Influencia de las variables clínico-biológicas CD4 y carga viral sobre el rendimiento neuropsicológico de pacientes con infección por VIH-1

J. M. FAÍLDE GARRIDO, J. LÓPEZ CASTRO¹

Facultad de Ciencias de la Educación. Universidad de Vigo. ¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ourense

INFLUENCE OF THE CLINICAL AND BIOLOGICAL VARIABLES
CD4 AND VIRAL LOAD ON THE NEUROPSYCHOLOGIC EFFICIENCY OF PATIENTS WITH HIV-1 INFECTION

RESUMEN

Introducción: Diversas investigaciones han intentado relacionar el rendimiento neuropsicológico con los niveles de CD4 y carga viral, sin embargo los resultados no parecen ser concluyentes. El objetivo de la presente investigación es determinar el grado de relación entre las variables nivel de CD4 y carga viral y el rendimiento neuropsicológico de pacientes infectados por VIH-1.

Método: Un total de 88 pacientes seropositivos del Complejo Hospitalario Cristal-Piñor (Ourense), en diferentes estadios de la infección (A=30, B=17 y C=41) fueron reclutados tras cumplir una serie de criterios de inclusión para participar en el estudio. Un total de 4 cuatro pacientes fueron rechazados por no cumplir los criterios propuestos. A todos ellos se les aplicó una batería neuropsicológica, una evaluación de la sintomatología ansioso-depresiva y una entrevista sobre aspectos sociodemográficos, toxicológicos, neuropsiquiátricos y clínico-biológicos. En el mismo día de la evaluación se determinaron los niveles de CD4 y Carga Viral en sangre periférica. Previo a establecer los niveles de correlación entre las variables estudiadas -niveles de CD4, Carga Viral en sangre periférica y rendimiento neuropsicológico- fue preciso realizar un análisis factorial para determinar los factores que evaluaba la batería neuropsicológica y estandarizar las puntuaciones, transformándolas en puntuaciones típicas. Luego se determinaron los niveles de ejecución y deterioro neurocognitivo, contrastándolos con un grupo control diseñado ad hoc. Posteriormente, practicó análisis de correlación y regresión múltiple.

Resultados y discusión: El resultado de los análisis correlacionales y de regresión parece indicar la ausencia de relación entre las variables CD4 y carga viral en sangre periférica con cada uno de los cinco factores neuropsicológicos estudiados (memoria visual, atención/velocidad psicomotora, inteligencia verbal/pensamiento abstracto, memoria verbal para dígitos y palabras y memoria verbal para textos). Nuestros datos son coincidentes con otras muchas investigaciones que arrojan datos similares. El estudio de esta temática requiere más investigación con enfoques metodológicos innovadores.

Conclusiones: La ejecución neuropsicológica, parece ser independiente de los niveles de CD4 y carga viral. La discordancia entre los investigadores, tal vez, responda a complejas cuestiones metodológicas.

PALABRAS CLAVE: Neuropsicología. CD4. Carga Viral. Rendimiento neuropsicológico. VIH.

ABSTRACT

Introduction: Diverse investigations have tried to relate the neuropsychologic efficiency with the levels of CD4 and viral load, however the results don't seem to be conclusive. The objective of the present investigation is to determine the relationship grade among the variable level of CD4 and viral load and the neuropsychologic efficiency of patients HIV-1 infected.

Method: A total of 88 seropositive patients of the Complejo Hospitalario Cristal-Piñor (Ourense), in different phases of the infection (A=30, B=17 and C=41) they were recruited after completing a series of inclusion approaches to participate in the study. A total of 4 four patients was rejected by not completing the proposed approaches. To all they were applied a neuropsychologic battery, an evaluation of the anxious-depressive symptomatology and an interview over sociodemographical, toxicological, neuropsychiatrics and clinical-biological aspects. In the same day of the evaluation the levels of CD4 and viral load were determined in peripheral blood. Previous to establish the correlation levels among the studied variables - levels of CD4, viral load in peripheral blood and neuropsychologic efficiency - it was necessary to carry out a factorial analysis to determine the factors that it evaluated the neuropsychologic battery and to standardize the punctuations, transforming them in typical punctuations. Then, the execution levels and neurocognitive deterioration was determined, contrasting them with a group designed control ad hoc. Later on, it practiced correlation analysis and multiple regression.

Results and discussion: The result of the correlates analyses and of regression it seems to indicate the relationship absence between CD4 and viral load in peripheral blood with each one of the five factors studied neuropsychologic (visual memory, attention/psychomotor speed, verbal intelligence/abstract thought, verbal memory for digits and words and verbal memory for texts). Our data are coincident with other many investigations that throw similar data. The study of this thematic one requires more investigation with innovative methodological focuses.

Conclusions: The neuropsychological execution, seems to be independent of the levels of CD4 and viral load. The disagreement among the investigators, perhaps, respond to complex methodological questions.

KEY WORDS: Neuropsychology. CD4. Viral load. Neuropsychologic efficiency. HIV.

Faílde Garrido JM, López Castro J. Influencia de las variables clínico-biológicas CD4 y carga viral sobre el rendimiento neuropsicológico de pacientes con infección por VIH-1. An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 261-265.

Trabajo aceptado: 4 de febrero de 2005

Correspondencia: José López Castro. Servicio de Medicina Interna. Hospital Cristal-Piñor. Complejo Hospitalario de Ourense. C/ Ramón Puga, 52. 32005 Ourense. e-mail: jlcastro126@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Actualmente el recuento de linfocitos T CD4 juntamente con la determinación de la carga viral, constituyen los principales parámetros para monitorizar el tratamiento y evolución de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Se ha informado que estas variables pueden tener cierta relación con el desarrollo de trastornos neurológicos y neuropsicológicos (1). Asimismo, se ha apuntado que otros marcadores indirectos tales como la beta-2 microglobulina, la neoterina, el antígeno viral p24, el recuento de CD8 (2-4) o el factor de necrosis tumoral alfa (5,6) pueden estar asociados a ciertas complicaciones neurológicas y neuropsicológicas, aunque se desconoce su verdadera relación. Otros factores como las inmunoglobulinas G y A, o la vitamina B-12, parecen, sin embargo, no estar asociadas a las complicaciones neurológicas y neuropsicológicas vistas en la infección por VIH-1 (7). Si bien es cierto que existe una clara relación entre el padecimiento de trastornos neurológicos y nivel de CD4 (8), no parece, sin embargo, estar tan clara la relación entre déficits cognitivos y bajo recuento de CD4, existiendo cierta discordancia entre los investigadores (9). Varios autores han encontrado relación entre determinados niveles de inmunodeficiencia y la coexistencia de déficits neuropsicológicos (10-13). En esta línea Mitchell, Marshall, Goethe y cols. (14), encontraron que los sujetos que presentaban niveles de CD4 inferiores a 200 por mm³, presentaban mayores déficits en tareas que evaluaban memoria verbal y velocidad visuomotora. En una línea similar, aunque con un enfoque metodológico distinto, otros autores han investigado la posible relación entre la inmunosupresión y el deterioro neuropsicológico, recurriendo a la determinación del cociente CD4/CD8, confirmando la relación positiva de este indicador y los déficits neuropsicológicos (15). Por el contrario, otros autores no encontraron una relación clara entre número de células CD4 y déficits neuropsicológicos (9,16-20). Coincidiendo con la introducción de la terapia HAART, se ha extendido de forma generalizada la determinación de carga viral (21), convirtiéndose en el mejor indicador del nivel de actividad viral y en un excelente predictor de evolución a SIDA (22). Bajo esta lógica, se podría suponer que altos niveles de carga viral pudieran predecir un mal funcionamiento neuropsicológico, sin embargo, los resultados son confusos (Stankoff, Calvez, Suarez y cols., 1999). Así, mientras unos estudios han encontrado relación entre niveles altos de carga viral en sangre periférica y trastornos neurológicos (24,25), otros, por el contrario no encontraron una relación entre ambos (1,26). Por otra parte, ha habido estudios que encuentran una relación positiva entre niveles de carga viral en líquido cefalorraquídeo o el cerebro y trastornos neurológicos (27). Sin embargo, Shu, Giometto & Scaravilli (21) fueron incapaces de encontrar correlación entre carga viral en líquido cefalorraquídeo y la presencia de mielopatía severa. En una línea similar se sitúa el trabajo de Geraci, Di Rocco, Liu y cols. (5). De forma similar a lo ocurrido respecto a los trastornos neurológicos, los déficits neuropsicológicos fueron asociados a elevados niveles de RNA viral en el líquido cefalorraquídeo (1,28,29). Por el contrario, Dal Pan, Farzadegan, Selnes y cols. (26) y Stankoff, Calvez, Suarez y cols. (23) no encuentran tal relación. El objetivo de la presente investigación es determinar el grado de relación entre las variables nivel de CD4 y Carga viral y el rendimiento neuropsicológico de pacientes infectados por VIH-1.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se procedió al reclutamiento de una muestra clínica de pacientes infectados por VIH-1, que recibían atención médica en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Complejo Hospitalario Cristal Piñor (Ourense). Todos los sujetos fueron informados sobre el propósito de la investigación, se obtuvo su consentimiento informado, y a continuación eran entrevistados y seleccionados en función de que cumplieran una serie de requisitos (Tabla I). Resultando seleccionados para participar en esta investigación 88 sujetos, mientras que 4 cuatro fueron rechazados por no cumplir los criterios propuestos. Una vez seleccionado se le daba una cita al sujeto que habría de ser coincidente con el día en el que se le realizaría la analítica de control, de modo que a través de un procedimiento económico, pudiésemos disponer de medidas fiables de los niveles de CD4 y carga viral en sangre periférica. Por otra parte, se selecciono un grupo control integrado por 27 sujetos seronegativos sin historia de drogodependencia y que pertenecían al entorno socio-familiar de personas infectadas por el VIH o en riesgo de infección, pero apareándolas con los pacientes seropositivos, en edad, sexo y años de escolarización. A todos los sujetos se les aplicó una batería de pruebas neuropsicológicas, varios cuestionarios psicológicos y una detallada historia clínica (Tablas II y III).

TABLA I

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Estar infectado por VIH-1.
 No estar coinfectado con el VIH-2.
 No haber estado hospitalizado en los últimos 30 días.
 No haber consumido drogas (sustancias psicotrópicas ilegales o fármacos) en los últimos 3 meses, aunque se permitía el estar en programas de mantenimiento con metadona.
 No haber presentado un cuadro de abuso crónico y severo de alcohol en los últimos 6 meses.
 No presentar otras afecciones del SNC, provocadas por patógenos oportunistas, neoplasias oportunistas o trastornos sistémicos.
 No presentar patología del sistema nervioso periférico y de los músculos que pudiese afectar la ejecución neuropsicológica del sujeto.
 No tener antecedentes neurológicos psiquiátricos graves, que pudiesen alterar el nivel de conciencia o la conducta de los sujetos, o que precisasen tratamiento psicofarmacológico o que alterasen el nivel de conciencia o la conducta del sujeto.
 Haberse infectado por transmisión heterosexual o a través del consumo de drogas por vía parenteral.

RESULTADOS

Previo a aplicar los criterios para valorar la ejecución cognitiva, fue preciso realizar una serie de análisis preliminares, con el objetivo de: identificar los factores subyacentes y transformar las puntuaciones directas en puntuaciones estandariza-

TABLA II

PROCEDIMIENTOS DE EVALUACIÓN

Entrevista sobre aspectos sociodemográficos, toxicológicos, neuropsiquiátricos y clínico-biológicos.
Evaluación neuropsicológica.
Evaluación de la sintomatología depresiva y de la ansiedad estado-rasgo.

TABLA III

RELACIÓN DE PRUEBAS QUE INTEGRAN LA BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA UTILIZADA

Historia de Backcock.
Test del Trazo parte A y B.
Toulouse-Pieron (Prueba Perceptiva y de Atención).
Test de Copia de Una Figura Compleja de Rey.
Test de Retención Visual de Benton.
Test Auditivo-Verbal de Rey.
Subtests de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS): dígitos, clave de números, comprensión, semejanzas y vocabulario.

das. El primer paso consistió en la realización de un análisis factorial de componentes principales (método de rotación: Normalización Varimax con Kaiser), utilizando las puntuaciones directas dadas por los sujetos a las diferentes pruebas que componen la batería neuropsicológica utilizada. Dicho análisis identificó cinco factores, que explicaban el 73,34% de la varianza, los cuales fueron nominados de acuerdo a las principales funciones que medían las pruebas que los integraban (Factor 1: memoria visual; factor 2: atención/velocidad psicomotora; Factor 3: inteligencia verbal/razonamiento abstracto; Factor 4: memoria verbal para textos; y Factor 5: memoria verbal para dígitos y palabras). El segundo paso, consistió en establecer el procedimiento matemático que permitiera disponer de una puntuación global para cada factor. Para ello, fue preciso recodificar ciertas variables, al objeto de ajustar en dirección todas las puntuaciones o medidas que integran cada factor. Asimismo, fue necesario transformar las puntuaciones directas en puntuaciones estandarizadas, al objeto de que cada prueba contribuyese con un peso similar a la puntuación global del factor. La transformación de las puntuaciones directas en puntuaciones Z, fue utilizada también para determinar el nivel de ejecución de los sujetos en cada factor (Figs. 1-3). Para analizar la influencia de las variables niveles de CD4 y carga viral en sangre periférica sobre el rendimiento neuropsicológico, se recurrió en primer lugar a un análisis correlacional exploratorio, que fue acompañado de un análisis de regresión múltiple (Tabla IV). Teniendo en cuenta, que el estudio de la cuestión era controvertido hemos puesto especial énfasis en el estudio de ambas variables. En lo referente a la variable CD4 hemos recurrido a realizar un doble nivel de análisis de la misma. En un primer momento se exploró utilizando el valor absoluto de CD4 por mm³ en sangre periférica, mientras que en un segundo momento se procedió a clasificar dicho valor en tres niveles (1 < 200; 2 de 200 a 500 y 3 > 500), de acuerdo al criterio biológico propuesto en la vigente clasificación del CDC (1992).

Fig. 1. Niveles de ejecución neuropsicológica en función de estadio clínico.

Fig. 2. Prevalencia de deterioro neuropsicológico en los grupos de sujetos seropositivos y control.

Fig. 3. Tasa de deterioro neuropsicológico en cada uno de los cinco factores estudiados para el grupo control y el grupo de seropositivos.

TABLA IV

CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE LAS VARIABLES CARGA VIRAL Y LINFOCITOS T CD4 SOBRE LA EJECUCIÓN NEUROPSICOLÓGICA DEL GRUPO DE SUJETOS SEROPOSITIVOS

Criterio	Variable predictor	Coefficiente Beta	T	P
Factor 1	Carga viral	-0,038	-0,340	-0,735
Memoria Visual	Linfoc T CD4	-0,004	-0,033	-0,974
Factor 2	Carga viral	-0,179	-1,650	-0,103
Atención/Velocidad psicomotora	Linfoc T CD4	-0,080	-0,672	0,503
Factor 3	Carga viral	-0,057	-0,511	0,611
Inteligencia verbal/Pensamiento abstracto	Linfoc T CD4	-0,076	-0,625	0,534
Factor 4	Carga viral	-0,027	-0,238	0,813
Memoria verbal para textos	Linfoc T CD4	0,070	0,569	0,571
Factor 5	Carga viral	-0,173	-1,603	0,113
Memoria verbal para dígitos y palabras	Linfoc T CD4	0,008	0,069	0,945

DISCUSIÓN

Nuestros datos confirman la ausencia de relación entre los niveles de inmunosupresión y el rendimiento neuropsicológico. Nuestros resultados son coincidentes con otros estudios previos (Baso & Bornstein, 2000; Heaton, Grant, Butters y cols., 1995; Martin, Pitak, Novak et al, 1999), por el contrario entran en contradicción con otros (Brew, Dunbar, Pemberton y cols., 1996; Farinpour, Martin, Seindenberg y cols., 2000; Grassi, Perin, Borella y cols., 1999). Al igual que en el caso anterior, los niveles de carga viral en sangre periférica no parecen guardar relación con el rendimiento neuropsicológico. Nuestros resultados son coincidentes con otros estudios (Dal Pan, Farzadegan, Selnes y cols., 1998; Stankoff, Calvez, Suarez y cols., 1999). Por el contrario entran en discordancia con otras investigaciones (Ellis, Deutsch, Heaton y cols., 1997; McArthur, McClermon, Cronin y cols., 1997). No obstante, la variabilidad en los resultados, tal vez, esté en la base de complejas cuestiones metodológicas de difícil solución. Conscientes de la dificultad que entrañaba el estudio de estas variables, en esta investigación hemos intentado que los niveles de CD4 y carga viral fuesen determinados en el mismo día en que se inició la exploración, aspecto que probablemente no ha sido tenido en consideración por todos los

investigadores. Aun así, los valores de CD4 y carga viral pueden verse afectados por múltiples causas (vg. mala adhesión, resistencias o ineficacia terapéutica). De este modo, es posible que dichos valores puedan fluctuar de forma importante entre un control analítico y otro, e incluso, que su variación sea relativamente rápida en un período relativamente corto de tiempo. De este modo, es probable que su determinación no sea representativa de los valores promedio, cuando hacemos una única analítica. Por el contrario, el deterioro neuropsicológico, de los pacientes infectados por VIH-1, probablemente responda a un patrón de afectación lenta e insidiosa. Si esto fuese cierto, resultaría fácil comprender las inconsistencias en los resultados de la investigación.

El rendimiento neuropsicológico observado parece ser independiente de los niveles de CD4 y carga viral. La falta de acuerdo entre los investigadores, probablemente responda a factores de tipo metodológico. Así la cuestión, se precisa incrementar el cuerpo de investigaciones y adoptar nuevos enfoques para su estudio. Una propuesta para la investigación futura consistiría en tomar como valor de los niveles de CD4 y carga viral, el promedio de varias determinaciones, realizadas en un período determinado de tiempo, y relacionar dicho valor con el rendimiento neuropsicológico.

Bibliografía

- McArthur JC, McClermon DR, Cronin MF, Nance-Spronson TE, Saah AJ, St Clair, M. & Lanier ER. Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Ann Neurol* 1997; 42: 689-98.
- Brew BJ, Bhalla RB, Paul M, Gallardo H, McArthur JC, Schwartz MK. & Price RW. Cerebrospinal fluid neopterin in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Ann Neurol* 1990; 28: 556-60.
- Brew BJ, Jpemberton I, Cunningham P, Law MG. Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. *J Infect Dis* 1997; 175: 963-6.
- Zabay JM, Sempere JM, Benito JM, Gonzalez B, Obregon E, Diez J, & Fernandez-Cruz J. Serum beta 2-microglobulin and prediction of progression to AIDS in HIV-infected injection drug users. *J Acq Immune Def Synd Human Retrovirol* 1995; 8: 266-72.
- Geraci A, Di Rocco A, Liu M, Werner P, Tagliati M, Godbold J, Simpson D. & Morgello S. AIDS myelopathy is not associated with elevated HIV viral load in cerebrospinal fluid. *Neurology* 2000; 55: 440-42.
- Tan SV, Guiloff RJ, Henderson DC, Gazzard BG, & Miller R. AIDS-

- asociated vacuolar myelopathy and tumor necrosis factor- α (TNF α). *J Neurol Sci* 1996; 138: 134-44.
7. Page JB, Lai S, Fletcher MA, Patarca R, Smith PC, Lai HC, & Klimas NG. Predictors of survival in human immunodeficiency virus type 1-seropositive intravenous drug users. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; 3: 51-60.
 8. Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, & Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurosurg Psych* 2000; 69: 376-80.
 9. Basso MR, & Bornstein RA. Effects of immunosuppression and disease severity upon neuropsychological functioning in HIV infection. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22: 104-14.
 10. Bornstein RA, Baker GB, & Douglass AB. Depression and memory in major depressive disorder. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1991; 3: 78-80.
 11. McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, Miller EN, Cohen BA, Becker JT, Graham NMH, McArthur JH, Selnes OA, Jacobson LP, Visscher BR, Concha M, & Saah A. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. *Neurology* 1993; 43: 2245-53.
 12. Podraza AM, Bornstein RA, Whitacre CC, Para MF, Fass RJ, Rice RR, & Nasrallah HA. Neuropsychological performance and CD4 levels in HIV-1 asymptomatic infection. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16: 777-83.
 13. Villa G, Solida A, Moro E, Tavolozza M, Antinori A, De Luca A, Murri R, & Tamburrini E. Cognitive impairment in asymptomatic stages of HIV infection. A longitudinal study. *Eur Neurol* 1996; 36: 125-33.
 14. Mitchell JE, Marshall DW, Goethe E, Leger D, & Boswell RN. Human immunodeficiency virus (HIV): Immune system compromise and neuropsychological functioning. *Neurology* 1989; 39 (Supl. 1): 199.
 15. Villa G, Monteleone D, Marra C, Bartoli A, Antinori A, Pallavicini F, Tamburrini E, & Izzi I. Neuropsychological abnormalities in AIDS and asymptomatic HIV seropositive patients. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993; 56: 878-84.
 16. Dilley JW, Boccellari A, Davis A, Moss A, Bacchetti P, & Young M. Relationship between neuropsychological and immune variables in HIV positive asymptomatic men. Fifth International Conference on AIDS. Montreal, Canada, 1989.
 17. Martin EM, Pitrak DL, Novak RM, Pursell KJ, & Mullance KM. Reaction times are faster in HIV seropositive patients on antiretroviral therapy: A preliminary report. *J Clin Exp Neuropsychol* 1999; 21: 730-735.
 18. Selnes OA, Galai N, McArthur JC, Cohn S, Royal III W, Esposito D, & Vlahov D. HIV infection and cognition in intravenous drug users: long-term follow-up. *Neurology* 1997; 48: 223-230.
 19. Selnes OA, Galai N, Bacellar H, Miller EN, Becker JT, Wesch J, Van Gorp w, & McArthur JC. Cognitive performance after progression to AIDS: A longitudinal study from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 1995; 45: 267-75.
 20. Wilkie FL, Morgan R, Fletcher MA, Blaney N, Baum M, Komaroff E, Szapocznik J., & Eisdorfer C. Cognition and immune function in HIV-1 infection. *AIDS* 1992; 6: 977-81.
 21. Shu FA, Giometto B, & Scaravilli F. HIV-1 DNA in brains in AIDS and pre-AIDS: Correlation with the stage of disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 611-17.
 22. Ho D, Moudgil T, & Alam M. Quantitation of HIV-1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1621-25.
 23. Stankoff B, Calvez V, Suarez S, Bossi P, Rosenblum O, Conquy L, Teruelli E, Dubard T, Coutellier A, Baril L, Bricaire F, Iacomblez L, & Lubetzki C. Plasma and cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) RNA levels in HIV-related cognitive impairment. *Eur J Neurol* 1999; 6: 669-75.
 24. Conrad A, Schmid P, Syndulko K, Singer EJ, Nagra RM, Russell JJ, & Tourtellotte WW. Quantifying HIV-1 RNA using the polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid and serum of seropositive individuals with and without neurologic abnormalities. *J Adq Imm Def Synd Hum Retrovirol* 1995; 10: 425-435.
 25. Schmid P, Conrad A, Syndulko K, Singer EJ, Handley D, Li X, Tao, G, Fahy-Chandon B, & Tourtellotte WW. Quantifying HIV-1 proviral DNA using the polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid and blood of seropositive individuals with and without neurologic abnormalities. *J Adq Imm Def Synd* 1994; 7: 777.
 26. Dal Pan GJ, Farzadegan H, Selnes O, Hoover DR, Miller EN, Skolasky RL, Nance-Sproson TE, & McArthur JC. Sustained cognitive decline in HIV infection: relationship to CD4+ cell count, plasma viremia and p24 antigenemia. *J Neurovirol* 1998; 4: 95-99.
 27. Steuler H, Munzinger S, Wildemann B, & Storch-Hagenlocher B. Quantitation of HIV-1 proviral DNA in cells from cerebrospinal fluid. *J Adq Imm Def Synd* 1992; 5: 405-8.
 28. Ellis RJ, Deutsch R, Heaton RK, Marcotte TD, McCutchan JA, Nelson JA, Abramson J, Thal LJ, Atkinson JH, Wallace MR, Grant I, & San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. *Arch Neurol* 1997; 54: 416-24.
 29. Pratt RD, Nichols S, McKinney N, Kwok S, Dankner WM, & Spector SA. Virologic markers of human immunodeficiency virus type 1 in cerebrospinal fluid of infected children. *J Infect Dis* 1996; 174: 288-93.
 30. Heaton RK, Grant I, Butters N, White DA, Kirson D, Atkinson JA, McCutchan JA, Taylor JM, Kelly MD, Ellis RJ, Wolfson T, Velin R, Marcotte TD, Hesselink JR, Jernigan TL, Chandler J, Wallace M, Abramson I, & HNRC Group. The HNRC 500-Neuropsychology of HIV infection at different disease stages. *J Intern Neuropsychol Soc* 1995; 1: 231-51.
 31. Brew BJ, Dunbar N, Pemberton L, Kaldor J. Predictive markers of AIDS dementia complex: CD4 cell count and cerebrospinal fluid concentrations of beta 2-microglobulin and neopterin. *J Infect Dis* 1996; 174 (2): 294-8.
 32. Farinpour R, Martin EM, Seidenberg M, Pitrak DL, Pursell JJ, Mullane KM, Novak RM, & Harrow M. Verbal working memory in HIV-seropositive drug users. *J Intern Neuropsychol Soc* 2000; 6: 548-55.
 33. Grassi MP, Perin C, Borella M, & Mangoni A. Assessment of cognitive function in asymptomatic HIV-positive subjects. *Eur Neurol* 1999; 42: 225-9.