



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina.

División de estudios de posgrado.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”.

**ALTERACIONES COGNITIVAS Y DEMENCIA ASOCIADAS A VIH EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD AVANZADA (MENOS DE 200 CD4)**

Tesis presentada para cumplir con los requisitos finales para la obtención del título
de especialidad en:

Medicina Interna.

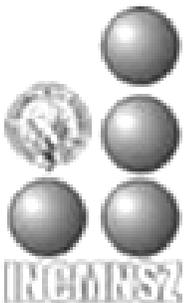
Alumno:

Alicia Piñeirúa Menéndez

Tutores:

Dr. Juan G. Sierra Madero

Dr. Alfonso Gulías Herrero



México DF, Agosto 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez.
Director de Enseñanza INNSZ.

Dr. Alfonso Gulías Herrero.
Profesor titular del curso de Medicina Interna.

Dr. Juan G. Sierra Madero
Tutor Principal

Agradecimientos.

A mi madre, María Cristina, por todo.

A Laura, María José y Miguel por ser mis compañeros en el barco, gracias por la
complicidad y la confianza.

Al Dr. Carlos Cantú Brito, Dr. Jesús Higuera Calleja, Lic. en Psicología Lidia
Gutiérrez Gutiérrez, Dra. Diana Gómez Martín por el esfuerzo, dedicación y
colaboración que hicieron posible este trabajo.

ÍNDICE

Resumen	5
Introducción	6
Justificación	13
Hipótesis	14
Objetivos	15
Materiales y Métodos	16
Resultados	19
Conclusiones y Discusión	29
Bibliografía	32
Anexo 1	34
Anexo 2	35

RESUMEN

Introducción: La demencia asociada a VIH es la afección de sistema nervioso central más frecuente en los pacientes que padecen esta infección, y es la primera causa de demencia en menores de 40 años. Se considera que entre un 30 y 50% de los pacientes con VIH sufren alguna complicación cognitiva o motora debida a la enfermedad. Las principales alteraciones neurocognitivas, se hacen evidentes en los dominios de lenguaje, funciones motoras, atención/concentración y más tarde, se manifiesta mediante trastornos del comportamiento. El diagnóstico diferencial de estas alteraciones incluye enfermedades infecciosas, predominantemente virales, leucoencefalopatía multifocal progresiva y neoplasias (Linfoma No Hodgkin de sistema nervioso central). Existen numerosas escalas que han sido utilizadas para establecer el diagnóstico de alteraciones cognitivas o demencia en pacientes con VIH. La escala internacional de demencia asociada a VIH (IHDS) es una prueba de tamizaje para demencia, probada en poblaciones analfabetas y de distinto nivel cultural. Por otro lado, el Neuropsi, es una herramienta diagnóstica que identifica alteraciones neurocognitivas no identificadas como demencia, así como demencia, y está ajustada para nivel educacional y edad. El ultrasonido doppler transcraneal ha sido recientemente utilizado para identificar las alteraciones en la circulación cerebral de los enfermos con VIH.

Justificación: Se desconoce la prevalencia de la demencia en este grupo de individuos en nuestro medio y no se realizan de manera rutinaria estudios destinados a identificar estas alteraciones en la población VIH positiva. La demencia asociada a VIH tiene un impacto en el apego al TARA y en el tiempo de sobrevivida con la enfermedad, y su identificación podría idear estrategias de intervención para mejorar el apego

Hipótesis: La prevalencia de las alteraciones cognitivas incluyendo demencia entre los pacientes con enfermedad avanzada por VIH será alrededor del 30% en la muestra estudiada. Existe correlación positiva entre las alteraciones neurocognitivas o demencia asociada a VIH y los hallazgos documentados por USG doppler transcraneal.

Material y Métodos: Se trata de un estudio transversal. Se incluyeron pacientes VIH positivos, con cuentas de CD4 menores a 200 cel/mm³, sin evidencia de enfermedad neurológica previa o abuso de sustancias. La estadística descriptiva se realizó mediante proporciones y porcentajes así como medidas de tendencia central y dispersión, a la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartilar, dependiendo de la distribución de la muestra, y el tipo de variable. Para las pruebas de correlación de variables no paramétricas se utilizó rho de Spearman. Se utilizó el programa SPSS 17.

Resultados: 45 pacientes con firma de consentimiento informado, 14 pacientes excluidos durante el seguimiento inicial, 31 pacientes dentro del estudio. A todos se les realizó valoración neuropsicológica (Neuropsi e IHDS), al 90% de ellos resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo y USG doppler transcraneal. En 58% (18) de los pacientes se identificó alguna alteración neurocognitiva identificada por Neuropsi, 37% (11) con IHDS anormal. Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre las pruebas de valoración neuropsicológica IHDS y Neuropsi ($p0.022$ $r0.41$). No se evidenció significancia entre las alteraciones encontradas en circulación cerebral por USG doppler y los cambios neurocognitivos. 75 % de los pacientes con resultados de RMN de cráneo normales.

Conclusiones y discusión: El IHDS parecería ser una buena prueba de tamizaje para demencia asociada a VIH. Las alteraciones neurocognitivas encontradas en los pacientes coinciden con publicaciones hechas en distintas poblaciones. Se requiere de un estudio con mayor número de muestra para identificar si existe correlación con USG doppler y alteraciones neurocognitivas.

La demencia asociada a VIH es la afección de sistema nervioso central más frecuente en los pacientes que padecen esta infección, y es la primera causa de demencia en menores de 40 años. Se considera que entre un 30 y 50% de los pacientes con VIH sufren alguna complicación cognitiva o motora debida a la enfermedad. Antes de la aparición de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA), el complejo de demencia SIDA se presentaba en un 16% de los pacientes (12). El curso de la enfermedad era progresivo, con una duración entre 3 a 9 meses, que generalmente terminaba en alteraciones neurológicas graves y finalmente en la muerte (12). La prevalencia de demencia en estudios de cohortes alcanza hasta 37% en aquellos pacientes que cursan con enfermedad avanzada y no han recibido terapia antirretroviral (8, 12).

El efecto fisiopatológico del VIH sobre el sistema nervioso central es ocasionado principalmente por la presencia de células gigantes multinucleadas, formadas por el sincicio de los macrófagos infectados por el virus. El VIH es capaz de dañar los macrófagos perivasculares, la microglia y algunos astrocitos (22). En las neuronas se evidencia lesión dendrítica, pérdida de las sinapsis y muerte celular; sin embargo el daño neuronal parecería ser indirecto o secundario, probablemente mediado por reacción inflamatoria (Interleucina 6, factor de necrosis tumoral α e interleucina 1β). La infección de los macrófagos y la microglia, conlleva a la liberación de partículas virales implicadas mayormente en la afección de SNC (23). La liberación de las proteínas TAT y Gp 120 parece ser el mecanismo responsable de la activación inflamatoria que conlleva al daño neuronal.

Se han identificado algunos factores de riesgo asociados al desarrollo de la demencia asociada a VIH, como son: un alto nivel en el punto de equilibrio en la carga viral de VIH en las primeras etapas de la infección, anemia, índice de masa corporal bajo, edad avanzada, síntomas sistémicos, uso de drogas intravenosas, supresión de la carga viral, género femenino y un alto nivel educativo (1, 20). Los

niveles bajos de CD4 se han descrito como un factor de riesgo importante en la mayoría de los estudios y se han relacionado con alteraciones neurocognitivas a largo plazo.

La demencia por VIH es predominantemente subcortical y rara vez se presenta en ausencia de inmunosupresión grave (14,3). Las manifestaciones clínicas que comúnmente presentan los pacientes son alteraciones cognitivas (capacidad de aprendizaje que afecta el lenguaje, el juicio, la percepción, la abstracción), pérdida de la velocidad psicomotora, alteración de la función motora, y alteraciones del comportamiento (1). En un inicio, se caracteriza por pérdida de la memoria a corto plazo, pensamiento lento, dificultades en la lectura y la comprensión y apatía. Otras características que se desarrollan en la mayoría de los pacientes son alteraciones en la mirada, tropezones y caídas, temblor y alteración de la destreza manual. (3)

Es importante diferenciar la demencia asociada a VIH de las enfermedades oportunistas que padecen los pacientes con infección por VIH, como son la infección por citomegalovirus, linfoma primario de sistema nervioso central, neurosífilis, meningitis por criptococo, meningitis tuberculosa, leucoencefalopatía multifocal progresiva y depresión; además de las enfermedades crónico-degenerativas que pueden co-existir en las personas con VIH y que podrían tener algunas manifestaciones neurológicas (Diabetes Mellitus, enfermedad cerebrovascular y coinfección por Virus de Hepatitis C). Las manifestaciones clínicas son suficientes para hacer el diagnóstico diferencial, sin embargo los estudios de imagen son útiles para diferenciar estas entidades y en algunos casos seleccionados se requiere de examen del líquido cefalorraquídeo (3).

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de la demencia asociada a VIH

	Demencia asociada a VIH	CMV	LMP
Características clínicas	Alteraciones en la memoria y la marcha, bradipsiquia.	Delirium, convulsivas, de tallo	crisis Síntomas neurológicos focales
Curso clínico	Meses	Días a semanas	Semanas a meses
RMN	Atrofia difusa, hiperintensidades simétricas en regiones profundas de sustancia blanca	Normal periventriculitis	o Lesiones asimétricas subcorticales de sustancia blanca
LCR	Activación inmune no diagnóstica, evidente en pacientes con HAART	PCR positiva en 90%	PCR positiva para JC/BK virus en 60%

CMV: citomegalovirus, LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva, RMN: resonancia magnética nuclear, LCR: líquido cefalorraquídeo, PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Además de la demencia asociada a la infección por VIH, existen otros trastornos cognitivos menores asociados a la infección. Estos, que no deben considerarse como demencia, están presentes hasta en el 20% de los pacientes asintomáticos infectados, aún en aquellos tratados con terapia antirretroviral altamente activa (12, 19). Este tipo de alteraciones son identificables únicamente mediante la aplicación de pruebas neuropsicológicas, y se caracterizan por la presencia de alteraciones cognitivas en ocasiones difíciles de identificar, que no cumplen con criterios para considerarse demencia, pero que condicionan

discapacidad y se han asociado, al igual que la demencia a menor sobrevida, mal apego al tratamiento, poca productividad y aumento en el riesgo de presentar encefalitis asociada a VIH (20).

El impacto de la TARAA en las alteraciones cognitivas y demencia asociada al VIH no ha sido apropiadamente estudiado, aunque hay información indirecta sobre el beneficio de su uso. A partir de la introducción de la TARAA algunos estudios han reportado un aumento en la sobrevida de personas con demencia asociada a VIH de 5 meses en el periodo 1993-1995 a 38.5 meses en 1996. También desde 1996 se ha observado una reducción a la mitad del número de pacientes afectados, y una disminución notable en la severidad de la presentación clínica (12). En Australia, un estudio realizado por Dore demostró un aumento de siete veces en la sobrevida de los pacientes con demencia asociada a VIH en la era post TARAA (7). Sin embargo estos estudios no fueron diseñados para establecer una asociación causal y el efecto de la TARAA, y en una comparación entre las dos grandes cohortes en las que se ha estudiado la demencia asociada a VIH (NEAD y Dana), se encontró que la incidencia de demencia para los dos grupos era igual, a pesar de que en uno de los grupos los sujetos no utilizaban tratamiento antirretroviral. Este estudio no valoró la respuesta al TARAA (8).

Aún así, la clasificación de la demencia asociada a VIH se ha modificado desde el uso de la TARAA y actualmente se utiliza la siguiente clasificación:

- Demencia progresiva subaguda en aquellos pacientes vírgenes a tratamiento antirretroviral con enfermedad severa y progresiva
- Demencia crónica activa en pacientes que reciben TARAA pero que no tienen una supresión viral completa y tienen una demencia lentamente progresiva
- Demencia crónica inactiva en pacientes con TARAA que se encuentran en supresión virológica y que inclusive pueden recuperar algunas alteraciones neurológicas y se encuentran neurológicamente estables.

- Demencia reversible en los pacientes que recibieron TARAA pero que todas las alteraciones neurológicas resolvieron con la administración del tratamiento. (3)

En cuanto al probable impacto que podrían tener los diversos esquemas de TARAA hay información contradictoria: en algunos estudios no se han identificado diferencias en cuanto a la respuesta neurocognitiva con distintos esquemas de tratamiento antirretroviral (12-19), mientras que en estudios más pequeños si han observado que la respuesta a alteraciones neurocognitivas es mejor cuando se utilizan fármacos antirretrovirales con mejor penetración a sistema nervioso central, particularmente en el caso de los pacientes con enfermedad avanzada. El efavirenz es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa con gran penetración a sistema nervioso central debido a su paso a través de la barrera hematoencefálica y no hay información publicada respecto a la respuesta de la demencia a diferentes esquemas de tratamiento.

La manera en que se han evaluado los trastornos cognitivos y la demencia asociada al VIH es variable y hay un gran número de escalas para evaluarlas. La gran mayoría de las pruebas neuropsicológicas que se utilizan para el diagnóstico de demencia dependen del nivel cultural del paciente, requieren de 4 a 6 horas para su aplicación, son demasiado sencillas, arrojan gran cantidad de falsos negativos, carecen de sensibilidad para alteraciones leves y no identifican daño subcortical (10). Debido a esto, se ha intentado utilizar una herramienta diagnóstica independiente del nivel educacional del paciente, que permita identificar la demencia de una manera sencilla y rápida.

La International HIV Dementia Scale (9) es una modificación de la clasificación hecha en 1995 por Mc Arthur (15, HIV Dementia Scale, HDS), que tiene como objetivo disminuir las diferencias que puedan existir con respecto al nivel educativo del paciente así como a la preparación del examinador. Se basa en funciones motoras y de memoria predominantemente, y el valor de corte utilizado como

tamizaje para demencia es por debajo de 10 puntos. Un valor superior, excluye demencia pero no distingue entre funciones cognitivas no consideradas como demencia y sujetos con capacidades intelectuales y motoras completamente respetadas. Esta escala ha sido validada entre personas con VIH de diferentes niveles educativos y en distintos contextos culturales, sin embargo no ha sido utilizada en poblaciones de habla hispana. Además no es sensible para alteraciones neurocognitivas leves (15, 18).

El estudio Neuropsi, es una escala neuropsicológica desarrollada para sujetos de habla hispana, que ha sido utilizada en diversos grupos de pacientes en grupos estratificados por edad así como por nivel educacional y en pacientes analfabetas. Para su realización, se basaron en escalas previas utilizadas en múltiples pacientes con demencia y en grandes estudios internacionales (Rey Osterreich y Token), tiene buena sensibilidad para detectar alteraciones cognitivas leves y utiliza una escala cuantitativa. Esta prueba no ha sido utilizada en personas con infección por VIH. La prueba otorga inicialmente un valor cuantitativo, sobre una escala máxima de 130 puntos. La utilidad de la prueba, más que este valor, se basa en la afectación de las variables estudiadas de manera individual (igual o menor a una desviación estándar), integradas a su vez en dominios neurocognitivos, de modo que es posible conocer específicamente el área involucrada. El resultado diagnóstico tiene de igual manera un valor numérico: 0 puntos (normal) 1 punto (deterioro cognitivo leve) 2 puntos (deterioro cognitivo moderado) 3 puntos (deterioro cognitivo severo).

Por otro lado, algunos estudios han demostrado alteración en la microvasculatura cerebral en pacientes con VIH (21); esta alteración se ha demostrado ya a otros niveles, como la circulación pulmonar. Sin embargo, se desconoce hasta este momento la relación que existe entre las alteraciones observadas por ultrasonido doppler transcraneal y anomalías neurocognitivas en los enfermos con VIH. Estos cambios se han atribuido hasta el momento a la vasculopatía que ocasiona directamente el virus, así como a la respuesta mediada

por sustancias proinflamatorias. Los parámetros más útiles para identificar alteraciones en la circulación cerebral son el índice de apnea y el índice de pulsatilidad. El primero de ellos es más sensible para cambios sutiles de reactividad vascular cerebral.

La resonancia magnética nuclear es uno de los estudios de imagen más completos, capaz de identificar pequeñas alteraciones ocasionadas por el efecto directo del virus sobre el sistema nervioso central. La alteración de sistema nervioso central más comúnmente reportada en pacientes con demencia asociada a VIH es atrofia cerebral. Sin embargo algunas alteraciones ocasionadas por el virus requieren de estudios funcionales, por lo que recientemente se ha sugerido el uso de tomografía por emisión de positrones, resonancia magnética dinámica con contraste para medición de niveles de oxígeno y espectroscopia por resonancia magnética.

JUSTIFICACIÓN

En nuestro medio, es frecuente que los pacientes inicien TARAA en etapas avanzadas de la enfermedad cuando el grado de inmunosupresión es mayor y son más comunes las complicaciones propias de la infección por VIH. La prevalencia de la demencia entre las personas con enfermedad avanzada por VIH en algunos estudios llega a ser tan alta como 37%. Se desconoce la prevalencia de la demencia en este grupo de individuos en nuestro medio y no se realizan de manera rutinaria estudios destinados a identificar estas alteraciones en la población VIH positiva. La demencia asociada a VIH tiene un impacto en el apego al TARAA y en el tiempo de sobrevida con la enfermedad, y su identificación podría idear estrategias de intervención para mejorar el apego.

Hasta este momento, poco se ha investigado sobre las alteraciones en la microcirculación cerebral de los pacientes con VIH SIDA, basado en la evidencia de que existen alteraciones inflamatorias generadas por el efecto directo del virus sobre la vasculatura. Uno de los estudios (21), identificó alteraciones en 31 pacientes con VIH, sin clínica característica de enfermedad cerebro-vascular evidenciando cambios en la velocidad del flujo cerebral así como en la capacidad de reserva cerebral basal. No se conoce la utilidad de estos estudios para identificación de alteraciones neurocognitivas, ni si estos mantienen alguna relación con desórdenes neurocognitivos identificables por pruebas neuropsicológicas.

HIPÓTESIS

La prevalencia de las alteraciones cognitivas incluyendo demencia entre los pacientes con enfermedad avanzada por VIH será alrededor del 30% en la muestra estudiada.

Existe correlación positiva entre las alteraciones neurocognitivas o demencia asociada a VIH y los hallazgos documentados por USG doppler transcraneal.

Existen alteraciones neurocognitivas no consideradas como demencia, que es posible identificar mediante pruebas neuropsicológicas tales como el Neuropsi.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar si existe correlación entre las alteraciones neurocognitivas identificadas mediante estudios neuropsicológicos y los cambios en la velocidad de la circulación cerebral documentados por USG doppler transcraneal.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar la prevalencia de las alteraciones cognitivas incluyendo demencia entre las personas con enfermedad avanzada por el VIH que no han recibido tratamiento antirretroviral utilizando la prueba Neuropsi y la HIV Dementia Scale.
2. Conocer los cambios en la circulación cerebral mediante ultrasonido doppler en los pacientes con enfermedad avanzada vírgenes a tratamiento antirretroviral.
3. Identificar alteraciones observadas a través de estudios de resonancia magnética nuclear en pacientes con enfermedad avanzada por VIH, y conocer si existe una correlación entre estas alteraciones y los resultados de las pruebas neuropsicológicas realizadas.
4. Conocer otros factores de riesgo asociados con la presencia de demencia en una población mexicana virgen a tratamiento antirretroviral
5. Proponer la inclusión de estudios neuropsicológicos en todos aquellos pacientes con enfermedad avanzada previa al inicio de tratamiento antirretroviral

MATERIALES Y METODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal, descriptivo, no experimental.

Criterios de inclusión

- Pacientes con infección por VIH documentada
- Enfermedad avanzada por VIH (conteo de CD4 <200 cel/ mm³)
- Vírgenes a tratamiento antirretroviral
- Mayores de 18 años
- Pacientes que firmen el consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Pacientes con evidencia de lesión estructural de sistema nervioso central.
- Pacientes con infecciones o enfermedades oportunistas del SNC relacionadas a la infección por el VIH.
- Abuso de sustancias que pudieran causar deterioro cognitivo.
- Enfermedades o alteraciones conocidas del sistema nervioso central previas al diagnóstico de infección por VIH, incluyendo cualquier grado de deterioro cognitivo.
- Abuso de sustancias.
- Examen de líquido cefalorraquídeo con VDRL y/o FTA-ABS positivos.

Se evaluó la prevalencia del deterioro cognitivo y demencia en personas con enfermedad avanzada por el VIH (menos de 200 CD4) que no han recibido tratamiento antirretroviral que ingresaron a la clínica de VIH del INNSZ. Se aplicó el examen Neuropsi, la International HIV Dementia Scale (IHDS) a aquellos pacientes que aceptaron participar previo al inicio del tratamiento. Se realizó resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro y ultrasonido doppler transcraneal en todos los pacientes igualmente, y se recolectaron datos

generales de los enfermos, previamente identificados en otros estudios como factores de riesgo para el desarrollo de la demencia. El valor del índice de apnea obtenido por USG doppler que se consideró como corte fue de 0.7. Se evaluó el apego de los pacientes únicamente mediante lo referido por su médico tratante del servicio de infectología en el expediente clínico.

Para el análisis de los datos, la estadística descriptiva se realizó mediante proporciones y porcentajes. Asimismo, se emplearon como medidas de tendencia central y dispersión, a la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil, dependiendo de la distribución de la muestra, y el tipo de variable. La correlación de las variables se realizó mediante el coeficiente de correlación no paramétrico denominado rho de Spearman. Se consideró como significancia estadística una $p < 0.05$. El análisis se realizó con ayuda del programa estadístico SPSS versión 17.0.

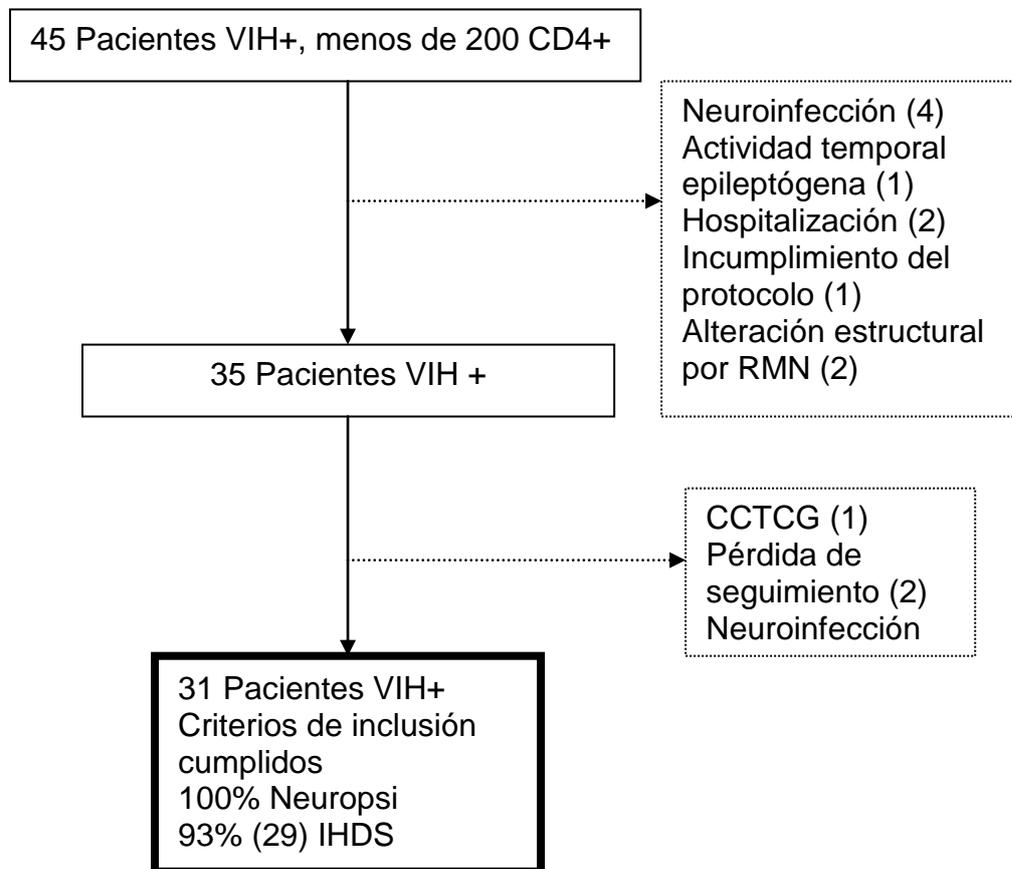
Aspectos éticos del estudio

Este estudio no implica la realización de ningún procedimiento invasivo que ponga en riesgo al paciente. Los beneficios esperados se fundamentan en la identificación de alteraciones neurocognitivas asociadas a la infección, la respuesta de las mismas al tratamiento antirretroviral y secundariamente su influencia sobre el apego al tratamiento y la sobrevida del paciente. Se mantuvo estricta confidencialidad en relación con los resultados de los sujetos incluidos. El estudio no implicó costos para el paciente. Los estudios neuropsicológicos se llevaron a cabo durante sus visitas médicas de rutina, sin costo alguno, así como los estudios de gabinete. La participación del paciente en este estudio de investigación no implica ningún beneficio económico. Todos los pacientes ingresaron al estudio posterior a la firma del consentimiento, habiéndose hecha extensiva la aclaración de poder retirarse del estudio en cualquier momento del mismo.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 45 pacientes entre el mes de noviembre de 2006 y junio de 2008, de los cuales 10 de ellos fueron excluidos, 4 de ellos por neuroinfección, 1 con actividad temporal epileptógena, 2 por haberse encontrado hospitalizados durante el momento en el que debían realizarse los estudios correspondientes al protocolo, 1 por incumplimiento del protocolo, 2 con alteraciones estructurales por RMN. Durante el seguimiento inicial, cuatro más de ellos se excluyeron, uno por presentar CCTCG (crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas), dos más por pérdida del seguimiento, y uno por diagnóstico de neuroinfección. El 87.7% de los pacientes permanecen en seguimiento posterior a la evaluación inicial, el 12.3% tuvieron pérdida del seguimiento en el instituto antes de cumplir un año después de la evaluación inicial (Figura 1).

Figura 1. Flujograma que muestra la inclusión de pacientes y su seguimiento durante el estudio de investigación.



De los 31 pacientes restantes, a todos ellos se les realizó Neuropsi, a 29 de ellos se les realizó IHDS (93%) , RMN y USG doppler transcraneal a 28 de ellos (90%). Las características generales de los pacientes incluidos se exponen en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos al estudio

Variable	Media	DE
Edad	34 años	8.37
IMC	22.67 kg/m ²	3.89
CD4	79 cel/mm ³	59.2
Hb	13.4 g/dl	1.33

Variable	Porcentaje
Estadio	A3: 20% B3: 16.6% C3: 53.3%
Esquema con IP	46.66 %
Esquema con INNRTI	53.4%
Ultrasonido doppler transcraneal	90.3%
RMN	90.3%

El 6.4% (2) de los pacientes incluidos fueron mujeres, 93.6% hombres. La media de CD4 fue de 79 cel/mm³. El 53.3% de los pacientes presentaban enfermedades definitorias de SIDA en el momento del estudio. Dentro del 47% restante, un 20% de ellos se encontraron en estadio A3, 16.6% correspondientes a estadio B3. Aproximadamente la mitad de ellos (46.6%) recibían esquemas a base de inhibidores de proteasa, mientras que la otra mitad recibió inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa. Los regímenes más frecuentes fueron:

2 inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa (Zidovudina + Lamivudina Emtricitabina + Tenofovir) + Efavirenz, Lopinavir / Ritonavir ó Atazanavir/ Ritonavir. Se documentó un apego del 100% al tratamiento antirretroviral en 25

de los pacientes (80.6%). La valoración del apego en la mayoría de los casos fue hecha de una forma subjetiva y basada en los datos otorgados por el paciente, y no mediante la cuantificación de las tabletas y la recolección de frascos. Del 23% restante de los pacientes; en 2 (6.45%) el apego se encontraba entre el 90 y el 99%, y en 4 (31%) no se cuenta con información en cuanto al apego.

Al 90% de los pacientes se les realizó resonancia magnética nuclear, el 75% de ellos presentaron resultados normales. Todas las resonancias magnéticas que se llevaron a cabo fueron interpretadas por el mismo médico neurorradiólogo. Del 25% de aquellas reportadas con alteraciones, se encontraron los siguientes cambios: cambios leucopáticos difusos, probable etiología microangiopática y pérdida de volumen cortico- subcortical. En un paciente, el estudio de resonancia magnética nuclear concluyó probable leucoencefalopatía multifocal progresiva. El resto de los estudios realizados a este paciente (citoquímico, citológico y cultivo de líquido cefalorraquídeo, electroencefalograma, determinación de virus JC) fueron negativos (Gráfica 4).

La media de escolaridad en años de los pacientes fue de 13.9, y el promedio de puntuación total del Neuropsi fue de 115. 95/ 130 puntos. El promedio de variables deficientes por Neuropsi fue de 3.19. De acuerdo a esta escala neuropsicológica, 18 de los pacientes (58%), tiene 2 o más variables afectadas. Las variables afectadas, expuestas de las más a las menos frecuentes, se exponen en la tabla 2.

El promedio de dominios cognoscitivos afectados fue de 2.13. Los dominios afectados se exponen en la tabla 3. El 32.2% de los pacientes se encontró con alteración cognoscitiva leve y 25.8% con afección moderada; en total 58% de los enfermos con alteraciones neurocognitivas evidenciadas por este método de estudio. Ninguno de los pacientes resultó con puntuación compatible con afección severa. Del 90% de los pacientes a los que se les realizó IHDS, el 37% de ellos obtuvieron una puntuación igual o menor a 10, punto de corte para iniciar estudio de demencia como tamizaje. La media de puntuación por IHDS de los pacientes, fue de 10.57 puntos. La tabla 4,

muestra la correlación de ambas escalas de acuerdo a puntuación. El 31% de los pacientes, presentó un resultado normal en ambas escalas, el 69% restante mostró alteraciones en alguna de las dos escalas, siendo el patrón más frecuente Neuropsi con alteración leve con IHDS normal seguido de Neuropsi moderado + IHDS anormal.

En cuanto a los resultados observados mediante USG doppler transcraneal, de los 28 pacientes estudiados, 10 de ellos (35%) presentaron índices de apnea izquierda por debajo de 0.7 y 7 (25%) índices de apnea derecha por debajo de este valor. No se observó significancia estadística entre las pruebas neuropsicológicas y las alteraciones en circulación cerebral observados por doppler. (Tabla 6, Gráfico 3)

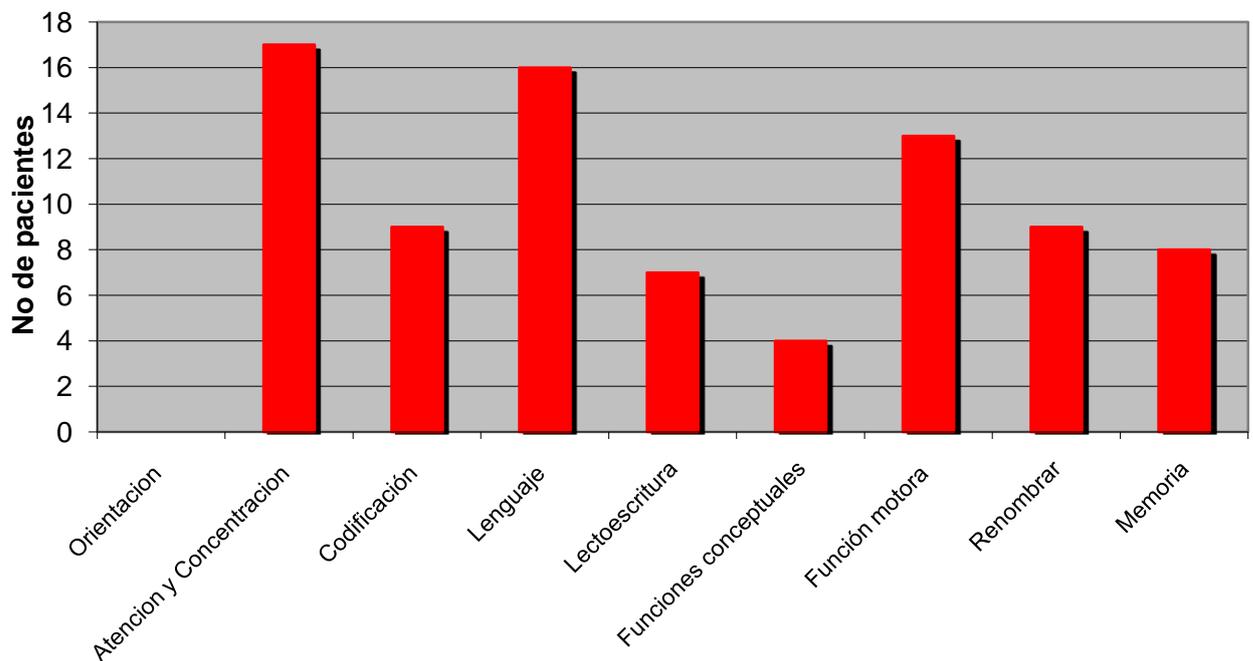
Tabla 2. Variables afectadas en NEUROPSI, expuestas por frecuencia.

Variable evaluada	Número de sujetos afectados
Seriación inversa	11
Lenguaje: fluidez verbal y fonológica	11
Lectura	7
Evocación de memoria visioespacial	7
Retención inversa de dígitos	7
Lenguaje: fluidez verbal y semántica	6
Funciones ejecutivas motoras movimientos alternos	6
Memoria y procesamiento visioespacial	5
Funciones ejecutivas motoras mano derecha	5
Funciones ejecutivas- conceptuales- secuenciación	4
Lenguaje: Comprensión	4
Memoria: Evocación espontánea	4
Memoria: Registro	4
Detección visual	4
Memoria: Evocación de claves	3
Funciones ejecutivas motoras mano izquierda	3
Funciones ejecutivas motoras reacciones opuestas	2
Funciones ejecutivas conceptuales: semejanzas	2
Memoria: reconocimiento	1
Lenguaje: Denominación	1
Funciones ejecutivas- conceptuales: cálculo	1

Tabla 3. Dominios cognoscitivos afectados por orden de frecuencia

Dominio evaluado	Pacientes afectados
Atención y concentración	17
Lenguaje	16
Funciones ejecutivas-motoras	13
Renombrar	9
Codificación	9
Memoria	8
Lectura y escritura	7
Funciones ejecutivas-conceptuales	4
Orientación	0

Gráfica 1. Dominios afectados por Neuropsi



Gráfica 2. Resultados de IHDS

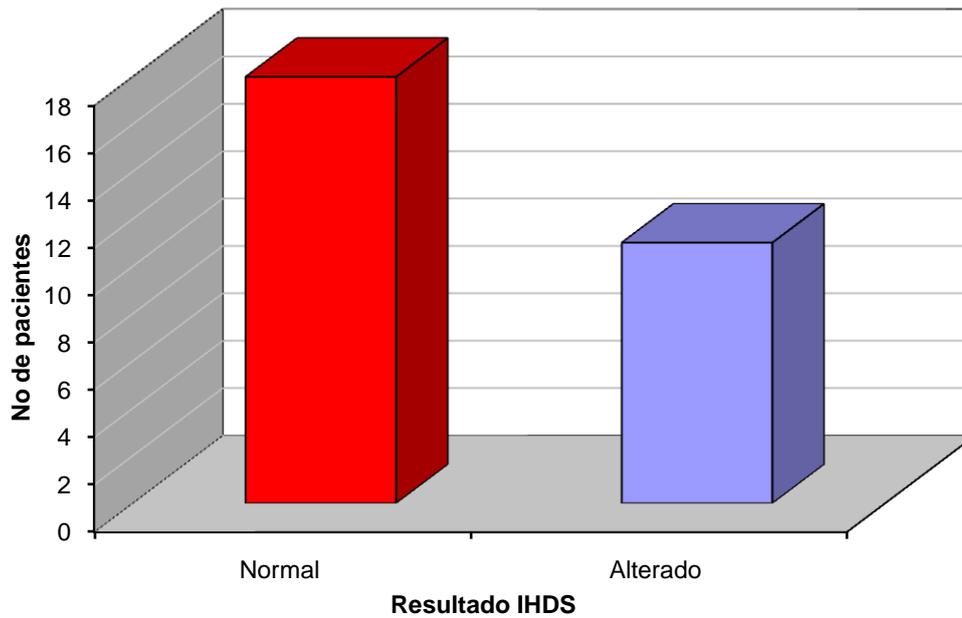


Tabla 4. Evaluación mediante dos escalas neurocognitivas (IHDS y Neuropsi)

Relación de ambos estudios	Número de pacientes afectados	% de pacientes afectados
IHDS normal/ Neuropsi normal	9	31.4%
IHDS normal/ Neuropsi leve	7	24.13%
IHDS normal/ Neuropsi moderado	2	6.8%
IHDS anormal/ Neuropsi normal	3	10.3%
IHDS anormal/ Neuropsi leve	2	6.8%
IHDS anormal / Neuropsi moderado	6	20.6%

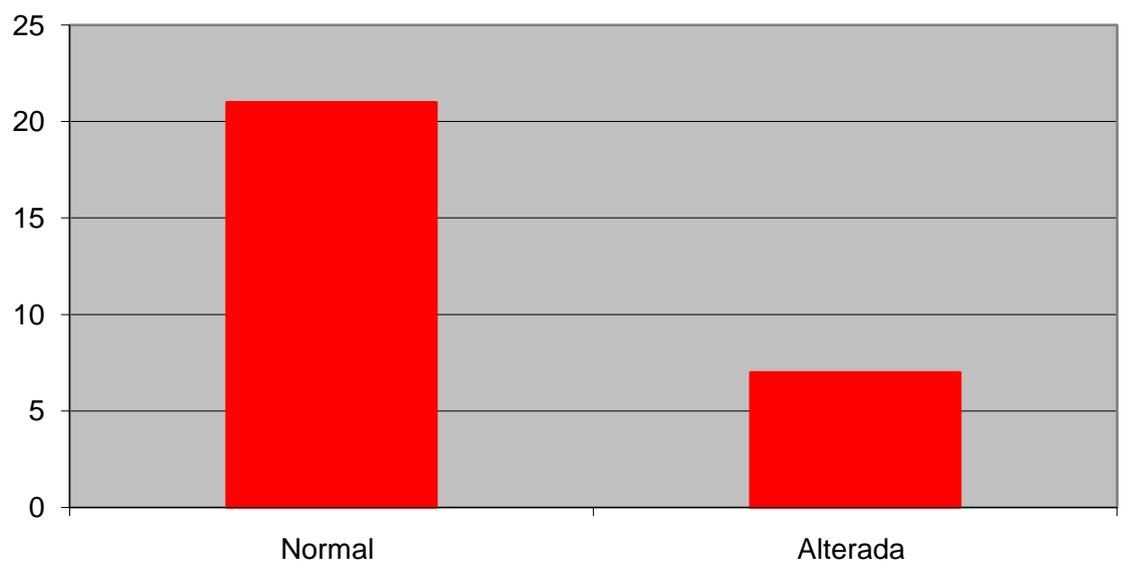
Tabla 5. Correlación mediante rho de spearman de variables no paramétricas

Variable No 1	Variable No 2	Significancia (p)	Magnitud (r)
Edad	IHDS	0.065	-0.348
Edad	Neuropsi (dx)	0.427	0.148
Edad	Neuropsi (puntaje final)	0.436	0.126
CD4	IHDS	0.067	0.345
CD4	Neuropsi (dx)	0.869	-0.31
CD4	Neuropsi (puntaje final)	0.431	-0.147
Hemoglobina	IHDS	0.153	0.277
Hemoglobina	Neuropsi (dx)	0.136	-.278
Hemoglobina	Neuropsi (puntaje final)	0.876	0.030
IHDS	Neuropsi (dx)	0.022	-.424
IHDS	Neuropsi (puntaje final)	0.263	.215
RMN	IHDS	0.523	-.131
RMN	Neuropsi (dx)	0.488	.137
RMN	Neuropsi (puntaje final)	0.796	-.051
Genero	IHDS	1	.000
Genero	Neuropsi (dx)	0.675	.078
Genero	Neuropsi (puntaje final)	0.844	-.037
Escolaridad	IHDS	0.788	.052
Escolaridad	Neuropsi (dx)	0.71	-.069
Escolaridad	Neuropsi (puntaje final)	0.154	.263
Estadio	IHDS	0.912	.022
Estadio	Neuropsi (dx)	0.414	-.155
Estadio	Neuropsi (puntaje final)	0.507	.126

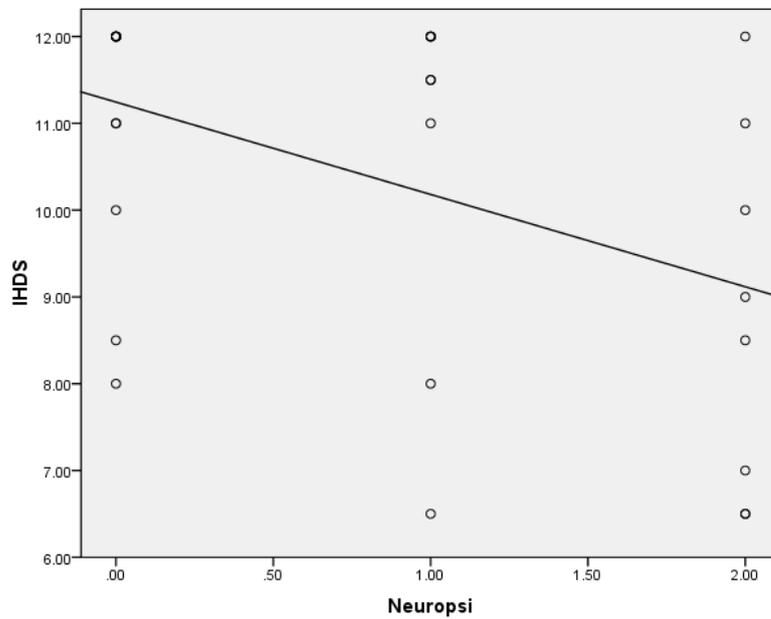
Tabla 6. Correlación de variables no paramétricas (USG doppler y pruebas neuropsicológicas) mediante rho de Spearman

Correlación	P	r
IAplzq/ Neuropsi diagnóstico	0.859	-0.36
IAPder/Neuropsi diagnóstico	0.690	-0.82
IAplzq/ Neuropsi (puntuación)	0.887	-0.29
IAPder/Neuropsi (puntuación)	0.455	0.153
IAplzq/ IHDS	0.986	-0.004
Iapder/ IHDS	0.2	0.271
Ipizq/ Neuropsi diagnóstico	0.274	0.218
Ipder/ Neuropsi diagnóstico	0.133	0.302
Ipizq/Neuropsi (puntuación)	0.274	0.218
Ipder/Neuropsi (puntuación)	.606	-.106
IPizq/IHDS	0.769	-.062
IPDer/IHDS	0.540	0.132

Gráfica 3. Resultados por resonancia magnética



Gráfica 4. Gráfico de correlación de las dos escalas neuropsicológicas: Neuropsi e IHDS.



El 16% (5) de los pacientes fueron evaluados por el departamento de psiquiatría por lo menos una vez. Los diagnósticos emitidos posterior a la valoración fueron trastorno depresivo mayor en 2 pacientes, trastorno depresivo moderado en uno de ellos, trastorno depresivo mayor + delirium en un paciente, y en uno de ellos no se estableció diagnóstico psiquiátrico posterior a la valoración.

CONCLUSIONES y DISCUSIÓN

Aunque se trata de una muestra pequeña de pacientes, el porcentaje de enfermos que muestran criterios de demencia por IHDS así como alteraciones neurocognitivas por Neuropsi es similar al reportado en la literatura en pacientes con características similares a los incluidos en este estudio (8,12).

Las manifestaciones neurocognitivas leves son más frecuentes de lo descrito en la literatura de acuerdo a los resultados de nuestro estudio, y los dominios afectados, coinciden con las primeras manifestaciones clínicas referidas en revisiones y análisis previos (1). El hecho de que la alteración más frecuente encontrada sea la presencia de afección leve por Neuropsi + IHDS normal, confirma el hecho de la utilidad del IHDS únicamente como prueba de tamizaje para demencia. Sin embargo, no tiene utilidad para alteraciones neuropsicológicas más leves, que igualmente pueden tener repercusión en las actividades del paciente; pues los cambios en los dominios frecuentemente afectados (atención y concentración, lenguaje, funciones ejecutivas motoras) impactan de manera negativa su funcionalidad. La correlación de puntuación por IHDS y Neuropsi mediante pruebas para variables no paramétricas (rho de Spearman) fue positiva con una p significativa (0.022 y r-.424).

Los factores de riesgo reportados en la literatura para el desarrollo de demencia, no mostraron correlación en nuestro estudio. La hemoglobina, el género, la cuenta de CD4, el estadio, y la escolaridad no mostraron una relación inversa con la frecuencia de demencia y alteraciones neurocognitivas.

No se observó correlación estadísticamente significativa entre las alteraciones neurocognitivas evidenciadas y los cambios en la reactividad cerebral mostradas por el ultrasonido doppler transcraneal. Cabe mencionar que existe una cantidad de pacientes considerable que presenta cambios en la reactividad cerebral. Sin embargo, el tamaño de la muestra limita el hallazgo de esta correlación.

Por otro lado, no se realizaron estudios para descartar enfermedad autoinmune, de modo que no es posible descartar otras causas de vasculitis que hubiesen sido responsables de los cambios observados en el doppler transcraneal. Cabe mencionar que los expedientes de los sujetos fueron revisados por completo, y ninguno de ellos presentó otras manifestaciones clínicas compatibles con vasculitis secundaria a enfermedad reumatológica.

No todos los enfermos cuentan con una valoración psiquiátrica, y considerando que la depresión mayor representa el primer diagnóstico diferencial de la demencia, debe de establecerse una batería de estudios psiquiátricos iniciales, que de ser tratados de manera adecuada, pueden impactar de manera positiva el apego al tratamiento antirretroviral y en general a la calidad de vida de los sujetos. Por otro lado, aunque la atención y concentración son dominios del conocimiento frecuentemente afectados en los sujetos que tienen trastornos depresivos, las alteraciones motoras evidenciadas como tercer dominio involucrado en frecuencia son poco compatibles con este diagnóstico.

Los pacientes que no manifestaron alteraciones clínicas neurológicas evidentes, no fueron valorados mediante punción lumbar que descartara de manera definitiva la presencia de infección de sistema nervioso central. El curso de la progresión de estos enfermos apoya el hecho de que su patología no corresponde a la presencia de una neuroinfección no tratada.

La resonancia magnética nuclear de cráneo mostró algunos cambios distintos a la atrofia cerebral, manifestación más frecuente mediante este método de imagen. No se realizó kappa de observador para los estudios de resonancia magnética, únicamente fueron revisados una vez por el mismo observador, por lo que ese sesgo forma parte de las limitantes del estudio.

Los hallazgos de este estudio sugieren que sería de utilidad incluir una valoración neuropsicológica en el abordaje inicial de todo paciente con VIH y enfermedad avanzada. De esta manera podrían conocerse los dominios de conocimiento afectados por la enfermedad que no condicionan alteraciones

evidentes, y utilizar estos hallazgos con el fin de mejorar el apego y la calidad de vida de los sujetos que se encuentran en estas condiciones. El uso del ultrasonido doppler como estudio complementario en los pacientes con alteraciones cognitivas no parecería ser de utilidad de acuerdo a los datos encontrados en nuestro trabajo.

Algunos estudios novedosos han sugerido también el escrutinio de enfermedad de nervios periféricos en este grupo de pacientes mediante determinaciones de velocidades de conducción nerviosa y estudios electrofisiológicos, este abordaje no se encuentra estandarizado, sin embargo aún representa un campo de estudio poco explorado, que podría arrojar resultados contundentes (24).

ANEXO 1

Descripción del Instrumento

El estudio Neuropsi, es una escala neuropsicológica, desarrollada por investigadores mexicanos de la Universidad Nacional Autónoma de México en 1997, y ha sido utilizada en diversos grupos de pacientes, demostrando su utilidad en grupos estratificados por edad así como por nivel educacional, aún en pacientes analfabetas. Para su realización se basaron en escalas previas utilizadas en múltiples pacientes con demencia y en grandes estudios internacionales (Rey Osterreich y Token). En cuanto al análisis de lenguaje y de desarrollo de figuras, la escala se ha adaptado ya al idioma español, a edad y nivel educativo mediante estudios controlados. Estos datos se obtuvieron en una población hispano parlante sana con un intervalo de edad entre 16 a 85 años, de acuerdo a cuatro niveles de escolaridad estratificados de la siguiente manera: 0 años de estudio, 1 a 4 años de estudio, 5 a 9 años de estudio y 10 a 24 años de estudio. Esta evaluación incluye los siguientes rubros:

a) Orientación en espacio tiempo y persona

b) Atención y concentración

- b.1) Dígitos en orden de retroceso
- b.2) Detección visual
- b.3) Resta de 20 – 3. Cinco restas consecutivas.

c) Codificando

- c.1) Memoria verbal
- c.2) Copiado de una figura semi-compleja

d) Lenguaje

- d.1) Nominación
- d.2) Repetición
- d.3) Comprensión
- d.4) Fluidez verbal semántica
- d.5) Fluidez verbal fonológica

e) Lectura

f) Escritura

g) Funciones conceptuales

- g.1) Similitudes
- g.2) Cálculo
- g.3) Secuencias

h) Función motora

- h.1) Cambio de la posición de la mano
- h.2) Alternar movimientos de la mano
- h.3) Reacciones opuestas

i) Renombrar

- i.1) Renombrar información verbal
- i.1) Figura semi-compleja

Este examen, mide no solamente memoria en términos de repetición de palabras simples, sino que incluye pruebas en relación con la memoria semántica y la episódica, y pruebas que evalúan etapas de codificación, almacenamiento y evocación de la información (la evocación de la información es una alteración de la memoria más representativa de la demencia subcortical mientras que los pacientes con alteración cortical se presentan con dificultad en

el registro de nueva información y anomia marcada). De modo que se pueda diferenciar entre alteraciones corticales de subcorticales (el tipo de demencia que generalmente se asocia a la infección por VIH) se adicionó el reconocimiento espontáneo.

El puntaje total máximo que puede obtenerse en el estudio son 130 puntos. La interpretación de los resultados se hace de la siguiente manera: normal, alteración leve, alteración moderada o alteración severa. La confiabilidad de la repetición del neuropsi para valorar respuesta a 3 meses es del 89 %. Otros estudios que han valorado demencia asociada a VIH utilizan las pruebas en intervalos de seis meses, sin embargo utilizan escalas diferentes

ANEXO 2

ESCALA INTERNACIONAL DE DEMENCIA ASOCIADA A VIH

Memoria-Registro: Escoja cuatro palabras para recordar (perro, sombrero, semilla, rojo)- tome 1 segundo para citar cada una de las palabras. Pida al paciente que repita las cuatro palabras después de habérselas mencionado todas. Repita las palabras si el paciente no es capaz de recordarlas inmediatamente. Mencione al paciente que volverá a preguntarle las mismas palabras de nuevo más adelante.

1.- Velocidad motora: Haga que el paciente golpee ligeramente los dos primeros dedos de su mano no dominante lo más amplio y más rápido posible.

4= 15 en 5 segundos

3= 11-14 en 5 segundos

2= 7 a 10 en 5 segundos

1= 3-6 en 6 segundos

0 = 0-2 en 5 segundos

2.- Velocidad psicomotora. Pida al paciente que haga los siguientes movimientos con su mano no dominante lo más rápido posible. 1) Cerrar el puño sobre una superficie plana 2) Colocar la mano extendida sobre una superficie plana con la palma hacia abajo. 3) Colocar la mano perpendicular a la superficie plana del lado del 5º dedo de la mano. Hágalo usted primero y permita que el paciente lo haga dos veces a manera de práctica.

4= 4 secuencias en 10 segundos

3= 3 secuencias en 10 segundos

2= 2 secuencias en 10 segundos

1= 1 secuencia en 10 segundos

0= no es capaz de realizarla

3.- Memoria-recordar. Solicite al paciente que repita las cuatro palabras. Para las palabras no recordadas, ayúdele a recordar al paciente con una clave semántica de la siguiente manera: animal (perro), ropa de vestir (sombrero), vegetales (semilla), color (rojo).

1 punto para cada una de las palabras recordadas de manera espontánea

0.5 puntos para cada palabra recordada después de recibir ayuda

Puntuación total de la escala internacional de demencia en VIH: Es la suma de puntuaciones de la numeración de 1 a 3. La puntuación máxima es de 12 puntos. Los pacientes con valores de 10 o menores deberán ser evaluados más ampliamente por posible demencia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ragin, Storey *et al*, Disease Burden in HIV associated cognitive impairment, *Neurology*, 2004, 63, 2293-2297.
- 2.- Valcour, Shikuma *et al*, Higher Frequency of dementia in older HIV 1 individuals, *Neurology* 2004, 63, 822-827.
- 3.- Mc Arthur *et al*, Neurologic complications of HIV infection, *Lancet Neurology* 2005, 4, 543-545.
- 4.- Lucette A, Cysique PhD, Variable benefit in Neuropsychological function in HIV- infected HAART- treated patients, *Neurology* 2006, 66, 1447-1450.
- 5.- Sevigny J.J. Albert S.M. *et al*, Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV associated dementia, *Neurology* 2004, 63, 2084-2090.
- 6.- Marder K, Albert MS, *et al*, Inter-rater reliability of a clinical staging of HIV associated cognitive impairment, *Neurology* 2003, 60, 1467-1473.
- 7.- Dore G. Mc Donald A *et al*, Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly antiretroviral therapy, *AIDS* 2003, 17, 1539-1545.
- 8.- Sacktor, Mc Dermott *et al*, HIV associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy, *Journal of Neurovirology* 2002, 8, 136-142.
- 9.- Sacktor, Wong, *et al*, The International HIV dementia scale: a new and rapid screening test for HIV dementia, *AIDS* 2005, 19, 1367-1374.
- 10.- Ostrosky F. Ardila A. *et al*, Neuropsychological test performance in illiterates, *Archives of clinical Neuropsychology*, 13, 645-660.
- 11.- Ostrosky F, Ardila A *et al*, Age related cognitive decline during normal aging: The complex effect of education, *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 495-514.
- 12.- Mc Arthur, Justin, HIV dementia: An evolving disease, *Journal of Neuroimmunology*, 157, 2004, 3-10.
- 13.- Wesselingh S *et al*, Immunopathogenesis of HIV associated dementia, *Current Opinion in Neurology*, 14 (3) 2001, 375-379.
- 14.- Berghuis James *et al*, Validity of Two scales in Identifying HIV associated dementia, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 21 (2), 1999, 134-140
- 15.- Hans-Jürgen von Giesen *et al*, HIV dementia scale and Psychomotor Slowing: the best methods in screening NeuroAIDS, *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17, 2005, 185-191.
- 16.- Clifford Smith, Ryan *et al*, Screening Subtle HIV related cognitive dysfunction: The clinical utility of the HIV dementia scale, *JAIDS* 33(1) 2003 116-118.
- 17.- Richardson, Morgan *et al*, Utility of the HIV dementia scale in assessing risk for significant HIV related cognitive motor deficits in a high risk urban adult sample, *AIDS Care*, 17(8) Noviembre 2005, 1013-1021.
- 18.- Haas, Ribaud *et al*, Pharmacogenetics of Efavirenz and central nervous system side effects: an Adult Aids Clinical Trials Group Study, *AIDS*, 2004, 18 2391-2400.
- 19.- Giancola Ma Letizia *et al*, Neuroactive Atirretroviral Drugs do not Influence Neurocognitive performance in Less Advanced HIV Infected Patients Responding to Highly Active Antirretroviral Therapy, *JAIDS* 2006, 41; 332.337.

- 20.- Tozzi, Balestra et al, Neurocognitive Impairment and Survival in a Cohort of HIV infected patients treated with HAART, AIDS research and Human Retroviruses 2005, 21(8), 706-713.
- 21.- Brilla, Nabavi et al, Cerebral Vasculopathy in HIV Infection Revealed by Transcranial Doppler : A Pilot Study, Stroke, 1999, 30, 811-813.
22. Ghafouri, Amini et al, HIV-1 associated dementia: symptoms and causes, Retrovirology, May 2008, 3:28.
- 23.- González-Scarano, Martín-García, The Neuropathogenesis of AIDS, Nature Reviews, Immunology, 5, 2005.
- 24.- Letendre. Ances et al, Neurologic Complications of HIV and their Treatment, IAS, Topics in HIV Medicine, 15 (2), Abril-May 2007.