

Screening cognitivo en adultos jóvenes infectados con VIH-1 en Buenos Aires.

Datos preliminares

Romina Mauas

*Médica infectóloga
Helios Salud SA, Buenos Aires, Argentina.*

Analía Espiño

*Médica psiquiatra
Helios Salud S.A, Buenos Aires, Argentina.*

Victoria Marengo

*Neuropsicóloga
INECO, Buenos Aires, Argentina.*

Pablo López

*Psicólogo
INECO, Buenos Aires, Argentina; Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.*

Isabel Cassetti

*Médica infectóloga
Helios Salud SA, Buenos Aires, Argentina.*

Pablo Richly

*Médico psiquiatra
Director de CESAL - Centro de Salud Cerebral
Presidente del Capítulo de Neuropsiquiatría, Asociación de Psiquiatras Argentinos.
E-mail: richlypablo@gmail.com*

Introducción

El VIH es un virus neurotrópico que invade el sistema nervioso central tempranamente en el inicio de la infección, pudiéndose encontrar un desorden cognitivo en todas las etapas de la misma (1). Aun así, la infección por VIH es la causa prevenible y tratable más frecuente de deterioro cognitivo en individuos menores de 50 años de edad (2). En la epidemia temprana, la demencia asociada al SIDA constituía una secuela frecuente de la enfermedad avanzada, presentándose previo a la muerte en más del 50% de los pacientes (2). Durante los últimos años y en respuesta al tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA), la incidencia de demencia se ha reducido notablemente (3, 4, 5). Sin embargo, los trastornos neurocognitivos leves a moderados continúan siendo altamente prevalentes (6). En 2007 se realizó una revisión de la clasificación de dichos trastornos conocida como los Criterios de Frascati (7). Han quedado establecidos 2 nuevos términos: la alteración neurocognitiva asintomática (ANI) y el desorden neurocognitivo menor (MND). Estos junto a la demencia (HAD o trastorno neurocognitivo severo), constituyen los desórdenes neurocognitivos asociados al VIH o HAND, considerados en la actualidad como una las complicaciones importantes a pesar del TARGA (8).

Los factores de riesgo para el deterioro cognitivo dependen de factores relacionados al huésped (genéticos, trastornos metabólicos, edad, sexo, enfermedad

vascular, anemia, desnutrición), al VIH (enfermedad avanzada, reconstitución inmune, subtipo viral, la neuroadaptación y la resistencia farmacológica) y comorbilidades (abuso de sustancias, hepatitis C, depresión) (9).

A diferencia de otros trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, los HAND no son un diagnóstico invariablemente progresivo o inmutable. Pueden presentar gran variabilidad en su curso, con recuperación de las funciones cognitivas, empeoramiento, estabilidad o curso fluctuante (6). Por ello, existe una creciente preocupación sobre esta problemática dado que estos desórdenes pueden empeorar incluso en pacientes bajo TARGA con viremia indetectable (5), pero con baja carga viral detectable en LCR (10), neuroinflamación (11) y depósitos de amiloide en el cerebro (12). Cabe destacar que el deterioro cognitivo está asociado a mala adherencia al TARGA, a fallo virológico e incluso a un aumento de la mortalidad. Por todas estas razones, la detección temprana los mismos puede ayudar a mejorar la calidad de vida y el cumplimiento del tratamiento antirretroviral (13).

En cuanto a la incidencia y prevalencia de HAND, éstas son difíciles de determinar no sólo debido a la variedad de criterios usados en su definición, sino también por los múltiples instrumentos usados para su cuantificación. Según datos aportados por estudios de prevalencia en cohortes extranjeras (p. ej., CHARTER) se estima que los trastornos cognitivos asociados al VIH-1 son altamente prevalentes. Es posible que sean padecidos por

Resumen

El deterioro cognitivo es altamente prevalente en pacientes infectados con VIH-1, aún en individuos jóvenes. Estos síntomas habitualmente no son reconocidos por los profesionales de la salud e incluso por los mismos pacientes. Sin embargo, pueden representar una causa importante de alteración funcional en la vida diaria y mala adherencia al tratamiento. En nuestro país carecemos de información epidemiológica suficiente sobre el verdadero impacto de estos síntomas y de pruebas de *screening* con la validación local necesaria para ser utilizadas por los profesionales de la salud durante la consulta. Por ello diseñamos un estudio prospectivo para comparar el rendimiento de 4 pruebas cognitivas breves y una nueva herramienta de *screening* llamada NEURA (cuyos componentes están validados en español) con la evaluación cognitiva completa (*gold standard*) en una población de adultos jóvenes infectados con VIH-1 en tratamiento, de habla hispana viviendo en Argentina, para determinar su sensibilidad y especificidad en nuestra cultura e idioma. Se analizaron los datos preliminares tras el enrolamiento de 19 sujetos. El *screening* NEURA correlacionó significativamente con el perfil cognitivo ($\rho=0.496$; $p=.031$). El rendimiento de NEURA, en cuanto a su sensibilidad y especificidad, fue superior a otros test de *screening* de uso habitual en nuestro país: IHDS (S 27%/E 75%), MMSE (S/E 0%), ACE (S 9%/E 100%) e IFS (S 36%/E 80%).

Palabras clave: VIH - Screening cognitivo - Deterioro cognitivo.

COGNITIVE SCREENING IN HIV-1 INFECTED YOUNG ADULTS AT BUENOS AIRES. PRELIMINARY DATA

Abstract

Cognitive impairment is highly prevalent in HIV-1 infected patients, even in younger individuals. These symptoms usually are not recognized by health professionals or even patients themselves. However, they can represent a major cause of functional impairment and failure in treatment compliance. In our country we lack both sufficient epidemiological information on the true impact of these symptoms and screening tests with local validation needed to be used by health professionals during the medical assessment. Therefore we designed a prospective study to compare the performance of four brief cognitive tests and a new screening tool with the neuropsychological assessment (*gold standard*) in a population of young adults infected with HIV-1 in Argentina, in order to assess their sensitivity and specificity in our culture and language. Different confounding conditions were taken into account. Preliminary data were analyzed after the enrollment of 19 subjects. NEURA screening correlated significantly with the neuropsychological assessment ($\rho = 0.496$, $p = .031$). In terms of sensitivity and specificity, NEURA performance was superior to other screening tests routinely used in our country: IHDS (S 27% / E 5%), MMSE (S / E 0%), ACE (S 9% / E 100%) and IFS (S 36% / E 80%).

Key words: HIV - Cognitive screening - Cognitive impairment.

un 30% a 50% de los pacientes, especialmente aquellos que se encuentran en estadios asintomáticos o leves. En nuestro país, son escasos los estudios que evaluaron la prevalencia o la performance cognitiva en pacientes VIH reactivos. Es el caso del trabajo de G. Lopardo y colaboradores donde se incluyeron 260 pacientes con buen estado inmunológico y nivel educativo, de los cuales 158 se encontraban bajo TARGA y presentaban una viremia < 1000 c/ml. Los pacientes fueron evaluados mediante el IHDS (*International HIV Dementia Scale*) y presentaron una buena performance, con un score promedio de 10.9 (punto de corte ≤ 10). La edad fue la única variable independiente encontrada para menor performance cognitiva. Sus resultados están en congruencia con la mayoría de los estudios de cohorte extranjeros que demostraron que el incremento de la edad y un menor recuento de CD4 son factores de riesgo para padecer desórdenes cognitivos, pero la herramienta utilizada en este estudio está diseñada para la detección de HAD y no de los desórdenes leves o asintomáticos que son los más prevalentes en la actualidad (14). Es probable que utilizando una herramienta más sensible hubieren encontrado mayor compromiso en estadios más tempranos de la afección.

Justamente, un desafío importante es diagnosticar tempranamente el déficit cognitivo con el fin de establecer un pronóstico e instituir la terapéutica más adecuada. Pero varias dificultades se presentan aún para llegar al diagnóstico temprano. En la mayoría de los lugares de trabajo la evaluación neuropsicológica que evalúa diferentes dominios cognitivos no está disponible o es costosa y demanda 2 a 3 horas. Por lo cual, se necesitan de metodologías de *screening* rápidas y sensibles para determinar qué pacientes deben ser estudiados más exhaustivamente. Pero aún algunos métodos de *screening* no han sido validados en todos los idiomas o culturas (7). Otros métodos están validados para el diagnóstico de HAD, pero no tienen la sensibilidad suficiente para detectar trastornos leves o moderados (p. ej., *International HIV Dementia Scale*, *MOCA*) o han sido modificados para lograr mayor sensibilidad (*HIV Dementia Scale* ajustado). Recientemente, JA Muñoz-Moreno y colaboradores presentaron los resultados de una nueva herramienta de *screening* (*NEU screening*) que incluye el TMT (*Trail Making Test*) partes A y B y el COWAT (*Controlled oral Word association Test*). Su sensibilidad y especificidad fueron del 74.5% y 81.8% respectivamente cuando se aplicó a una población de pacientes de habla hispana en Europa Occidental (13), pero aún requiere de validación mediante una cohorte más amplia y algunos componentes del mismo no están validados en nuestro país (COWAT). Por su parte, el *Brief Neurocognitive Screen* (BNCS) que incluye el TMT (*Trail Making Test*) Partes A y B + Dígito Símbolo Test del WAIS presentó un 66% de sensibilidad y 85% de especificidad (15). Comparado con la batería cognitiva completa el área bajo la curva ROC era del 0.74 (16). Todos los componentes del test tienen puntos de corte validados en nuestro país. A pesar que en la población argentina la herramienta más utilizada para detectar deterioro cognitivo es el *Mini Mental State Examination* (MMSE), estudios previos han mostrado que

su utilidad es muy baja en este tipo de cuadros (17, 18).

Por lo tanto, al momento no existe evidencia suficiente para poder recomendar un test de *screening* cognitivo por sobre los demás (19).

Objetivos

Como objetivo general o primario nos propusimos comparar el rendimiento de 4 pruebas de *screening* rápidas y una nueva herramienta de *screening* denominada NEURA (cuyos componentes están validados para la lengua española) entre sí y con la batería cognitiva completa (*gold standard*) en una cohorte de adultos jóvenes de habla hispana, infectados con VIH-1, bajo TARGA estable y viremia suprimida, para determinar su sensibilidad y especificidad en nuestra cultura e idioma. Como objetivos específicos o secundarios nos propusimos estimar la prevalencia de los trastornos neurocognitivos en la cohorte estudiada y evaluar su grado de severidad.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio piloto, observacional, prospectivo sobre una población de adultos jóvenes infectados con VIH-1 de habla hispana viviendo en Buenos Aires y que se encontraban bajo TARGA estable y con viremia suprimida.

El estudio fue llevado a cabo por 2 centros privados ambulatorios, entre agosto 2014 y febrero 2015. En Helios Salud, un centro especializado en la asistencia y cuidado de individuos viviendo con VIH-1 situado en la ciudad de Buenos Aires, se realizó la selección y reclutamiento de los pacientes, junto con las visitas clínico-infectológicas y las entrevistas psiquiátricas. Por otro lado, en INECO, una institución destinada a las neurociencias, tuvo lugar el *screening* cognitivo y el test neuropsicológico completo por profesionales con amplia formación académica y la experiencia necesaria para la interpretación de sus resultados.

Para determinar elegibilidad los pacientes cumplieron con todos los siguientes criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterios de inclusión

- Individuos entre 18 - 50 años de edad
- Elisa y estudio confirmatorio o Western Blott para VIH-1
- Nacionalidad argentina
- Fluente en español
- Residiendo en Argentina por un período ≥ 12 meses y que acuerda permanecer en Buenos Aires en términos de residencia
- Nivel educativo: educación formal > 12 años (secundario completo)
- Que acepten voluntariamente a participar del estudio y firmen el Consentimiento Informado con el compromiso de cumplir todos los requerimientos del estudio
- Comorbilidad confundidora para HAND: con o sin enfermedad mental o psiquiátrica (no grave)
- Bajo TARGA estable (mismo esquema durante ≥ 12 semanas) y con viremia suprimida (carga viral plasmática)

ca < 20 c/ml) en los últimos 12 meses o 2 últimas determinaciones

- Condición clínica estable según el investigador.

Criterios de exclusión

Presencia de otra condición al cual pueda atribuirse el deterioro cognitivo:

- Delirium
- Encefalopatía hepática
- Otra enfermedad neurodegenerativa (p. ej., enfermedad de Alzheimer)
- Enfermedad mental grave según clasificación del DSM-IV
- Infección oportunista del SNC actual o pasada, u otro desorden activo con compromiso neurológico o sífilis (activa)
 - Enfermedad cerebrovascular presente o pasada
 - Abuso o dependencia de drogas ilícitas o alcohol
 - Uso actual de fármacos prescritos, pero que puedan afectar adversamente la cognición (opioides, anticolinérgicos, otros)
- Otras enfermedades neurológicas crónicas: injuria cerebral traumática o convulsiones
- Déficit vitamínicos u hormonales: folato, vitamina B-12, testosterona y hormonas tiroideas

Criterios de discontinuación del estudio

- Incumplimiento de los requerimientos del estudio
- Revocamiento voluntario del Consentimiento Informado

Los pacientes fueron incorporados al estudio a medida que concurrían a la consulta médica con sus médicos infectólogos de cabecera. Se instruyó a cada médico derivador para evitar distorsiones de selección (p. ej., selección de pacientes sólo por queja subjetiva) o sesgos (p. ej., inclusión mayoritaria de pacientes con largo período de infección). Se revisaron los posibles errores muestrales que pudieran afectar la confiabilidad del estudio. Posteriormente se llevaron a cabo todas las visitas correspondientes al estudio:

1. *Evaluación inicial y examen clínico-infectológico:* A cargo del investigador principal del estudio. Invitación a participar del estudio, revisión de criterios de inclusión y exclusión. Toma del consentimiento informado. En una ficha clínica se registraron las siguientes variables demográficas y clínicas: sexo (femenino, masculino o trans), edad (años), nivel educativo (en años, mínimo 12 o secundario completo), vía de transmisión del VIH (hetero o homosexual; transfusional; vertical; accidente laboral; desconocida), tiempo desde la infección (en años o fecha de diagnóstico), recuento de CD4 nadir y al momento de la evaluación (valor absoluto y relativo, células/mm³), carga viral basal y al momento de la evaluación (valor absoluto y logarítmico, ARN VIH-1 en copias/ml), estadio CDC (A, B o C; 1, 2 o 3), coinfección

HCV o HBV crónica (presencia o ausencia), serologías de Toxoplasmosis IGG, Chagas HAI o Elisa o IFI, VDRL actual (reactivas o no reactivas), esquema TARGA actual y pasados (descripción de los esquemas antirretrovirales), previas interrupciones del tratamiento antirretroviral (≥ 2 semanas), score CPE del esquema actual (valor según versión de Letendre y colaboradores, 2010), antecedentes de déficit vitamínico u hormonal (ausencia o presencia). Examen físico general.

2. *Entrevista psiquiátrica* (dentro de los 0-14 días de la evaluación inicial): a cargo de un médico psiquiatra participante. El objetivo de esta entrevista fue evaluar la presencia de comorbilidades psiquiátricas que potencialmente pudieran impactar en la *performance* neurocognitiva (de acuerdo a criterios Frascati, incluyendo desórdenes psiquiátricos previos o actuales). La evaluación de la presencia de patología psiquiátrica presente o pasada se realizará con la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) plus en español versión 5.0.0.

3. *Screening cognitivo y Test neuropsicológico* (dentro de los 0-14 días de la evaluación psiquiátrica): a cargo de una neuropsicóloga experimentada. En todos los pacientes incluidos se aplicaron los 5 métodos de *screening* (IHDS o *International HIV DementiaScale*, MMSE o *MiniMental Examination Test*, ACE-R o *Addenbrooke Cognitive Examination Revised*, IFS o *INECO Frontal Screening* y un nuevo test de 5 ítems que denominamos NEURA (incluye TMT-A, TMT-B, Dígito símbolo, Fluencia fonológica y Dígitos hacia atrás) y, a su vez, fueron evaluados mediante un test neuropsicológico completo. La batería cognitiva completa incluyó el estudio de al menos 6 dominios cognitivos habitualmente afectados por el VIH: lenguaje, velocidad de procesamiento de la información, memoria, atención, funciones ejecutivas y habilidades visuoperceptuales. Se utilizaron los criterios de Frascati para clasificar a un ANI, MND o HAD. Cada paciente recibió un informe escrito con el resultado de la evaluación.

4. *Evaluación de funcionalidad* (al finalizar la evaluación cognitiva): mediante el Cuestionario de actividades instrumentales de la vida diaria (AIVDs) o FAQ. Permite medir el impacto del desorden en dichas actividades (20).

Las fichas con todos los datos recolectados fueron transcritos a una base de datos Excel de forma encriptada. El tamaño de la muestra necesario para determinar la sensibilidad y especificidad de cada herramienta de *screening* se estimó en 50 pacientes, y a fin de contemplar una eventual pérdida de pacientes del 20%, se estima incluir un total de 60 sujetos (21, 22). En esta fase se presentan los resultados de los primeros 20 pacientes incluidos (datos preliminares).

La precisión de cada prueba de *screening* en detectar los desórdenes cognitivos se evaluó en términos de sensibilidad y especificidad.

A fin de evaluar las asociaciones entre variables se calcularon correlaciones (Spearman o Pearson de acuerdo a la distribución de la variable). Se utilizó el paquete estadístico SPSS 20.0.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 19 sujetos (1 sujeto fue excluido por comorbilidad psiquiátrica). La edad promedio fue de 37.7 años (DS 7.46) con un predominio del sexo masculino (16 a 3) y una media de 13.9 años de educación (DS 2.34). Las características clínico-infectológicas de los sujetos se describen en las Tabla 1 a 3. El 58% de ellos (11/19) mostró un deterioro cognitivo leve-moderado de tipo atencional/ejecutivo en la evaluación cognitiva completa pero sin alteración funcional significativa (FAQ 0-1). Por lo tanto, tomando los casos con compromiso cognitivo, todos ellos correspondieron a ANI (Ver Figura 1). El screening

NEURA obtuvo índices de sensibilidad (S) y especificidad (E) del 63% y 75% respectivamente, tomando como punto de corte el valor 1 para diferenciar los casos de deterioro cognitivo de los pacientes sin deterioro. La variable de estado fue medida a través de una evaluación cognitiva completa, que representa el gold standard actual para detectar casos de deterioro cognitivo. El screening NEURA correlacionó significativamente con el perfil cognitivo ($\rho=0.496$; $p=.031$). El rendimiento de NEURA, en cuanto a su sensibilidad y especificidad, fue superior a otros test de screening de uso habitual en nuestro país: IHDS (S 27%/E 75%), MMSE (S/E 0%), ACE (S 9%/E 100%) e IFS (S 36%/E 80%) (Ver Tabla 4).

Tabla 1. Variables clínico-infectológicas (medias).

	Media	D.S
Tiempo de infección (años)	10,7	6.19
Recuento nadir de CD4 (cel/mm ³)	255	175
ARN VIH basal (c/ml)	313274	344797
Recuento de CD4 actual (cel/mm ³)	772	223
Tiempo desde el inicio del TARGA (años)	7.7	5.37
Duración del TARGA actual (años)	2.3	1.07
Score de penetración del TARGA al SNC (CPE)	7.8	1.30

Tabla 2. Tabla de frecuencias - Variables clínico-infectológicas.

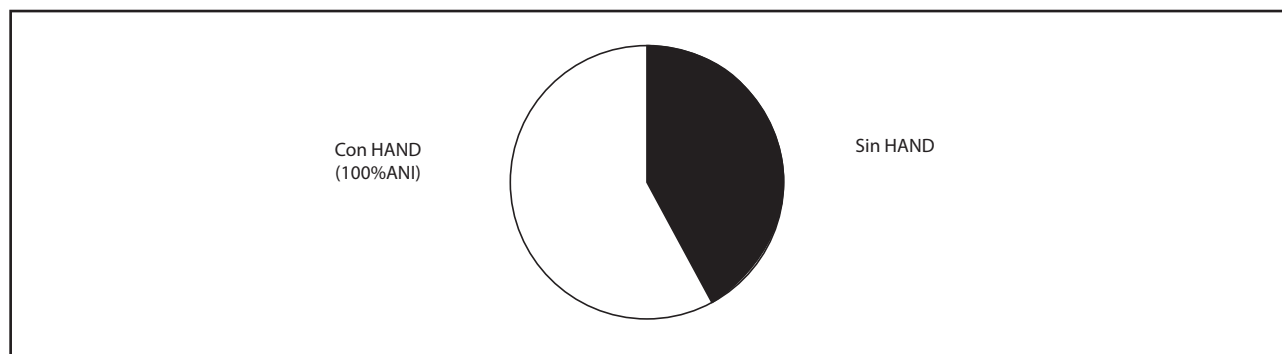
	N	%
SIDA al diagnóstico	10	53
Interrupciones del TARGA	4	21
Queja subjetiva	4	21
Coinfectados con HCV o HBV	0	0
Déficit hormonal/anemia crónica	1	5

Tabla 3. Tabla de frecuencias - Vía de transmisión.

	N	%
Heterosexual	6	32
Homosexual	12	63
Transfusional	1	5

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad de los métodos estudiados.

Método de Screening	Sensibilidad	Especificidad
IHDS	27	75
MMSE	0	0
ACE	9	100
IFS	36	89
NEURA	63	75

Figura 1. Proporción de pacientes con o sin HAND.

Conclusiones

Los hallazgos de sensibilidad y especificidad para el test NEURA son promisorios, más aún teniendo en cuenta que todos los casos detectados correspondieron a ANI. Esta metodología, de validarse en una muestra más amplia, sería útil para la detección de estos trastornos aún en los estadios más tempranos de la afección.

Estas investigaciones favorecerán el diseño de estudios

futuros para evaluar la prevalencia de estos trastornos en nuestra población, y hacer diagnóstico de una situación o problema de salud hasta ahora no bien cuantificado. Plantear a partir de allí estrategias de estudio globales o algoritmos, ampliar las posibilidades de tratamiento particulares (p. ej., rehabilitación cognitiva, cambios en el TARGA, antidepresivos o nuevas alternativas de tratamiento) y también evaluar la necesidad de actividades de apoyo y educación a familiares o cuidadores ■

Referencias bibliográficas

- Braganca M, Palha A. HIV associated neurocognitive disorders. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; 39 (6): 374-83.
- Ances B, Ellis R. Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Semin Neurol* 2007; 27 (1): 86-91.
- d'Arminio-Monforte A, Cinque P, Mocroft A, Goebel FD, Antunes F, Katlama C, et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004; 55 (3): 320-28.
- Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, Walker AS, Dorrucchi M, Sabin C, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol* 2008; 63 (2): 213-21.
- Lescure F, Omland L, Engsig F, Roed C, Gerstoft J, Pialoux G, et al. Incidence and impact on mortality of severe neurocognitive disorders in persons with and without HIV infection: a Danish nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (2): 235-43.
- Woods S, Moore D, Weber E. Cognitive neuropsychology of HIV associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev* 2009; 19: 152-68.
- Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69: 1789-99.
- Torti C, Foca E, Cesana B, Lescure FX. Asymptomatic neurocognitive disorders in patients infected by HIV: fact or fiction? *BMC Medicine* 2011; 9: 138.
- Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV associated neurocognitive disorders. *Top Antivir Med* 2011; 19 (4): 137-42.
- Canestri A, Lescure F, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 773-778.
- Yilmaz A, Price RW, Spudich S, Fuchs D, Hagberg L, Gisslén M. Persistent intrathecal immune activation in HIV-1-infected individuals on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 168-73.
- Clifford DB, Fagan AM, Holtzman DM, Morris JC, Teshome M, Shah AR, et al. CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease. *Neurology* 2009; 73: 1982-87.
- Muñoz-Moreno J, Blanch-Andreu J. Trastornos neurocognitivos en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2009; 132 (20): 787-91.
- Lopardo GD, Bissio E, Iannella MC, Crespo AD, Garone DB, Cassetti LI. Good neurocognitive performance measured by the international HIV dementia scale in early HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Dec 1; 52 (4): 488-92.
- Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan nacional sobre el Sida (SPNS). España; 2012.
- Ellis RJ, Evans SR, Clifford DB, Moo LR, McArthur JC, Collier AC, et al. Clinical validation of the NeuroScreen. *J Neurovirol* 2005; 11: 503-511.
- Lyon ME, McCarter R, D'Angelo LJ. Detecting HIV associated neurocognitive disorders in adolescents: what is the best screening tool? *J Adolesc Health* 2009 Feb; 44 (2): 133-5.
- Oshinaike O, Akinbami AA, Ojo OO, Ojini IF, Okubadejo UN, Danesi AM. Comparison of the Mini Mental State Examination Scale and the International HIV Dementia Scale in assessing cognitive function in Nigerian HIV patients on antiretroviral therapy. *AIDS Res Treat* 2012; 58: 1531.
- Zipursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, Brunetta J, Carvalhal A, McCombe JA, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *AIDS* 2013 Jun 6.
- Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982; 37 (3): 323-329.
- Argimón-Pallas JM, Jiménez-Villa J. Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud. Barcelona: Mosby-Doyma; 1994.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research. Principles and quantitative methods. Belmont: Lifetime Learning Publications; 1982.