HIV/AIDS Rep* (2014) 11:317–324
5. Winston A, Duncombe C, Li PC, et al. Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1 infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2010;50:920–929.
6. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, et al. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis.* 2012;206(2):275–82. This study demonstrated the presence of viral particles in the CSF of patients acutely infected with HIV as early as eight days after estimated transmission.
7. Peluso MJ, Spudich S. Treatment of HIV in the CNS: Effects of Antiretroviral Therapy and the Promise of Non-Antiretroviral Therapeutics. *Curr HIV/AIDS Rep* (2014) 11:353–362f
8. Ho WZ, Cherukuri R, Douglas SD: The macrophage and HIV-1. *Immunol Ser* 1994, 60:569–587.
9. Resnick L, Berger JR, Shapshak P, Tourtellotte WW: Early penetration of the blood–brain-barrier by HIV. *Neurology* 1988, 38(1):9–14.
10. Overall IP, Luthert PJ, Lantos PL: Neuronal number and volume alterations in the neocortex of HIV infected individuals. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993, 56(5):481–486.
11. Bardi G, Sengupta R, Khan MZ, Patel JP, Meucci O: Human immunodeficiency virus gp120-induced apoptosis of human neuroblastoma cells in the absence of CXCR4 internalization. *J Neurovirol* 2006, 12(3):211–218

12. Kaul M, Lipton SA: Chemokines and activated macrophages in HIV gp120-induced neuronal apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, 96(14):8212–8216.
13. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex Clinical features. *Ann Neurol* 1986;19:517-524.
14. Nath A, Psooy K, Martin C, Knudsen B, Magnuson DS, Haughey N, Geiger JD: Identification of a human immunodeficiency virus type 1 Tat epitope that is neuroexcitatory and neurotoxic. *J Virol* 1996, 70(3):1475–1480.
15. Ye L, Huang Y, Zhao L, Li Y, Sun L, Zhou Y, Qian G, Zheng JC: IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  induce neurotoxicity through glutamate production: a potential role for neuronal glutaminase. *J Neurochem* 2013, 125(6):897–908.
16. Rho MB, Wesselingh S, Glass JD, McArthur JC, Choi S, Griffin J, Tyor WR: A potential role for interferon-alpha in the pathogenesis of HIV-associated dementia. *Brain Behav Immun* 1995, 9(4):366–377.
17. Cysuqye LA, Vaida F, Ketendre S. et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology* 2009;52:56
18. Quasney MW, Zhang Q, Sargent S, Mynatt M, Glass J, McArthur J: Increased frequency of the tumor necrosis factor-alpha-308 A allele in adults with human immunodeficiency virus dementia. *Ann Neurol* 2001, 50(2):157–162.
19. Gonzalez E, Rovin BH, Sen L, Cooke G, Dhanda R, Mummidi S, Kulkarni H, Bamshad MJ, Telles V, Anderson SA, Walter EA, Stephan KT, Deucher M, Mangano A, Bologna R, Ahuja SS, Dolan MJ, Ahuja SK: HIV-1 infection and AIDS dementia are influenced by a mutant MCP-1 allele linked to increased monocyte infiltration of tissues and MCP-1 levels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 99(21):13795–13800.
20. Hu S, Sheng WS, Lokensgard JR, Peterson PK: Morphine potentiates HIV-1 gp120-induced neuronal apoptosis. *J Infect Dis* 2005, 191(6):886–889. Bandaru VV, Patel N, Ewaleifoh O, Haughey NJ: A failure to normalize biochemical and metabolic insults during morphine withdrawal disrupts synaptic repair in mice transgenic for HIV-gp120. *J Neuroimmune Pharmacol* 2011, 6(4):640–649.
21. Heaton RK, Clifford DM, Franklin DR Jr. Et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010; 75: 2087
22. Ciccarelli N., Fabbiani M., Di Gianbenedetto S., Fanti I. et al. Efavirez associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. *Neurology*, 2011; 2011;76:1403–1409
23. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, et al. HIV-

- associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*. 2011;17(1):3–16
24. Weber E, Blackstone K, Woods SP. Cognitive neurorehabilitation of HIV-associated neurocognitive disorders: a qualitative review and call to action. *Neuropsychol Rev*. 2013;23(1):81–98.
  25. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, et al. HIV- associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010;75:2087–2096
  26. Clifford, David B., and Beau M. Ances. "HIV-associated neurocognitive disorder." *The Lancet Infectious Diseases* 13.11 (2013): 976-986.
  27. Mc Arthur JC. Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine (Baltimore)*1987; 66: 407-37.
  28. Janssen, Robert S., et al. "Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection." *Neurology* (1991).
  29. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980:107.
  30. Brew BJ. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 2004;18 suppl 1:S75–S78.
  31. Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., ... & Wojna, V. E. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69(18), 1789-1799.
  32. Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., & Rosselli, M. (1999). NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of the international Neuropsychological Society*, 5(05), 413-433.
  33. Sacktor, N., & Robertson, K. (2014). Evolving clinical phenotypes in HIV-associated neurocognitive disorders. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 9(6), 517-520.
  34. Grant, I., Franklin, D. R., Deutsch, R., Woods, S. P., Vaida, F., Ellis, R. J., ... & Heaton, R. K.

- (2014). Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*, 82(23), 2055-2062
35. Peluso MJ, Meyerhoff DJ, Price RW, et al. Cerebrospinal fluid and neuro- & imaging biomarker abnormalities suggest early neurological injury in a subset of individuals during primary HIV infection. *J Infect Dis* 2013; 207:1703– 1712.
  36. Peluso MJ, Spudich S. Treatment of HIV in the CNS: Effects of Antiretroviral Therapy and the Promise of Non-Antiretroviral Therapeutics. *Curr HIV/AIDS Rep* (2014) 11:353–362
  37. Morgan EE, Woods SP, Scott JC, Childers M, Beck JM, Ellis RJ, et al. Predictive validity of demographically adjusted normative standards for the HIV Dementia Scale. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008;30:83–90.
  38. The Mind Exchange Working Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(7):1004-17
  39. Zipursky, A. R., Gogolishvili, D., Rueda, S., Brunetta, J., Carvalhal, A., McCombe, J. A., ... & Rourke, S. B. (2013). Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *AIDS (London, England)*, 27(15), 2385.
  40. Rubin, L. H., Cook, J. A., Weber, K. M., Cohen, M. H., Martin, E., Valcour, V., ... & Maki, P. M. (2015). The association of perceived stress and verbal memory is greater in HIV-infected versus HIV-uninfected women. *Journal of neurovirology*, 1-11.
  41. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*. 2011;17(1):3–16
  42. Jessen Krut, J., Mellberg, T., Price, R. W., Hagberg, L., Fuchs, D., Rosengren, L., ... & Gisslén, M. (2014). Biomarker evidence of axonal injury in neuroasymptomatic HIV-1 patients. *PloS one*, 9(2), e88591.
  43. Bangsberg DR, Moss AR, Deeks SG. Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV

- antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(5):696–9.
44. Chang L, Feger U, Ernst TM. Bioimaging. In: Gendelman HE, Grant I, Everall IP, Fox HS, Gelbard HA, Lipton SA, Swindells S, editors. *The Neurology of AIDS.* Oxford University Press; 2012. p. 763–797.
  45. Alirezai M, Kiosses WB, Flynn CT, Brady NR, Fox HS. Disruption of neuronal autophagy by infected microglia results in neurodegeneration. *PLoS One.* 2008;3(8):e2906.
  46. Chan P, Brew B. HIVAssociated Neurocognitive Disorders in the Modern Antiviral Treatment Era: Prevalence, Characteristics, Biomarkers, and Effects of Treatment. *Curr HIV/AIDS Rep* (2014) 11:317–324
  47. Filippi CG, Ulug AM, Ryan E, Ferrando SJ, van Gorp W. Diffusion tensor imaging of patients with HIV and normal-appearing white matter on MR images of the brain. *Am J Neuroradiol.* 2001;22: 277–83
  48. Wu Y, Storey P, Cohen BA, Epstein LG, Edelman RR, Ragin AB. Diffusion alterations in corpus callosum of patients with HIV. *Am J Neuroradiol.* 2006;27:656–60
  49. Rao, V. R., Ruiz, A. P., & Prasad, V. R. (2014). Viral and cellular factors underlying neuropathogenesis in HIV associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Res Ther*, 11, 13.
  50. Olalkan U, Jubril A. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014;9 Art. No. CD006496 .
  51. Albert, Steven M., and Eileen M. Martin. "HIV and the neuropsychology of everyday life." *Neurology* 82.23 (2014): 2046-2047.
  52. Poquette AJ, Moore D, Gouaux B, Mogan EEm Grant Im Woods SP, HNRP Group (2013) Prospective memory an antiretrovral medication non.adherence in HIV: an analysis of ongoing task delay using the memory for intentions screening test. *J Int Neuropsychol Soc* 19 (2): 155-161.
  53. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SI, Leblanc S, Corkran SH, Duarte NAm Clifford DM, Woods SP, Collier AC, Marra CM, Morgello S, Mindt MR, Yaylor MJ, Marcotte TD, Atkinson JH, Wolfson T, Helman BB, McArthur JC, Simpson DM, Abramson I, Gamst A, Fennema. Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I (2011) HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antirertroviral therapy; differences in rates, nature and predictors. *J. Neurovirol* 17(1): 3-16 .
  54. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, Robertson K, McArthur JC, Ronald A, Katabira E. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS.* 2005 Sep 2;19(13):1367-74.

55. Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., & Rosselli, M. (1999). NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of the international Neuropsychological Society*, 5(05), 413-433.
56. T.N. Tombaugh, I. McDowell, B. Kristjansson, A. Hubley. Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Modified MMSE (3MS): A psychometric comparison and normative data. *Psychological Assessment*, 8 (1996), pp. 4–59.
57. Saunders JB Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption—II. *Addiction*. 1993 Jun;88(6):791-804.
58. DEFINITIONS, WHO CASE. "HIV/AIDS Programme." (2007)
59. Clifford, David B., and Beau M. Ances. "HIV-associated neurocognitive disorder." *The Lancet Infectious Diseases* 13.11 (2013): 976-986.
60. Morgan EE, Woods SP, Scott JC, Childers M, Beck JM, Ellis RJ, et al. Predictive validity of demographically adjusted normative standards for the HIV Dementia Scale. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008;30:83–90.
61. Tozzi, V., Balestra, P., Bellagamba, R., Corpolongo, A., Salvatori, M. F., Visco-Comandini, U., ... & Narciso, P. (2007). Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 45(2), 174-182.
62. Crum-Cianflone, N. F., Moore, D. J., Letendre, S., Roediger, M. P., Eberly, L., Weintrob, A., ... & Hale, B. R. (2013). Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. *Neurology*, 80(4), 371-379.
63. Wang, Z., Zheng, Y., Liu, L., Shen, Y., Zhang, R., Wang, J., & Lu, H. (2013). High prevalence of HIV-associated neurocognitive disorder in HIV-infected patients with a baseline CD4 count  $\leq$  350 cells/ $\mu$ L in Shanghai, China. *Bioscience trends*, 7(6), 284-289.
64. Ragin, A. B., D'Souza, G., Reynolds, S., Miller, E., Sacktor, N., Selnes, O. A., ... & Becker, J. T. (2011). Platelet decline as a predictor of brain injury in HIV infection. *Journal of neurovirology*, 17(5), 487-495.
65. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Knerlich F, von Ahnen N, Jacob S, Sperling S, Woldt H, Vehmeyer K, Nave KA, Siren AL. A hematopoietic growth factor, thrombopoietin, has a proapoptotic role in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102:862–7.
66. Vivithanaporn, P., Heo, G., Gamble, J., Krentz, H. B., Hoke, A., Gill, M. J., & Power, C. (2010). Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival A population-based study. *Neurology*, 75(13), 1150-1158.

67. Barclay, T. R., Hinkin, C. H., Castellon, S. A., Mason, K. I., Reinhard, M. J., Marion, S. D., ... & Durvasula, R. S. (2007). Age-associated predictors of medication adherence in HIV-positive adults: health beliefs, self-efficacy, and neurocognitive status. *Health Psychology, 26*(1), 40.
68. Hinkin, C. H., Castellon, S. A., Durvasula, R. S., Hardy, D. J., Lam, M. N., Mason, K. I., ... & Stefaniak, M. (2002). Medication adherence among HIV+ adults Effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology, 59*(12), 1944-1950.
69. Blalock, A. C., McDaniel, J. S., & Farber, E. W. (2002). Effect of employment on quality of life and psychological functioning in patients with HIV/AIDS. *Psychosomatics, 43*(5), 400-404.
70. Gorman, A. A., Foley, J. M., Ettenhofer, M. L., Hinkin, C. H., & van Gorp, W. G. (2009). Functional consequences of HIV-associated neuropsychological impairment. *Neuropsychology review, 19*(2), 186-203.