



ORIGINAL

Deterioro cognitivo y tratamiento antirretroviral en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana en una población peruana

E.A. Guevara-Silva

Departamento de Medicina. Hospital Regional de Huacho, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Recibido el 25 de enero de 2013; aceptado el 2 de junio de 2013

Accesible en línea el 20 de agosto de 2013

PALABRAS CLAVE

Deterioro cognitivo;
Perfil cognitivo;
Terapia
antirretroviral de
gran actividad;
Test
neuropsicológico;
Virus de la
inmunodeficiencia
humana

KEYWORDS

Cognitive
impairment;
Cognitive profile;

Resumen

Introducción: La presencia de deterioro cognitivo asociado al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se presenta desde estadios tempranos de la infección. Las principales funciones comprometidas son la memoria a corto plazo, la velocidad psicomotriz, la atención y la función ejecutiva. Existe controversia sobre la disminución de esta complicación con la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). El presente trabajo tiene como objetivo determinar la asociación entre la alteración cognitiva y la terapia antirretroviral en pacientes con VIH del Hospital Regional de Huacho.

Métodos: Estudio prospectivo de pacientes con VIH y con criterios para ingresar a TARGA. A 21 pacientes VIH +, enrolados desde abril hasta julio del 2011, se les administró una batería neuropsicológica estandarizada antes y 4 meses después del inicio de la TARGA. Las funciones cognitivas evaluadas fueron la velocidad psicomotriz, la función ejecutiva, la memoria a corto plazo (visual y verbal), la atención y las habilidades visuoespaciales.

Resultados: Diecinueve pacientes terminaron el estudio (14 varones y 5 mujeres). En la evaluación pre-TARGA se encontró que la mayoría de los pacientes obtenían puntuaciones menores a los promedios en las pruebas de función ejecutiva y velocidad psicomotriz. Luego de 4 meses de iniciar TARGA, la velocidad psicomotriz y la memoria inmediata visual mejoraron significativamente.

Conclusiones: El compromiso cognitivo en algún grado puede presentarse desde las fases tempranas y asintomáticas de la infección por el VIH. El beneficio del tratamiento antirretroviral sobre el rendimiento cognitivo se puede observar aun con pocas semanas de seguimiento.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cognitive impairment and antiretroviral treatment in a Peruvian population of patients with human immunodeficiency virus

Abstract

Background: HIV-associated cognitive impairment occurs even in the early stages of infection. Short-term memory, psychomotor speed, attention, and executive functioning are the main

Correo electrónico: erikguevara@hotmail.com

Highly active antiretroviral therapy;
Neuropsychological test;
Human immunodeficiency virus

capacities affected. Controversy exists regarding whether highly active antiretroviral therapy (HAART) is helpful in combating this process. The objective of the present study is to determine the association between cognitive impairment and HAART in HIV-infected patients from Hospital Regional de Huacho.

Methods: Prospective study of HIV patients meeting criteria to start HAART. Twenty-one HIV-positive patients were recruited between April and July 2011. Researchers administered a standardised neuropsychological test battery before and 4 weeks after onset of HAART. Psychomotor speed, executive function, short term memory (visual and verbal), attention, and visuospatial performance were evaluated.

Results: Nineteen patients completed the study (14 males and 5 females). In the pre-HAART evaluation, most patients scored below average on the executive function and psychomotor speed subtests. Psychomotor speed and immediate visual memory improved significantly after four months of treatment with HAART.

Conclusions: Some degree of cognitive decline may present even in the early and asymptomatic stages of HIV infection. The benefits of antiretroviral treatment for cognitive performance can be detected after only a few weeks of follow-up.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El deterioro cognitivo es una complicación neurológica bien descrita en los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) que puede llegar a la demencia, la cual es de tipo subcortical y de causa multifactorial¹⁻⁴. Esta complicación también puede presentarse en estadios tempranos de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{5,6}. Los trastornos cognitivos se caracterizan principalmente por el deterioro de memoria, atención, función ejecutiva, lentitud psicomotriz y compromiso de las habilidades visoespaciales^{4,7}. Existen una diversidad de herramientas para evaluar estas alteraciones, entre ellas tenemos al Test del trazo (*Trail Making Test*), Span de dígitos, Test de aprendizaje verbal auditivo de Rey, Test de fluidez de categorías y letras, indicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las diferentes áreas geográficas y contextos socioculturales⁸.

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) mejora la función cognitiva debido a su capacidad para alcanzar altas concentraciones a nivel del tejido nervioso y por su efectividad contra la infección del VIH a nivel de linfocitos, macrófagos y microglía^{4,9-12}. Sin embargo, algunos artículos demuestran que, a pesar de la TARGA, existe un deterioro cognitivo a medida que los pacientes viven más tiempo¹³ debido a otros factores, como baja penetrancia de los fármacos, inflamación sostenida, depósito de amiloide y la presencia de otras comorbilidades¹⁴. Sin embargo, en otras publicaciones se menciona que la función cognitiva puede mejorar cuando los pacientes discontinúan el tratamiento¹⁵.

La diversidad de resultados aparentemente contradictorios en publicaciones fuera de nuestro ámbito y la escasez de los mismos en nuestro medio motivaron el desarrollo de esta investigación, que tiene como objetivo determinar la asociación entre la terapia antirretroviral y la función cognitiva en pacientes con VIH en una población peruana.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Analítico, prospectivo.

Sujetos

Se reclutó a 21 pacientes mayores de 18 años VIH + que acudían al Servicio de Infectología del Hospital Regional de Huacho, Lima, entre los meses de abril y julio del 2011. Fueron seleccionados aquellos que por primera vez iban a recibir TARGA, que tuvieran al menos 4 años de estudios escolares y sin antecedentes de infecciones oportunistas del sistema nervioso, consumo de drogas o alcohol en los últimos 6 meses, así como otras causas de alteración cognitiva o de consciencia. Se excluyó a pacientes que no contaban con carga viral (CV) o recuento linfocitario de CD4 antes de iniciar TARGA. La eficacia de la TARGA se determinó sobre la base de los valores de CV y CD4. Dos pacientes discontinuaron el tratamiento durante la investigación, por lo tanto, el análisis de este estudio se realizó solo con 19 pacientes.

Medidas neuropsicológicas

Todos los sujetos se sometieron a un examen clínico neurológico exhaustivo por parte del investigador, posteriormente pasaron a una evaluación neuropsicológica por un psicóloga con experiencia en evaluación de pacientes con VIH, las pruebas que se utilizaron fueron el Test del Trazo A y B, que consiste en unir con un lápiz letras y números graficados en una hoja en el menor tiempo posible, el cual varía entre 22 y 57 s para el test A y entre 48 y 145 s para el test B, según la edad y el nivel de escolarización; la prueba de Codificación de Símbolos y Dígitos para evaluar la memoria inmediata visual consiste en llenar la mayor cantidad de casilleros dibujados sobre un papel durante un tiempo de 120 s con números del 1 al 9, cada casillero llenado con el número correcto merece un punto, la puntuación máxima es de 133;

el Test de Aprendizaje Audioverbal de Rey consiste en recordar una lista de 15 palabras luego de unos minutos para evaluar la memoria verbal diferida, la puntuación máxima es de 15; el Test de Retención de Dígitos se utilizó para medir el grado de atención mediante la capacidad del paciente para retener una secuencia de dígitos y repetirla en orden directo y luego en orden inverso, la puntuación máxima es de 30, y finalmente, el test del Dibujo de una figura compleja, donde se pide al paciente que copie una figura geométrica lo más semejante posible y se califica sobre la base de criterios pre-establecidos, la puntuación máxima es de 15. Estas pruebas fueron aplicadas nuevamente cuando los pacientes completaban 4 meses de tratamiento antirretroviral. Los resultados obtenidos fueron ajustados según edad y nivel de escolarización sobre la base de valores estandarizados¹⁶⁻¹⁹ para poder determinar el éxito o el fracaso en cada una de las pruebas. También se evaluó el estado de ánimo mediante la escala de depresión de Beck.

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron resumidas usando frecuencias absolutas y relativas, y las variables cuantitativas, mediante el uso de medidas de tendencia central (media y mediana), así como de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico). La variable dependiente (función cognitiva) fue medida como una variable de tipo discreta (expresada por la puntuación obtenida en cada una de las 6 pruebas). Para la comparación de cada una de las 6 variables entre los momentos pre y post-TARGA se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Para efectos del contraste de hipótesis, se consideró como criterio un valor de $p < 0,05$. Los análisis fueron ejecutados utilizando el paquete estadístico SPSS para Windows versión 17.0.

Criterios éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por los comités de ética y de investigación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) y del Hospital de Huacho. Los pacientes y representantes legales dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

Resultados

Diecinueve pacientes, 14 (73,7%) varones y 5 (26,3%), mujeres completaron el estudio, con edad media \pm desviación estándar de $33,5 \pm 7,1$ años. El tiempo de enfermedad definido como el tiempo desde el diagnóstico de la infección por el VIH varió entre 1 a 240 meses, con una media de $37,8 \pm 61,6$. El promedio de años de estudio fue de $10,4 \pm 3,8$.

Diecisiete pacientes (89,5%) recibieron esquema con zidovudina/lamivudina/efavirenz (AZT-3TC-EFV) y solo 2 (10,5%) pacientes recibieron la combinación zidovudina/lamivudina/lopinavir-ritonavir (AZT-3TC-LPV/rit). El promedio de CD4 antes de iniciar TARGA fue de $142 \pm 120,2$, y de carga viral fue de $4,9 \pm 1,2$ log. El promedio de CD4 luego de 4 meses de TARGA fue de $283 \pm 186,3$ y el promedio de carga viral fue de $2 \pm 1,2$ log.

Las puntuaciones alcanzadas en las pruebas neuropsicológicas se resumen en la [tabla 1](#). En las pruebas de función ejecutiva y velocidad psicomotriz, las puntuaciones más altas indican menor rendimiento cognitivo. Se definió como «fracaso» de una prueba cuando las puntuaciones se encontraban por encima (para el caso del Test del Trazo A y B) o por debajo (para el resto de las pruebas) de los valores estandarizados según la edad y el grado de instrucción; de esta manera, encontramos que en la primera evaluación la mayoría de los pacientes fracasaron en las pruebas que evalúan función ejecutiva y velocidad psicomotriz, mientras que en la evaluación final la función ejecutiva siguió siendo la más comprometida ([tabla 2](#)). Cuando se realizaron las comparaciones por cada función cognitiva evaluada antes y 4 meses después de la TARGA, se encontró que la velocidad psicomotriz y la memoria inmediata visual mejoraron significativamente ($p < 0,05$). La función ejecutiva, la memoria verbal diferida y la atención mostraron una tendencia no significativa hacia la mejoría. Finalmente, en la prueba para evaluar habilidad visuoespacial no se encontraron diferencias, pues los promedios alcanzados antes (11,9) y después (11,8) de iniciar el tratamiento antirretroviral no variaron significativamente; por otro lado, 18 de los 19 pacientes (94,7) realizaron la prueba correctamente.

Tres (15,7%) pacientes mostraron depresión moderada y 7 (36,8%) depresión leve según la evaluación con la escala de Beck. Los promedios de las puntuaciones de cada prueba y la diferencia de las mismas entre los 2 momentos del estudio no variaron significativamente cuando se ensayó

Tabla 1 Puntuaciones alcanzadas en la evaluación neuropsicológica antes y después de iniciar TARGA

Función cognitiva	Pre-TARGA			Post-TARGA		
	Media \pm DE	Mediana	IQR	Media \pm DE	Mediana	IQR
Función ejecutiva	75,8 \pm 26,4	75	39	63,4 \pm 16,3	59	21
Velocidad psicomotriz	157,2 \pm 76,5	137	142	92,7 \pm 29,6	82	45
Memoria visual inmediata	66,1 \pm 12,3	70	22	87,4 \pm 17,0	93	24
Memoria verbal diferida	13,2 \pm 1,8	14	3	14,1 \pm 1,2	15	1
Atención	13,1 \pm 2,4	14	4	14,1 \pm 2,7	14	4
Habilidad visuoespacial	11,9 \pm 0,2	12	0	11,8 \pm 0,4	12	0

DE: desviación estándar; IQR: rango intercuartílico.

Tabla 2 Frecuencia de pacientes que fracasaron en las pruebas neuropsicológicas

Función cognitiva	Herramienta	Pre-TARGA, n.º (%)	Post-TARGA, n.º (%)
1. <i>Función ejecutiva</i>	Test del Trazo A	13 (68,4)	15 (78,9)
2. <i>Velocidad psicomotriz</i>	Test del Trazo B	14 (73,6)	5 (26,3)
3. <i>Memoria</i>			
Visual	Codificación de símbolos y dígitos	7 (36,8)	0 (0%)
Verbal	Test audioverbal de Rey	1 (5,2)	0 (0%)
4. <i>Atención</i>	Retención de dígitos	9 (47,3)	7 (36,8%)
5. <i>Habilidad visuoespacial</i>	Dibujo de figura	1 (1,2)	0 (0%)

el análisis excluyendo a los 3 pacientes que presentaron depresión moderada.

Discusión

Luego de 4 meses de haber recibido TARGA se consiguió una mejoría significativa en relación con la memoria visual inmediata y la velocidad psicomotriz. Similares resultados han sido reportados en diferentes estudios; en Estados Unidos se evaluó a 25 pacientes antes y 8 semanas luego de recibir TARGA, encontrándose una mejoría en la función ejecutiva, la memoria visual inmediata y la velocidad psicomotora¹¹; también en 48 pacientes seguidos en 6 meses luego de TARGA²⁰; en una población sudafricana de 23 pacientes con VIH seguidos durante 6 meses²¹ y en 101 pacientes seguidos durante 5 años en Australia²². La velocidad psicomotriz mejoró luego de recibir TARGA o monoterapia con fármacos con buena penetrancia el sistema nervioso central en una cohorte de 58 pacientes evaluados por investigadores de la universidad de Johns Hopkins¹⁰. Paradójicamente, otros autores han encontrado que la función cognitiva (función ejecutiva, velocidad psicomotora y memoria visual inmediata) puede mejorar cuando los pacientes discontinúan el tratamiento; esto se explicaría por la neurotoxicidad de algunos antirretrovirales¹⁵.

Muchos de los estudios realizan el análisis sobre la base de la puntuación total alcanzada por cada paciente, de tal manera que al hablar de una mejoría del deterioro cognitivo no sabríamos si mejoraron todos sus componentes o si el impacto ocurrió solo en alguno de ellos. Una aportación valiosa de esta investigación es el análisis desagregado de la variable «función cognitiva» en varias dimensiones para entender mejor cómo se comporta cada una de estas a lo largo del tiempo. De esta manera, observamos que la función ejecutiva, la atención y la memoria verbal no mostraron mejoría significativa, quizá por el poco tiempo de seguimiento; por otro lado, la prueba de dibujo de una figura semicompleja no fue sensible para detectar alteraciones de las habilidades visuoespaciales, por lo que debería reemplazarse por pruebas con mayor grado de dificultad en posteriores estudios para poder evitar lo que se conoce en estadística como «ceiling effect».

Las alteraciones cognitivas debidas a la infección por el VIH han sido reconocidas cada vez con mayor frecuencia desde que aparecieron las primeras descripciones del sida en 1981; estas manifestaciones pueden iniciarse incluso

como un deterioro cognitivo leve en las fases tempranas y en personas por lo demás asintomáticas cuando se utilizan evaluaciones neuropsicológicas apropiadas^{3,6}. Sin embargo, no todos los estudios muestran los mismos resultados. Selnes et al. siguieron, por un año y medio, a una cohorte de 238 pacientes y controles; sus resultados no demostraron un deterioro cognitivo gradual en las fases asintomáticas de la infección por el VIH²³, lo mismo que otros 2 estudios en 328 y 165 pacientes realizados en Italia^{24,25}. Esta disparidad de resultados podría deberse a otros factores distintos del VIH, como el consumo de drogas²⁶ o el estado de ánimo²⁷ como factores de riesgo, el grado de instrucción y la reserva cognitiva como factores protectores²⁸ y factores genéticos²⁹. Esta investigación se basó en el seguimiento de 19 pacientes que se encontraban próximos a iniciar TARGA y que no manifestaban algún síntoma neurológico; a todos ellos se les aplicó una batería de pruebas cognitivas antes de iniciar el tratamiento y se encontró que la mayoría ya mostraba un déficit en las pruebas de función ejecutiva, velocidad psicomotriz, memoria inmediata y atención. El deterioro cognitivo en estadios tempranos de la infección también ha sido reportado ampliamente por diversos investigadores^{3,5,24} utilizando pruebas como el Test del Trazo A y B y algunos subtest tomados de la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) y del NEUROPSI; es decir, con las mismas herramientas validadas en poblaciones de habla castellana en Sudamérica y México^{18,19} que se utilizaron en este trabajo. En consecuencia, todo paciente con diagnóstico de infección por VIH debería tener una evaluación neuropsicológica basal y ser reevaluado en forma periódica para detectar si desarrolla deterioro cognitivo, poder encontrar los posibles factores coadyuvantes y, de esta manera, desarrollar estrategias de prevención de esta complicación neurológica.

Varios artículos han descrito el impacto del uso de antirretrovirales; esto cobró mayor importancia desde que en 1996 apareciera la TARGA, señalando que la combinación de 3 fármacos permiten reducir la mortalidad, la morbilidad y la aparición de infecciones oportunistas, y de esta manera mejorar la calidad de vida cuando el paciente logra adherirse al tratamiento³⁰⁻³². Además de estos beneficios, posteriormente se fue descubriendo que la TARGA también tiene un impacto sobre el compromiso neurológico, a pesar que algunos estudios mostraron que el complejo demencia-sida no mostraba una disminución debido a la pobre penetrancia de los fármacos en el sistema nervioso central¹³. Por otro lado, un estudio recientemente publicado por Winston et al. demostró el beneficio de diferentes combinaciones de antirretrovirales sobre el compromiso cognitivo

en 28 pacientes neurológicamente asintomáticos seguidos por 48 semanas³³. El deterioro cognitivo, en pacientes que reciben TARGA, no solo afecta a la calidad de vida y empeora el pronóstico de estos pacientes, sino que, como se ha demostrado, conlleva una pobre adherencia a este tratamiento, empeorando aún más la situación del paciente⁴.

La elevada incidencia y prevalencia del VIH en América Latina, y particularmente en el Perú, donde tenemos 22.549 casos de sida y 32.932 casos de infección por VIH, con una incidencia de 2,65 por 100.000 habitantes³⁴, obliga a los neurólogos a conocer y desarrollar temas como el que se plantea en esta investigación; sin embargo, pocos trabajos se han publicado en relación con el compromiso cognitivo en poblaciones peruanas³⁵. En la ciudad de Huacho existe una importante población de pacientes con VIH, pero en ninguno de ellos se han realizado investigaciones en relación con este problema.

En esta investigación se pueden encontrar algunas limitaciones, principalmente el tamaño pequeño de la muestra; además, no se realizó un seguimiento de la carga viral en el líquido cefalorraquídeo, el cual es un importante determinante del compromiso neurológico² ya que los pacientes con CD4 menor a 200 tienen peores resultados en los test psicométricos²⁴, aunque algunos estudios encontraron que la carga viral y el recuento de linfocitos CD4 no están asociados con los cambios cognitivos²². El tiempo de seguimiento fue corto pero suficiente para detectar cambios significativos; sin embargo, un estudio más prolongado podría ayudarnos a entender mejor el comportamiento de cada función cognitiva. La mejora del rendimiento cognitivo puede atribuirse a otros factores, por lo que un grupo control de pacientes que reciban placebo podrían reforzar nuestros hallazgos siempre que no se hubiera encontrado el mismo beneficio en este grupo. Sin embargo, esto no fue posible por razones médicas y éticas, ya que no se puede postergar la TARGA en los pacientes que lo necesitan. Además, el rendimiento cognitivo tiende a declinar a través del tiempo en pacientes con VIH^{3,5}, aun en pacientes con inmunodepresión menos avanzada¹⁴, siendo esto un argumento a favor de que el beneficio cognitivo encontrado es secundario al inicio de los antirretrovirales. En este tipo de investigaciones es difícil descartar el potencial beneficio por efecto de la práctica cuando a un paciente se le aplica el mismo test en una segunda evaluación y muestra mayor eficiencia en resolver la prueba. En este estudio no se puede comparar el efecto entre diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales sobre la función cognitiva debido a que la mayoría recibió el esquema estándar de nuestro país (AZT-3TC-EFV) y solo 2 recibieron inhibidores de la proteasa. En relación con este punto, la literatura menciona que la zidovudina y los inhibidores de la proteasa han mostrado una mejora del rendimiento en las pruebas cognitivas en comparación con otros fármacos¹¹.

La mayor parte de la información sobre el VIH y el compromiso cognitivo se obtiene de estudios fuera de nuestro ámbito; sin embargo, la diversidad cultural y la diferencia de idiomas hacen difícil poder extrapolar estos resultados. Por lo tanto, es necesario diseñar estudios en nuestras poblaciones con herramientas de evaluación cognitiva validadas en español. Considerando que el idioma español es la primera lengua en casi el 10% de la población mundial, un grupo de investigadores validaron el NEUROPSI en una

población mexicana¹⁹ y otro grupo de investigadores crearon el HUMANS para pacientes con VIH de habla española³⁶.

Conclusiones

El tratamiento antirretroviral puede, en pocas semanas, conseguir una mejora de la disfunción cognitiva previamente hallada. Al evaluar la función cognitiva en forma desagregada se puede apreciar que la memoria visual inmediata y la velocidad psicomotriz mejoran significativamente, mientras que las otras dimensiones solo mostraron una tendencia no significativa hacia la mejoría. El rendimiento cognitivo en nuestra población estudiada está disminuido desde los estadios tempranos de la infección por el VIH, incluso cuando los pacientes no manifiestan síntomas neurológicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Dr. Miguel Angel Estela, infectólogo del Hospital Regional de Huacho.

Lic. Nila Pajuelo, psicóloga del Hospital Regional de Huacho.

Dr. Eddy Segura, epidemiólogo, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Bibliografía

1. Tross S, Price RW, Navia B, Thaler HT, Gold J, Hirsch DA, et al. Neuropsychological characterization of the AIDS dementia complex: A preliminary report. *AIDS*. 2008;2:81–8.
2. McArthur JC, McClernon DR, Cronin MF, Nance-Sproson TE, Saah AJ, St Clair M, et al. Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Ann Neurol*. 1997;42:689–98.
3. Stern Y, Liu X, Marder K, Todak G, Sano M, Ehrhardt A, et al. Neuropsychological changes in a prospectively followed cohort of homosexual and bisexual men with and without HIV infection. *Neurology*. 1987;45:467–72.
4. Hinkin C, Castellon S, Durvasula R, Hardy D, Lam M, Mason K, et al. Medication adherence among HIV+ adults: Effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology*. 2002;59:1944–50.
5. Grant I, Atkinson JH, Hesselink JR, Kennedy CJ, Richman DD, Spector SA, et al. Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. *Ann Int Med*. 1987;107:828–36.
6. Poutiainen E, Livanainen M, Elovaaara I, Valle S-L, Landevirta J. Cognitive changes as early signs of HIV infection. *Acta Neurol Scand*. 1988;78:49–52.
7. Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta E, Goodkin K, Tashima K, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV infected individuals. *Ann Int Med*. 2005;143:714–21.

8. Maj M, Janssen R, Satz P, Zaudig M, Starace F, Boor D, et al. The world health Organization's cross-cultural study on neuropsychiatric aspects of infection with the human immunodeficiency virus 1 (HIV-1). Preparation and pilot phase. *Br J Psychiatry*. 1991;159:351–6.
9. Brew B. AIDS Dementia Complex. En: Brew B, editor. *HIV Neurology*. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2001. p. 53–85.
10. Sacktor N, Tarwater P, Skolasky R, McArthur JC, Selnes OA, Beckeret J, et al. CSF antiretroviral drug penetrance and the treatment of HIV-associated psychomotor slowing. *Neurology*. 2001;57:542–4.
11. Marra CM, Lockhart D, Zunt JR, Perrin M, Coombs RW, Collier AC. Changes in CSF and plasma HIV-1 RNA and cognition after starting potent antiretroviral therapy. *Neurology*. 2003;60:1388–90.
12. Antinori A, Arendt G, Becker J, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69:1789–99.
13. Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor J, Cooper DA, Brew BJ. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13:1249–53.
14. Tan IL, McArthur JC. HIV-associated neurological disorders: A guide to pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2012;26:123–34.
15. Robertson KR, Su Z, Margolis DM, Krambrink A, Havlir DV, Evans S, et al. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology*. 2010;74:1260–6.
16. González-Hernández J. Bateria neuropsicológica «memoriza» [consultado 15 Nov 2010]. Pontificia Universidad Católica de Chile, Departamento de Neurología. Disponible en: <http://www.memoriza.com>
17. Tombaugh T. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19:203–14.
18. Marta H. La Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS): Manual. Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Psicología; 1982.
19. Ostrosky-Solis F, Ardila A, Rosselli M. NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *J Int Neuropsychol Soc*. 1999;5:413–33.
20. Robertson KR, Robertson WT, Ford S, Watson D, Fiscus S, Harp A, et al. Highly active antiretroviral therapy improves neurocognitive functioning. *JAIDS*. 2004;36:562–6.
21. Sacktor N, Nakasujja N, Skolasky R, Robertson K, Wong M, Musisi S, et al. Antiretroviral therapy improves cognitive impairment in HIV+ individuals in sub-Saharan Africa. *Neurology*. 2006;67:311–4.
22. Cysique L, Maruff P, Brew B. Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. *Neurology*. 2006;66:1447–50.
23. Selnes O, Miller E, McArthur J. HIV-1 infection: No evidence of cognitive decline during the asymptomatic stages. *Neurology*. 1990;40:204–8.
24. Grassi M, Perin C, Borella M, Mangoni A. Assessment of cognitive function in asymptomatic HIV-positive subjects. *Eu Neurol*. 1999;42:225–9.
25. Giancola M, Lorenzini P, Balestra P, Larussa D, Baldini F, Corpolongo A, et al. Neuroactive antiretroviral drugs do not influence neurocognitive performance in less advanced HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. *JAIDS*. 2006;41:332–7.
26. Reed RJ, Grant I. The longterm neurobehavioral consequences of substance abuse: Conceptual and methodological challenges for future research. *NIDA Res Monogr*. 1990;101:10–56.
27. Bornstein RA, Pace P, Rosenberger P, Nasrallah HA, Para MF, Whitacre CC, et al. Depression and neuropsychological performance in asymptomatic HIV infection. *Am J Psychiatry*. 1993;151:151–64.
28. Pereda M, Ayuso-Mateos JL, Gómez del Barrio A, Echevarría S, Farinas MC, GarcíaPalomo D, et al. Factors associated with neuropsychological performance in HIV seropositive subjects without AIDS. *Psychol Med*. 2000;30:205–17.
29. Gonzalez E, Rovin BH, Sen L, Cooke G, Dhanda R, Mummidi S, et al. 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 USA*. 2002;99:13795–800.
30. Palella F, Delaney K, Moorman A, Oveless M, Fuhrer J, Satten G, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998;338:853–60.
31. Torres RA, Barr M. Impact of combination therapy for HIV infection on inpatient census. *NEJM*. 1997;336:1531–2.
32. Hogg RS, O'Shaughnessy MV, Gataric N, Yip B, Craib K, Schechter MT, et al. Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals. *Lancet*. 1997;349:1294.
33. Winston A, Puls R, Kerr SJ, Duncombe C, Li PCK, Gill JM, et al., for the Altair Study Group. Dynamics of cognitive change in HIV-infected individuals commencing three different initial antiretroviral regimens: A randomized, controlled study. *HIV Med*. 2012;13:245–51.
34. Valdez W, Ramos W, Miranda J, Tovar JC. Análisis de la situación de Salud. Unidad de Epidemiología y Salud Ambiental. *MINSAL. Bol Epidemiol*. 2010;2:39.
35. Custodio N, Escobar J, Altamirano J. Demencia asociada a infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1. *An Fac Med*. 2006;67:243–54.
36. Ardila-Ardila A, Goodkin K, Concha-Bartolini M, Lecusay-Ruiz R, O'Mellan-Fajardo S, Suárez-Bustamante P, et al. HUMANS: una batería neuropsicológica para la evaluación de pacientes infectados con VIH-1. *Rev Neurol*. 2003;36:756–62.