



DR. EDUARDO LICEAGA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

EVALUACION DE TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS EN PACIENTES CON  
INFECCION POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA CON TRATAMIENTO  
ANTIRRETROVIRAL EN LA CLINICA DE VIH SERVICIO DE INFECTOLOGIA,  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

SERVICIO DE INFECTOLOGIA UNIDAD 405.  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN  
INFECTOLOGÍA  
PRESENTA  
Dr. Oscar Leonel Chávez Espinoza.

ASESOR DE TESIS  
Dr. César Rivera Benítez  
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO EN INFECTOLOGIA  
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

CO ASESOR DE TESIS  
Dr. Tiburcio Margarito Santos González  
Médico Servicio de Infectología  
Hospital General de México.

JULIO 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## **DEDICATORIA**

A mis padres y hermanos por el apoyo incondicional que siempre me han brindado.

A mis amigos de la residencia de Infectología que me han brindado apoyo y de los que he aprendido mucho en esta etapa de mi formación en la medicina.

A Bertha por compartir conmigo esta experiencia y ayudarme a ver siempre hacia adelante y no dar paso atrás.

## **AGRADECIMIENTO**

Al gobierno de México por darme la oportunidad de estudiar la rama de la infectología

Al Hospital General de México y el servicio de Infectología en especial al Dr. Cesar Rivera Benítez por brindarnos orientación en la formación de infectología.

A los médicos adjuntos del servicio de Infectología por compartir su experiencia clínica en especial Dr. T. Margarito Santos y Dra. María Luisa Hernández.

## ÍNDICE

Resumen	5
Introducción	6
Antecedentes	7
Planteamiento del problema	19
Justificación	20
Objetivos	21
Material y Métodos	22
Resultados	26
Discusión	29
Conclusiones	32
Anexos	33
Bibliografía	45

## RESUMEN

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) pertenece a la familia de los lentivirus, los cuales tienen tendencia a causar enfermedad neurológica crónica. Por ese motivo son comunes las complicaciones neurológicas observadas en la infección por HIV independientemente de las infecciones oportunistas, incluyendo afectación del encéfalo, meninges, médula y nervios periféricos.

La enfermedad neurológica en conjunto, es decir secundaria a patologías oportunistas o causadas por el propio virus, es la primera manifestación de la infección por el VIH en el 10-20% de los casos y entre el 30-40% si la enfermedad en la etapa de SIDA. En este estudio se evaluó trastornos neurocognitivos en pacientes con infección por VIH/SIDA que están en tratamiento antirretroviral al menos 3 años y que se encuentren en control inmunológico y virológico. 28 pacientes fueron incluidos con valoración de dominios cognitivos a través de la prueba NEU para identificar riesgo de trastornos neurocognitivo.

Se logró identificar que el 39% de los pacientes con VIH/SIDA presentaban riesgo de trastornos neurocognitivos por lo que se recomienda implementación de la prueba de escrutinio NEU para búsqueda de trastorno neurocognitivos en los pacientes atendidos en nuestra clínica de VIH, así como posterior confirmación de esta valoración por personal de psicología .

## INTRODUCCIÓN

Han transcurrido más de 30 años desde que se descubrió el virus de inmunodeficiencia humano VIH-1. En 1983 Sinder et al da la primera descripción sistémica de complicaciones en el Sistema Nervioso Central; en 1986 se habla de complejo Demencia-SIDA y un año después se describen trastornos neurocognitivos en todas las fases de la enfermedad.

En la era de la TARA los cambios en la memoria, las habilidades del estado de ánimo, la atención y alteraciones motoras son los trastornos neurocognitivos más comunes en pacientes infectados por VIH y presentan un reto diagnóstico para el clínico. Dado que estos síntomas pueden representar una amplia variedad de trastornos, un diagnóstico exacto es crítico para el tratamiento del paciente

El deterioro cognitivo en la infección por VIH está relacionado con el nadir de recuento de las células TCD4+ y la duración de la inmunosupresión. El deterioro cognitivo puede ocurrir en pacientes con un diagnóstico previo de SIDA, a pesar de la supresión viral posterior al TARA.

## ANTECEDENTES

Heaton y cols han estudiado la prevalencia de trastornos neurocognitivos asociados a VIH (HAND) a lo largo del tiempo utilizando los resultados combinados de dos de las principales cohortes en este campo: una de la era pre TARA (HNRC, HIV Neurobehavioral Research Center, 1988-1995) y otra de la era TARA (CHARTER, CNS HIV Anti-Retroviral Therapy Effect Research, 2000-2007) que incluyen 857 y 937 pacientes respectivamente. Los autores han mostrado como la tasa de alteración cognitiva ha aumentado según los sucesivos estadios (estadios A, B y C de los CDC) en ambos periodos: 25%, 42% y 52% en periodo pre TARA y 36%, 40% y 45% en el periodo TARA. Los patrones de afectación neuropsicológica también se han mostrado diferentes en este estudio, encontrando en el periodo pre TARA una mayor afectación en destreza motora, velocidad de procesamiento de información y fluencia verbal, mientras que en el periodo TARA se ha visto más afectación de la memoria, el aprendizaje y la función ejecutiva. <sup>(6, 7,8)</sup>.

En 1991, la Academia Americana de Neurología definió dos niveles de deterioro neurológico en los pacientes con VIH: demencia asociada al VIH y el trastorno cognitivo motor menor (MCMD). Una diferencia fundamental entre los dos es el grado de la alteración funcional, los pacientes con HAD tienen más deterioro que aquellos con MCMD.

Debido a la superposición de los síntomas y la falta de especificidad en relación con el grado de deterioro neurológico necesario para hacer estos diagnósticos, un nuevo sistema de clasificación ha sido propuesto por el Centro de Investigación del VIH neuroconductual en Universidad de California San Diego <sup>(1,4)</sup>. El sistema propuesto reconoce tres condiciones:

- Deterioro neurocognitivo asintomático (ANI)
- Trastorno neurocognitivo menor asociada al VIH (MND)
- Demencia asociada al VIH (HAD)

**DETERIORO NEUROCOGNITIVO ASINTOMÁTICO (ANI)** se refiere a las personas que alcanzan una desviación estándar por debajo de la media en al menos dos áreas de una prueba neuropsicológica estandarizada, sin embargo, que el deterioro en la prueba no está causando una alteración funcional. <sup>(1-4)</sup>

**TRASTORNO NEUROCOGNITIVO LEVE ASOCIADA AL VIH (MND)** describe a una persona que demuestra deficiencia en las que también demuestra algún tipo de discapacidad leve en el funcionamiento diario. <sup>(1-7)</sup>

Se diagnostica mediante la identificación de al menos dos de los siguientes síntomas que no se atribuyen a la demencia asociada al VIH o mielopatía: trastornos de atención o coordinación, lentitud mental, problemas de memoria, lentitud de movimientos, o falta de coordinación. La prevalencia de MND se ha estimado en un 20 a 30 por ciento en pacientes con VIH que no tienen síntomas neurológicos específicos. <sup>(7,8)</sup>

Los pacientes con MND presentan cambios neurocognitivos sutiles que pueden perderse sin pruebas neuropsicológicas formales.

Si MND predispone y/o es una manifestación temprana de demencia asociada al VIH, todavía se debate.

La mejoría de la infección del SNC a través del TARA no garantiza la reversión de MND. McCutchan et al en su estudio: Supresión del VIH con TARA, preserva la función cognitiva en infección avanzada (2007); un estudio observacional, que incluye 433 pacientes infectados por VIH que tenían la reconstitución del sistema inmune como resultado de una terapia antirretroviral eficaz. El 27% de los sujetos tenían deterioro neuropsicológico en pruebas formales, una tasa de aproximadamente el doble de lo esperado en los individuos normales. <sup>(4-7)</sup>

**DEMENCIA ASOCIADA AL VIH** es definido por la Academia Americana de Neurología, Grupo de Trabajo sobre el SIDA como una combinación de limitaciones adquiridas en las capacidades cognitivas (atención o concentración, velocidad de procesamiento, la abstracción, la memoria, el habla o habilidades visuales-espaciales), además de alteraciones en la función motora o cambios en el funcionamiento emocional o de comportamiento. El paciente tiene un nivel claro de la conciencia, pero los síntomas

generales provocan un deterioro significativo en el trabajo o las actividades de la vida diaria. <sup>(7,8)</sup>

Se han producido cambios en la epidemiología de la demencia asociada al VIH, desde la introducción de la TARA. La incidencia se ha reducido de un 20 - 30% a 10-15% en los pacientes con infección avanzada por el VIH. Los datos de 15.380 pacientes infectados por VIH seguidos en la cohorte CASCADE (Acción Concertada sobre Seroconversión a SIDA y muerte en Europa) mostró una disminución en la incidencia de HAD de 6,49 por 1000 persona/años en la era pre-TARA a 0,66 por 1000 personas/años entre el 2003 al 2006. Sin embargo, la prevalencia global se ha mantenido estable.

En la era post-TARA, las siguientes observaciones se han hecho:

- La proporción de nuevos casos de HAD en pacientes con altos niveles de recuentos de CD4 (200 a 350 células) han aumentado.
- La disfunción cognitiva puede ser detectada en los pacientes con larga data de supresión viral con tratamiento antirretroviral.
- El tipo de "deterioro neuropsicológico" está cambiando. Un estudio demostró una mejora en la atención, fluidez verbal, y visuo-construcción, y un deterioro en el aprendizaje de la eficiencia y la atención compleja <sup>(3)</sup> Esta observación fue cierto incluso en pacientes con supresión viral.

Esto apoya la evidencia creciente de que TARA no impide el deterioro neuropsicológico, pero puede alterar el tipo de deterioro experimentado y retrasar la aparición de la demencia. Dos estudios sugieren que la iniciación de la terapia TARA tiene poco impacto en los déficits neuropsicológicos establecidos, sobre todo si la inmunosupresión se sostiene a pesar del tratamiento <sup>(4)</sup>. No está claro si esta observación es debido al daño neuronal no reversible, una pobre penetración de la terapia antirretroviral en el SNC, o falta de adherencia debido al deterioro neurológico.

## **Factores de riesgo de Trastornos Neurocognitivos asociados a VIH (HAND)**

Se han descrito distintos factores de riesgo para el desarrollo de HAND, los que dependen del paciente y aquellos que dependen del VIH o de las consecuencias de la infección por el VIH.

### **Predisposición genética.**

La presencia del alelo ApoE4 de la apo lipoproteína E representa un factor de riesgo para desarrollo de HAND, tal y como han demostrado, por un lado, un primer estudio prospectivo de cohortes que comparó individuos VIH (+) ApoE4 positivos y negativos a lo largo de 5 años<sup>8</sup> y, por otro, un análisis prospectivo a lo largo de un año en 201 sujetos chinos ha habido cierta controversia acerca de este marcador, ya que otros estudios, que han incluido pacientes más jóvenes, no han demostrado su asociación con el desarrollo de HAND<sup>(8,19)</sup>. Estudios recientes parecen sugerir que ApoE4 puede incrementar el riesgo de HAND sólo en combinación con el incremento de la edad, y por tanto esta asociación sólo se objetiva en pacientes de más edad. <sup>(8, 9, 18,19)</sup>

También se ha descrito una asociación entre la aparición de HAND y un polimorfismo (2578G) en un gen que codifica la proteína quimiotáctica MCP-1. Curiosamente, en su estado homocigótico, el alelo 2578-MCP-1 reduce el riesgo de adquirir la infección por VIH. Sin embargo, en los sujetos que lo portan y se infectan, se produce una progresión más rápida de la enfermedad y un mayor riesgo de HAND. Esta respuesta dicotómica puede deberse a las propiedades pro inflamatorias del alelo, que puede prevenir la infección inicial, pero que provoca efectos deletéreos de inflamación crónica en el SNC. <sup>(7, 8, 17, 18, 19)</sup>

### **Envejecimiento.**

Como consecuencia de la eficacia del TARA actual estamos asistiendo a un envejecimiento de la población de personas con infección por VIH.

Desde el punto de vista patogénico, existe evidencia de la proteína fosforilada tau y de otros biomarcadores de demencia asociada a la edad en Líquido cefalorraquídeo (LCR)

con niveles comparables a personas no infectadas por VIH con 15 ó 20 años más de edad. Existen otras similitudes neuropatológicas entre HAND y la enfermedad de Alzheimer, que es la demencia asociada a la edad por antonomasia, las cuales incluyen la pérdida neuronal cortical y el depósito de placas de amiloide beta. De hecho, en LCR se produce un descenso de amiloide beta, como consecuencia de su depósito en placas, y un aumento de la proteína tau, hallazgos comunes a la enfermedad de Alzheimer y a HAND. <sup>(10,19)</sup>

### **Uso de drogas.**

El uso de alcohol, cocaína y metanfetamina se ha asociado a una mayor prevalencia de HAND. Al margen del efecto tóxico directo de estas drogas o del efecto indirecto a través de un estilo de vida que conlleva desnutrición, comorbilidades y aislamiento, se ha comprobado en modelos experimentales de daño neuronal que la metanfetamina y la cocaína, además de alterar la barrera hematoencefálica, interactúan con la proteína Tat del VIH para causar neurotoxicidad sinérgica y que el alcohol potencia el daño sobre el SNC de la proteína gp120 del VIH18. Más recientemente, se ha sugerido que el mecanismo común a través del cual las drogas causan HAND es el incremento de dopamina que estimularía la replicación del VIH en los macrófagos del SNC. <sup>(19,20,22)</sup>

### **Infección por VHC.**

La asociación entre HAND y la infección por VHC persiste en las poblaciones tratadas con TAR y parece ser independiente de la disfunción hepática secundaria a la infección crónica por VHC. El VHC invade las células gliales del SNC en las que contribuye a estimular y/o exacerbar la respuesta inflamatoria neurotóxica que se cree que forma parte de la patogenia del HAND. <sup>(6, 7, 12, 22, 23)</sup>

Por otra parte, siendo la mayoría de pacientes co-infectados con VIH/VHC usuarios o ex-usuarios de drogas por vía parenteral, debe tenerse en cuenta la posibilidad de factores de confusión tales como depresión asociada, uso de otros psicofármacos, etc

### **Alteraciones metabólicas.**

La obesidad central fue identificada hace ya años como un factor de riesgo de deterioro neurocognitivo independiente de la diabetes y de las comorbilidades cardiovasculares y

en un análisis reciente de la cohorte CHARTER fue el factor metabólico relacionado con deterioro neurocognitivo más importante, e independiente del índice de masa corporal. Algunos grupos han demostrado relación entre los factores de riesgo de arteriosclerosis y deterioro neurocognitivo en la infección por VIH. En la cohorte HAH (Hawaii Aging with HIV), las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado se relacionaron con deterioro neurocognitivo. Usando potenciales electroencefalográficos, se ha encontrado una relación sinérgica entre los factores relacionados con la obesidad y la disfunción frontal relacionada con el VIH. <sup>(7, 8,1 1)</sup>

### **Historia familiar de demencia.**

Uno de los estudios del grupo CHARTER investigó la incidencia de trastorno neurocognitivo entre 190 personas con infección por VIH e historia familiar de demencia y la comparó con la de otro grupo de 916 personas VIH (+) sin historia familiar de demencia. En este estudio, a pesar de que las personas con historia familiar de demencia tenían marcadores típicamente asociados a un mejor rendimiento neurocognitivo (mayor nivel de linfocitos CD4+ y mejor coeficiente intelectual estimado), presentaron peores resultados en los test neurocognitivos utilizados. <sup>(8, 9, 10)</sup>

### **Factores propios del VIH.**

#### **Subtipo.**

De las características del VIH que pueden impactar de forma distinta su capacidad para producir neurotoxicidad, la primera es el subtipo.

Estudios realizados en Etiopía parecen indicar que el subtipo C tiene mayor capacidad de producir HAND que el resto de subtipos, aunque este punto no ha sido confirmado en otras zonas geográficas donde el subtipo C es predominante, como en India. En modelos animales, no obstante, se confirma la mayor neurotoxicidad del sub tipo C. <sup>(8,12,13,17)</sup>

También el subtipo D se ha asociado a una mayor prevalencia de HAND y a una inmunodepresión más rápida, en estudios realizados en Uganda.

#### **Proteína Tat.**

La proteína Tat normalmente sirve para regular la transcripción vírica, pero tiene también la capacidad de atravesar la membrana plasmática de las células no infectadas y llegar a su núcleo donde puede estimular la expresión génica de la célula hospedadora. Numerosos

estudios han demostrado la neurotoxicidad de la proteína Tat, tanto in vitro como in vivo. La hipótesis actual más plausible sobre su acción es la que defiende que las distintas variantes de Tat inducirían de manera distinta cambios específicos en la expresión génica de la célula hospedadora, que predispondría a los pacientes infectados por cepas de VIH más neurovirulentas a desarrollar cambios en la expresión génica, que llevarían a la neurodegeneración. La proteína Tat, además, actúa de forma sinérgica con otras agresiones sobre el SNC, como es el uso de sustancias estimulantes, como la cocaína y la metanfetamina. <sup>(8, 12, 13, 15,16)</sup>

### **Envuelta vírica.**

La comparación entre virus aislados de cerebros de pacientes con y sin demencia demostró que había variaciones específicas de la secuencia de la envuelta vírica en pacientes con demencia. Además, los virus recombinantes que expresaban regiones de la envuelta de pacientes con demencia producían in vitro más neurotoxicidad que los virus que expresaban secuencias derivadas de virus de pacientes sin demencia.

Se ha identificado la variante N283 de la gp120 del VIH, en el lugar de unión con el receptor CD4, como una variante que confiere tropismo incrementado para macrófagos cerebrales y por tanto mayor riesgo de demencia. <sup>(7, 8, 9,12)</sup>

### **Neuroadaptación.**

Se ha hipotetizado también la posibilidad de que un virus determinado se adapte a vivir y replicarse más eficientemente en el SNC, teniendo de esta manera más facilidad para producir HAND. A este fenómeno se le denomina neuroadaptación. En un estudio comparando las cargas víricas en LCR de 379 pacientes no tratados, las cargas víricas más altas en LCR se asociaron a cargas víricas plasmáticas más altas y recuentos de CD4+ actuales y de nadir más bajos. El 14% de los pacientes que tenían una carga vírica en LCR al menos tan alta como en plasma (un indicador de neuroadaptación), tenían significativamente peores resultados en las pruebas neurocognitivas. <sup>(9,28)</sup>

### **Compartimentalización y resistencias.**

Dentro del concepto de compartimentalización, se han descrito casos en los que el virus presente en LCR, y por tanto en SNC, era distinto al virus detectable sistémicamente. Las diferencias pueden incluir un patrón distinto de resistencias, por lo que el TARA que es

eficaz en suprimir la replicación vírica a nivel plasmático, no lo es en el compartimento del SNC, provocando la aparición de HAND y el deterioro neurocognitivo en un paciente por otra parte controlado. <sup>(8,9)</sup>

## **Factores relacionados con las consecuencias de la infección por VIH.**

### **Nadir de CD4+.**

En un análisis de 1525 pacientes incluidos en la cohorte CHARTER44, aquellos con un nadir de CD4+ inferior a 50/ $\mu$ L fueron los que mostraron una mayor prevalencia de deterioro neurocognitivo (222 de 387 pacientes, o sea el 57,4%) y en comparación con este grupo, la probabilidad de alteraciones disminuyó en cada estrato superior de CD4+, siendo el menor aquel que correspondía a los pacientes con más de 350 CD4+/ $\mu$ L (130 de 287 pacientes, 45.3%). Las diferencias se acentuaban en los pacientes que tenían carga vírica plasmática indetectable (60.5% vs 45.6%). Al analizarlo como una variable continua, se observó una reducción gradual en la capacidad neurocognitiva al descender paulatinamente en la cifra de nadir de CD4+. Los autores de este estudio especulan que la relación entre un menor nadir de CD4+ y la aparición posterior de HAND podría estar en relación con una diseminación temprana y más importante del VIH en el SNC en las primeras semanas de la infección. <sup>(5, 7, 8, 9, 18, 19,28)</sup>

### **Efecto del Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TARA).**

Es evidente que el TARA ha contribuido a reducir de forma drástica la incidencia y prevalencia de la demencia asociada al VIH, aunque sin embargo parecen haber aumentado en su prevalencia los trastornos neurocognitivos más leves.

No obstante, paradójicamente, el TARA también puede contribuir al desarrollo de deterioro neurocognitivo. En primer lugar, el síndrome metabólico secundario al uso de determinados inhibidores de la proteasa, sobre todo los de la primera generación, podría favorecer el desarrollo de HAND a través de la dislipidemia, de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y, sobre todo, de la obesidad central que pueden provocar. En segundo lugar, se ha descrito un efecto tóxico de algunos fármacos, sobre todo AZT e Indinavir combinados, sobre las células endoteliales de la barrera hematoencefálica, a través de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. También ha sido implicado Efavirenz

como causante de deterioro cognitivo en una cohorte observacional de 146 pacientes asintomáticos estudiados prospectivamente en Italia. Por último, en un estudio reciente, AZT, 3TC, Indinavir y Abacavir produjeron, cuando se combinaban entre sí, el incremento de depósito de amiloide beta en células gliales cultivadas en modelos animales, indicando un posible papel del TARA en este fenómeno patológico común a la demencia asociada al VIH y a la enfermedad de Alzheimer. <sup>(4,5,6,8,28)</sup>

No obstante, la mayoría de datos publicados muestran que el efecto positivo de la TARA sobre el sistema nervioso central es claramente mayor que el posible efecto deletéreo en la inmensa mayoría de los pacientes.

### **Evaluación neuropsicológica**

Si bien es cierto que el diagnóstico neuropsicológico cuenta con limitaciones derivadas de su coste a la hora de incorporarlo a la atención clínica diaria, la necesidad de realizar un estudio cognitivo de los individuos infectados con el VIH parece cada vez más evidente.

Uno de los primeros trabajos publicados sobre la evaluación neuropsicológica en personas con VIH fue el de Butter et al. (1990) donde el objetivo prioritario era recomendar una batería neuropsicológica adecuada para la evaluación del deterioro cognitivo en estas personas. Posteriormente, la American Academy of Neurology, AIDS Task Force avala la importancia de la evaluación de algunos de esos dominios en personas con VIH y, recientemente, el HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) vuelve a considerar fundamentales estos dominios y suma la importancia de controlar otras posibles causas de alteración cognitiva y evaluar la interferencia en la vida diaria. <sup>(8, 21, 22,)</sup>

**Atención y la memoria de trabajo** son dos dominios relacionados y su alteración entre las personas con VIH parece estar vinculadas con la gravedad de la infección. En los primeros estadios de la enfermedad, la atención/memoria de trabajo no parece estar aparentemente afectada, sin embargo, a medida que la enfermedad va avanzando (CD4<200) puede ir apareciendo un déficit cognitivo de leve a moderado. Los déficits atencionales se han asociado a una peor adherencia al tratamiento un mayor déficit en las actividades de la vida diaria, una mayor dificultad en la conducción y un porcentaje mayor de quejas cognitivas por parte de las personas con VIH. <sup>(21, 23, 24)</sup>

**Velocidad de procesamiento** de la información ha sido propuesta por Hardy y Hinkin (2002), a través de su metanálisis, como los síntomas cardinales de los trastornos cognitivos asociados al VIH. Además, es considerado como un buen predictor del funcionamiento diario, de la adherencia al tratamiento, la conducción y la calidad de vida en general. <sup>(21,25)</sup>

**Memoria/aprendizaje** junto con el enlentecimiento psicomotor y los trastornos en memoria episódicas son los indicadores más sensibles del deterioro cognitivo en personas con VIH. El nivel de alteración es leve-moderado pero puede ir aumentando en las personas con VIH a medida que van avanzando de estadios. De hecho, son la memoria episódica prospectiva y el aprendizaje de nueva información los dominios que suelen estar más afectados. Estas alteraciones suelen estar asociadas a un mayor porcentaje de depresión, adherencia al tratamiento, fatiga y en definitiva una peor calidad de vida. <sup>(8, 9, 21, 25)</sup>

**Funciones ejecutivas** en la época post-TARA junto con el aprendizaje, es la función más frecuentemente alterada y se considera una de las alteraciones centrales en el VIH. El déficit en este dominio está igualmente relacionado con alteraciones en las actividades de la vida diaria y los patrones de comportamientos de riesgos.

**Fluencia verbal** está más frecuentemente alterada que otras áreas verbales como la denominación, comprensión y lectura. Esta alteración se ha relacionado con la alteración ejecutiva y con la bradipsiquia. <sup>(8,21)</sup>

**Habilidades motoras**, bradicinesia y bradifrenia, se propusieron como los síntomas cardinales del HAND. Sin embargo, en la actualidad es menos frecuente la alteración de este dominio sobre todo en épocas tempranas. Las alteraciones más frecuentes son las que implican habilidades motoras finas y gruesas. <sup>(7, 8, 21)</sup>

### **Baterías neuropsicológicas**

Actualmente, no existe una batería neuropsicológica única y universal específica para la evaluación de personas con VIH. Sin embargo, ha existido en varias ocasiones la

intención de realizarla por importantes grupos de investigación como el National Institute of Mental Health (NIMH), el Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la aportación reciente del HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) que además de aconsejar la evaluación de los dominios cognitivos anteriormente mencionados recogen, por un lado, la importancia de incluir pruebas normalizadas en la población y, por el otro, la recomendación de la utilización de al menos dos pruebas por área o dominio. <sup>(21, 25)</sup>

### **Instrumentos de tamizaje**

Las pruebas de tamizaje cuentan con importantes limitaciones a la hora de evaluar las alteraciones rigurosa que permita un diagnóstico específico. se define alteración cognitiva cuando existe afectación en al menos un dominio. Además, se debe controlar otras posibles causas del HAND o la afectación en las actividades de la vida diaria.

Se requiere para la evaluación de los distintos dominios cognitivos (entre 2 y 4 horas) junto a la necesaria especialización exigible. Se ha propuesto que la exploración neuropsicológica exhaustiva sea sustituida en ocasiones por instrumentos de tamizaje que, a pesar de su utilidad en el cribado inicial de las quejas cognitivas subjetivas, tienen múltiples y serias limitaciones para evaluar el HAND y son insuficientes para realizar un diagnóstico clínico neuropsicológico.

Por ejemplo, el Mini-Mental State Examination (MMSE) y la Montreal Cognitive Assessment (MoCA) no fueron diseñadas para evaluar a personas con VIH y no son sensibles en la detección de alteraciones cognitivas en estas personas al menos que estén ya muy afectadas. Por ello, se han desarrollado instrumentos de cribado específicos para evaluar el HAND, entre otros el HIV Dementia Scale (HDS), The Internacional HIV Dementia Scale (IHDS), la Brief Neurocognitive Screen (BNC), la batería de screening de HNRC, la batería computarizada COGSTATE o la prueba Neu. <sup>(8, 21, 25)</sup>

### **Tratamiento antirretroviral: penetrabilidad, prevención y tratamiento de los TNC**

El TARA combinado se ha asociado a una notable reducción en la incidencia de demencia establecida en pacientes infectados por el VIH, sugiriendo un papel directo o indirecto en la prevención de esta grave complicación de la enfermedad, sin embargo, a pesar de ello,

diversos estudios han mostrado en los últimos años, la persistencia de formas asintomáticas o leves/moderadas de trastornos neurocognitivos (TNC), dando a entender que diferencias de penetración y por lo tanto de actividad antiviral a nivel de sistema nervioso central podrían jugar un papel en la evolución de los TNC. <sup>(7, 9, 22, 23, 28)</sup>

En relación a los fármacos antirretrovirales, los niveles alcanzados en LCR dependen de varios factores como el peso molecular, liposolubilidad, ionización y unión a proteínas plasmáticas

Los fármacos con una mayor afinidad por las proteínas tienen menos posibilidades de penetrar en el SNC. Los Análogos Nucleosidos son en general la familia de fármacos con menor unión a proteínas plasmáticas, es variable en los Inhibidores no Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa (NNTI) siendo menor con Nevirapina que con Efavirenz o Etravirina mientras que los Inhibidores de Proteasa (IP) presentan una gran afinidad y están unidos a ellas en una elevada proporción (>90% en algunos casos). Esta característica se ve contrarrestada al menos parcialmente por el hecho de que muchos de estos fármacos presentan una relativa elevada liposolubilidad lo que facilita el paso a través de la barrera.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La demencia asociada al VIH afecta hasta el 50% de la población en etapa de SIDA. Después de la llegada de la TARA esta incidencia se modificó, estimando que cerca de 15% de los pacientes podrían desarrollar demencia asociada a VIH. Aunque la incidencia de la demencia asociada al VIH va en descenso, se estimó que entre los años 1994 y 2000 su prevalencia aumentaría del 6.6% al 10.1%. El tipo de TNC está cambiando observándose una mejoría en la atención, fluidez verbal, y visuo-construcción, y un deterioro en el aprendizaje de la eficiencia y la atención compleja.

La disfunción cognitiva puede ser detectada en los pacientes con larga data de supresión viral con tratamiento antirretroviral. Es difícil determinar la incidencia y prevalencia de los trastornos neurocognitivos asociados a VIH (HAND) debido a la gran variedad de criterios utilizados y múltiples instrumentos psicométricos empleados en la búsqueda del mismo, por lo tanto continúa siendo un problema importante al evaluar integralmente a los pacientes con infección por VIH..

En México no existe epidemiología del comportamiento de TNC en pacientes con VIH/SIDA por lo que a través de nuestro estudio nos propusimos responder: cuál es el riesgo de cambios neurocognitivos en los pacientes con VIH/SIDA en nuestro centro.

## JUSTIFICACION

Los pacientes con trastornos neurocognitivos asociados a VIH son causados principalmente por cambios neuropatológicos en ganglios basales y sustancia blanca que típicamente llevan a pérdida de la memoria, lentitud de pensamiento, dificultad en realizar tareas que demandan funciones ejecutoras complejas, además pueden presentar comportamiento anormal como apatía, disminución en respuesta ante emociones y espontaneidad.

Posterior a la introducción del TARA y aumento de la sobrevida del paciente con infección por el VIH, el perfil de de trastornos neurocognitivos ha cambiado, la prevalencia de demencia asociada a VIH ha presentado considerable disminución reportando en menos de 5% en contraste con trastorno neurocognitivos menor que va en ascenso con prevalencia reportada en la literatura que oscila entre el 20-50% de los pacientes VIH.

Aunque el TARA se ha mostrado eficaz para prevenir y tratar formas graves de encefalopatía por VIH, en la actualidad son escasas las guías clínicas para el diagnóstico y manejo de pacientes con formas leves/moderadas de trastornos neurocognitivos (TNC) asociados a la infección por el VIH.

Por todo ello, es importante abordar la investigación, en donde se establezca la prevalencia de TNC en pacientes infectados por el VIH, que consideramos será el primer paso para comprender este grupo de alteraciones y permitirá en el futuro alcanzar objetivos como establecer recomendaciones prácticas, basadas en la evidencia científica, sobre abordaje diagnóstico y tratamiento de estos trastornos.

**OBJETIVO GENERAL.**

Evaluar la prevalencia de trastornos neurocognitivos en pacientes con diagnóstico de infección por VIH/SIDA y al menos 3 años de tratamiento valorados en clínica de VIH del servicio de Infectología de Hospital General de México.

**OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1. Conocer las características socio-demográficas de los pacientes en estudio.
2. Clasificar los pacientes según el riesgo presentar trastornos neurocognitivos.
3. Conocer los parámetros clínicos y de laboratorio de los pacientes estudiados y su relación con los trastornos neurocognitivos identificados.

## METODOLOGIA.

### TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.

Descriptivo, observacional, pro lectivo, un solo centro.

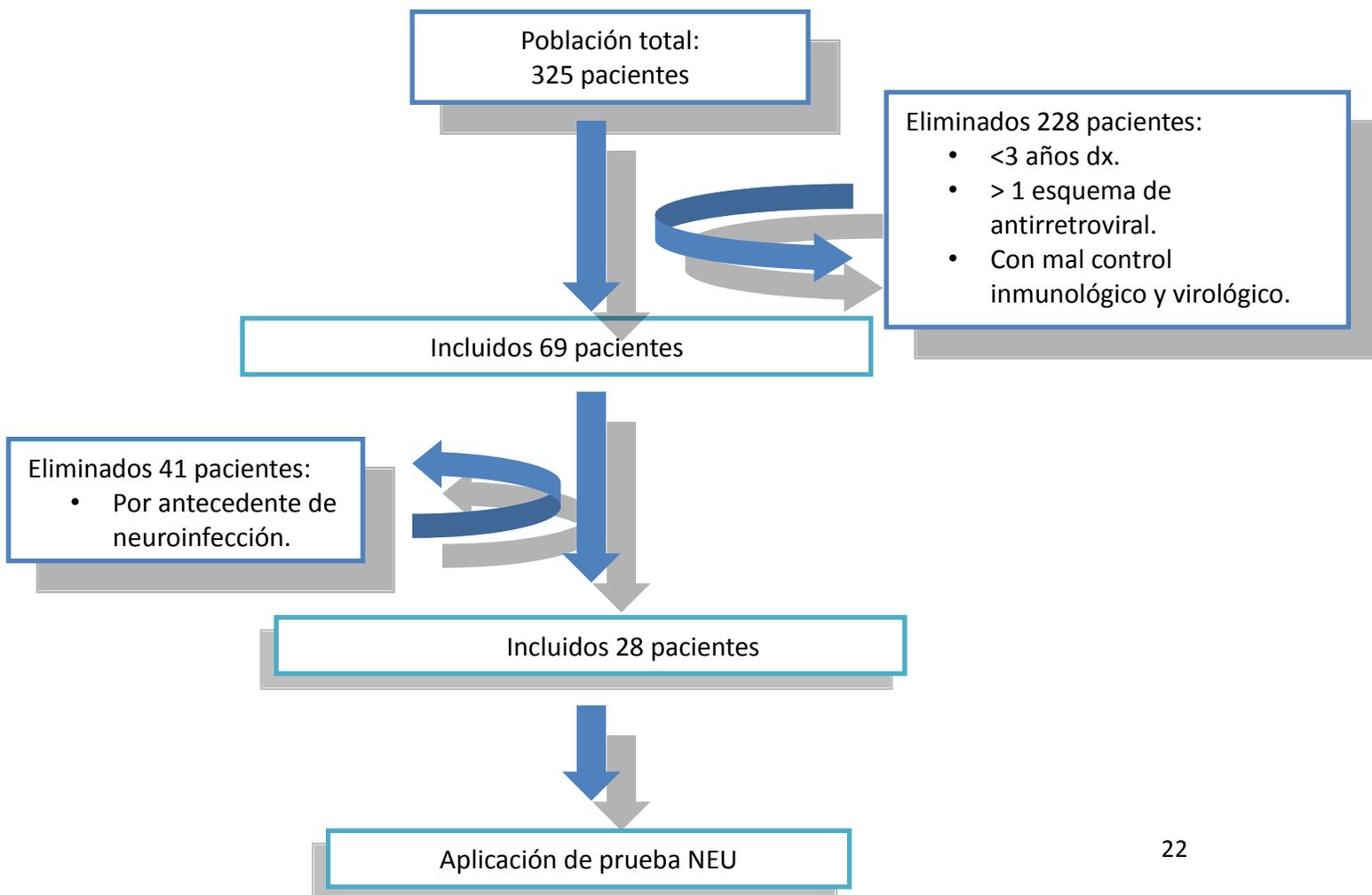
### POBLACIÓN.

Los pacientes en seguimiento en clínica de VIH en el servicio de Infectología Hospital General de México.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyó a los pacientes en seguimiento en clínica de VIH en el servicio de Infectología Hospital General de México, que estaban en buen control.

### PROCESO DE SELECCIÓN DE PACIENTES



## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mayores de 18 años.
- Con más de 3 años de tratamiento antirretroviral y que únicamente hayan recibido un esquema de tratamiento antirretroviral.
- Actualmente con control inmunológico y virológico
- Sin antecedentes de neuroinfección por gérmenes oportunistas.
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen consentimientos informados.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes fuera del período de estudio.
- Uso activo de sustancias psicotrópicas.
- Otras enfermedades neurológicas asociadas a deterioro neurocognitivo

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS.

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Numérica discontinua	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad cumplida en años
Sexo	Nominal	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Masculino 1 Femenino 2
Origen	Nominal	Es el origen territorial de donde proviene una persona	Rural Urbano
Escolaridad	Ordinal	Es un indicador que determina la capacidad del conocimiento de una persona desde el punto de vista cultural, social e intelectual.	Analfabeta Primaria Secundaria Técnico Universitario otros
Ocupación	Nominal	Empleo u oficio que puede realizar un persona	
Coinfecciones asociadas	Nominal	Presencia de infecciones concomitantes de virus de hepatitis B y C	HBV positivo HBC positivo

Comorbilidades asociadas	Nominal	Presencia de enfermedades crónicas en el pacientes como Hipertension arterial, Diabetes Mellitus, Enfermedad Renal Crónica, Dislipidemia	
Tiempo de diagnóstico	Numérica	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de infección por VIH y el ingreso al estudio.	Tiempo en años.
Conteo de CD4+	Numérica discontinua	Valor cuantitativo de células CD 4 + por mm <sup>3</sup> muestras sanguíneas de los pacientes	
Carga viral	Numérica discontinua	Valor cuantitativo de número de copias por mm <sup>3</sup> del virus en muestras sanguineas	
Trastornos neurocognitivo	Ordinal	Resultado de neuroscreening realizados a los pacientes	
Tipo de esquema de TARA	Nominal	Esquema de tratamiento antirretroviral actual que utiliza el paciente	
Tiempo de TARA	Numerica discontinua		
Otros tratamientos	Nominal	Otros fármacos utilizados por el paciente por enfermedades diferentes de la infección por virus de inmunodeficiencia humana	

## **PROCEDIMIENTO.**

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Se estima un periodo aproximado de 1 mes para el desarrollo de este estudio, se realizara entrevista a pacientes que llenen los criterios de inclusión al estudios en donde se recolectara información a través de instrumento de recolección de información y se hará análisis de la información y entrega de resultados.

### **ANALISIS ESTADISTICO.**

Se presentara en el estudio medidas de proporción y tendencia central con el programa estadístico SPSS.

#### **ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.**

De acuerdo con los principios establecidos en Declaración de Helsinki; Reporte Belmont; Pautas CIOMS; GPC/ICH vigentes se considero que esta investigación como sin riesgo para los pacientes por la características del mismo de ser recolección de información a través de entrevista además que no representa modificación en terapia de manejo de patología de base de los pacientes por lo tanto no representa riesgo para los mismos. Se contará con el consentimiento informado firmado por parte del paciente o el que haga de familiar responsable de éste, explicándoles en detalle el tipo de estudio y la confidencialidad del mismo. No se tomaran muestras biológicas de los pacientes por tanto este estudio no representa riesgos de bioseguridad. Esta investigación se llevará a cabo cuando se obtenga la autorización por parte del Comité de Ética en Investigación del Hospital General de México y firma del Consentimiento Informado de los participantes.

#### **RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.**

Los resultados obtenidos de esta investigación aportarán para el desarrollo de un protocolo de manejo para pacientes con infección por VIH y trastorno neurocognitivo en el Hospital General de México, además será producto para presentación de tesis de grado en la subespecialidad de Infectología, igualmente ser presentado como trabajo de investigación en congresos nacionales de Infectología y como artículo publicado en una revista indizada.

#### **RECURSOS DISPONIBLES.**

Investigador principal, un asesor principal y co asesor de la investigación.

#### **RECURSOS A SOLICITAR.**

Resma de papel tamaño carta para las copias de los instrumentos de recolección de la información y para los consentimientos informados de los pacientes.

## RESULTADOS

La población de este estudio fue de 325 pacientes que estaban en seguimiento en la clínica de VIH, en el servicio de Infectología Hospital General de México, de estos se tomó una muestra de 69 pacientes que estuvieran en buen control con un tiempo de diagnóstico mayor de 3 años y que hubieran utilizado únicamente 1 esquema de TARA y se eliminaron 41 que tenían antecedente de neuroinfección y pacientes que no quisieron formar parte del estudio para un total de 28 pacientes. (Diagrama 1)

Se incluyeron 28 pacientes, 22 hombres (78.6%) y 6 mujeres (21,4%). Se identificaron 11 pacientes (39.3%) con riesgo de trastorno neurocognitivo (RTNC) de los cuales 7 (63%) fueron hombres y 4 (33.6%) fueron mujeres; y 17 (60.7%) no tuvieron riesgo de trastorno neurocognitivo; 15 (88.3%) fueron hombres y 2 (11.75) fueron mujeres, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.12$ ). (Ver anexo 3)

La media de edad de la población estudiada fue de 44.2 años, con un mínimo 23 y máximo de 62 años. Entre los pacientes con riesgo de trastorno neurocognitivo tuvieron una media de edad 44.6 años (23-62 años), mientras los pacientes sin riesgo de TNC tuvieron una media de edad 43.9 (23-56 años); al comparar ambos grupos no hubo diferencias estadísticamente significativa ( $p=0.35$ ). (Ver anexo 3)

En cuanto a la escolaridad de los pacientes con riesgo de TNC 1 (9%) era analfabeta, 3 (27.2%) tenían primaria completa, 6 (54.5%) tenían secundaria completa, 1 (9%) tenía licenciatura. Entre los pacientes que no tenían riesgo de TNC 5 (29.4%) tenían primaria completa, 3 (17.6%) tenían secundaria completa, 6 (35.2%) tenían nivel técnico y 3 (17.6%) tenían licenciatura; al comparar los dos grupos no hubo diferencias estadísticamente significativa ( $p=0.072$ ). (Ver anexo 3)

En relación a los criterios riesgo de TNC: en la prueba de escrutinio NEU que fue aplicada a los 28 pacientes, 11 de esos pacientes (39%) refirieron apreciar dificultad para concentrarse; de ellos sólo en 8 de 11 (72.7%) se concluyó tuvieron riesgo de TNC y 3 de 11 pacientes (27.2%) no tenían riesgo de alteraciones neurocognitivas. Nueve de 28

pacientes (32%) refirieron alteración en la memoria, 4 de los 9 pacientes (36.3%) tenían riesgo de TNC y 5 de los nueve (55.5%) no tenían TNC. (Ver anexo 4)

De los 11 pacientes con riesgo de TNC, 8 (72.7%) cumplieron los 3 criterios de la prueba NEU, mientras 3 pacientes (27.3%) cumplieron 2 criterios de la prueba NEU, no cumpliendo el criterio FAS. (Ver anexo 4)

El tiempo de diagnóstico de infección por VIH/SIDA en los pacientes con riesgo de TNC fue de 5.8 años como media, con mínimo de 5 y máximo de 10 años; 5 años en 3 pacientes (27.2%), 6 años en 2 pacientes (18.1%), 4 años en 2 pacientes (18.1%), 8 años en 2 pacientes (19.1%), 3 años en 1 paciente (9%), y 10 años en 1 paciente (9%). Los pacientes que no tuvieron riesgo de TNC tenían una media de diagnóstico de VIH/SIDA de 5 años (3-8 años); 6 pacientes (35.2%) tenían 5 años de diagnóstico, 5 (29.4%) tenían 4 años de diagnóstico, 3 (17.6%) tenían 6 años de diagnóstico, 1 (5.8%) tenía 3 años de diagnóstico, 1 (5.8%) tenía 7 años de diagnóstico, 1 (5.8%) tenía 8 años de diagnóstico. No hubo diferencias estadísticamente diferentes ( $p=0.71$ ). (Ver anexo 5)

El estadio de la infección al momento del diagnóstico de VIH/SIDA entre pacientes con riesgo de TNC era: 10 (90.9%) de los pacientes con en estadio C3 y 1 (9%) en estadio A3; mientras los pacientes sin riesgo de TNC 10 (58.8%) se les clasificó en estadio C3, 3 (17.6%) en estadio A2, 1 (5.8%) en estadio A1, 1 (5.8%) en estadio A3, 1 (5.8%) en estadio B1 y 1 (5.8%) en estadio C2. No hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.423$ ). (Ver anexo 5)

Los 11 (100%) pacientes con riesgo de TNC tuvieron conteo de CD 4 menor a 200 células al momento de diagnóstico y 14 (82.3%) de los pacientes que no tuvieron riesgo de TNC también tuvieron conteo de CD4 menor a 200 cls y 3 (17.7%) tuvieron conteo de CD4 mayor a 200 cls. Sin diferencias estadísticamente significativa ( $p=0.47$ ). (Ver anexo 5)

De los pacientes con riesgo de TNC 6 (54.5%) tenían carga viral (CV) mayor a 100,000 copias/ml y 5 (45.5%) tenían carga viral menor a 100,000 copias/ml; y los pacientes sin riesgo de TNC 9 (52.9%) tenían carga viral mayor a 100,000 copias/ml y 8 (47.1%) tenían

carga viral menor a 100,000 copias/ml. Sin diferencias estadísticamente significativa ( $P=0.35$ ). (Ver anexo 5)

En cuanto a comorbilidades de los pacientes con riesgo de TNC 5 (45.5%) tenían sobrepeso, mientras 2 pacientes (11.7%) sin riesgo de TNC tenían obesidad. En cuanto Diabetes Mellitus, estuvo presente en 1 paciente (5.8%) sin riesgo de TNC, y en ninguno con riesgo de TNC. Dos pacientes (18.2%) con riesgo de TNC tuvieron infección por virus de Hepatitis C (HCV), mientras 1 paciente (5.8%) sin riesgo de TNC tenía este antecedente, lo que no mostró tener diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.63$ ). En cuanto a la infección por virus de hepatitis B, 3 pacientes (17.6%) sin riesgo de TNC tuvieron antecedente de esta infección, y ninguno de los pacientes con riesgo de TNC. (Ver anexo 6)

En cuanto al esquema de tratamiento antirretroviral en los pacientes con riesgo de TNC 4 (36.4%) tenían Lopinavir/ ritonavir más Tenofovir/Emtricitabina; 4 pacientes (36.4%) tenían Abacabir/ Lamiduvina más Efavirenz; 2 (18.2%) Atazanavir más ritonavir más Tenofovir/ Emtricitabina; 1 (9%) Zidovudina/ Lamiduvina más Nevirapina. En los pacientes sin riesgo de TNC 5 (29.4%) tenían Atazanavir más ritonavir más Tenofovir/Emtricitabina, 3 (17.6%) Abacabir/ Lamiduvina más Efavirenz; 6 (35.3%) Lopinavir/ritonavir más Tenofovir/Emtricitabina; 1 (5.8%) Abacabir/ Lamiduvina más Atazanavir más ritonavir; 2 (11.7%) Abacavir/ Lamiduvina más Nevirapina. (Ver anexo 7)

## DISCUSIÓN

Con la implementación de la terapia antirretroviral combinada o de gran actividad la incidencia de demencia asociada al VIH se ha reducido significativamente, sin embargo estudios han demostrado que continua existiendo una alta frecuencia de alteraciones neurocognitivas en personas con VIH describiéndose prevalencias de hasta el 50% de las personas infectadas independientemente del uso de terapia antirretroviral<sup>24</sup>.

Es difícil determinar la incidencia y prevalencia de los trastornos neurocognitivos asociados a VIH (HAND) debido a la gran variedad de criterios utilizados y múltiples instrumentos psicométricos empleados en la búsqueda del mismo<sup>22</sup>, para nuestro estudio se utilizó la prueba NEU de escrutinio para trastorno neurocognitivo, la misma ha mostrado una sensibilidad de 74.5 % y especificidad de 81.1% según Muñoz-Moreno JA et al. 2013, este estudio es el primero en valorar alteraciones neurocognitivas en la clínica de VIH Hospital General de México por lo que nos da una evidencia de la prevalencia de posibles TNC en nuestros pacientes con VIH, siendo necesaria la confirmación mediante valoración e implementación posterior de pruebas diagnósticas por personal de Psicología.

Miguel Bragança, et al<sup>3</sup> en España en 2011 reportan prevalencia de 25% de trastorno neurocognitivo. El estudio CHARTER<sup>8</sup> 2007 mostró como la tasa de alteración cognitiva ha aumentado según los estadios de la infección así como patrón diferente en la presentación siendo actualmente la alteración neurocognitiva asintomática (ANI) y trastorno neurocognitivo leve (TNL) los más prevalentes con 21% y 29% respectivamente reflejando la influencia de la terapia antirretroviral combinada. La alteración de la memoria, el aprendizaje y la función ejecutiva son las alteraciones más frecuentes en pacientes con ANI y TNL más que destreza motora o cuadro demencial con una prevalencia de 36%. Muñoz-Moreno et al. 2010 y E.C Rosca en 2011<sup>3,4</sup> aportan resultados similares con prevalencia de HAND del 42%, refiriendo además una prevalencia de quejas cognitivas auto referidas en 27% de los pacientes y en este sub grupo la prevalencia de HAND fue de 84%. En el estudio que les presentamos en esta ocasión, se encontró una prevalencia de 39% de pacientes con riesgo de trastorno neurocognitivo, de estos 72,7% refirieron problemas para concentración y memoria sin alterar su vida cotidiana coincidiendo con lo reportado previamente.

Fabrice Bonnet et al y Bing Sun et al <sup>1,6</sup> plantean que las enfermedades que pueden producir demencia en pacientes con VIH son muchas, por lo tanto se debe realizar historia clínica minuciosa y apoyado en familiares en la medida de lo posible descartando antecedentes de neuroinfección por oportunistas como toxoplasmosis, criptococosis, tuberculosis del Sistema Nervioso Central o Neurosífilis así como otros factores de riesgo para enfermedad cerebral vascular como alteraciones metabólicas como tabaquismo, dislipidemias, o la Coinfección con virus de hepatitis C que exacerba la respuesta inflamatoria neurotóxica en las células gliales o abuso de fármacos o drogas psicotrópicas. En nuestro estudio se eliminaron factores confusores como antecedente de infección del Sistema Nervioso Central como toxoplasmosis cerebral, neurosífilis, Tuberculosis del SNC, así como el uso de drogas psicotrópicas encontrando en nuestra población únicamente la presencia de sobrepeso en 45.5% sin embargo esta no fue estadísticamente significativa ( $p=0.12$ ) y la coinfección con virus de hepatitis C en 18.2% no mostrando significancia estadística ( $p= 0.63$ ).

Ronal Ellis et al <sup>19</sup> en 2011 reporta asociación con el nadir de conteo de linfocitos TCD4 y prevalencia de HAND siendo mayor en pacientes con menor conteo de linfocitos T CD4 por tanto en estadio 3 de la enfermedad, en nuestro estudio encontramos que 90.9% de los pacientes se encontraban en estadio C3 al momento del diagnóstico sin ser esto estadísticamente significativo ( $p= 0.423$ ) y 100% de los pacientes tenían conteo de linfocitos TCD4 menor a 200 células/mm<sup>3</sup> y 54.5% conteos de CD4 menor a 50 células sin tener significancia estadística( $p=0.47$ ).

Linda Chang et al <sup>10</sup> en 2013 encontró mayor prevalencia de HAND en pacientes mayores de 60 años a pesar de terapia antirretroviral con prevalencia hasta del 53%, describiendo además que los pacientes o los familiares no refirieron observar cambios en el desarrollo diario del paciente. Los pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad en la valoración integral presentaban mayor neuro degeneración, con progresión prácticamente constante de trastorno neurocognitivo a pesar de estar en tratamiento antirretroviral combinado. Nuestro estudio reporta una media de edad de 44 años siendo una población joven en comparación a la mayoría de los reportes de la literatura y esta no tuvo significancia estadística ( $p=0.35$ ). El tiempo de evolución entre el diagnóstico de la

enfermedad y la valoración de TNC entre los pacientes fue de 5.8 años sin embargo esto fue estadísticamente significativa ( $p=0.71$ ) para la asociación con HAND.

JA Mc Combe et al <sup>26</sup> y Thompson Alexander <sup>7</sup> 2012, reportan que los pacientes con carga viral indetectable en plasma mantienen replicación viral en Sistema Nervioso perpetuando la respuesta inflamatoria y llevando a desarrollo de trastornos neurocognitivo a pesar de los diferentes esquemas de terapia antirretroviral. Todos nuestros pacientes estaban bajo terapia antirretroviral combinada en buen control inmunológico y viral, con un solo esquema de TAR durante el seguimiento, no mostrando diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes esquemas ( $p= 0.44$ ).

## CONCLUSIONES

La prevalencia de pacientes con infección por VIH en riesgo de trastorno neurocognitivos fue del 39%, a pesar de estar en buen control inmunológico y viral.

Dentro de los factores estudiados el conteo de CD4 menor a 200 cl/s fue más frecuente en pacientes con infección por VIH/SIDA y riesgo de trastorno Neurocognitivo. Esto puede deberse a que el tamaño de la muestra es pequeño, además se necesita de personal de psicología para implementar las diferentes pruebas para realizar diagnóstico definitivo de trastorno neurocognitivo.

Es necesario realizar un estudio que involucre más pacientes en un mayor periodo de tiempo para establecer conclusiones más firmes con respecto a los factores asociados al desarrollo de trastorno neurocognitivo en pacientes VIH.

# ANEXOS

### ANEXO 1

<b>Instrumento de recolección de datos</b> <b>EVALUACION DE TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS EN PACIENTES VIH EN CONSULTA EXTERNA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL, HOSPITAL GENERAL DE MEXICO</b>						
I.Fecha	II. Nombre del paciente					
III. Numero de expediente	IV. Edad actual					
V. Sexo	Hombre <input type="checkbox"/>	Mujer <input type="checkbox"/>				
VI. Escolaridad	Primaria <input type="checkbox"/>	Secundaria <input type="checkbox"/>	Preparatoria <input type="checkbox"/>	Profesional <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>	
VII. Ocupación						
VIII. Procedencia	Rural <input type="checkbox"/>			Urbana <input type="checkbox"/>		
IX. Somatometria	Peso (Kg)	Talla (cm)	IMC (Kg/M2)	TA (mm/hg)	Glucosa (mg/dl)	
X. Diagnostico						
XI. Años de diagnostico						
XII. Conteo de CD 4	Diagnostico	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses
XIII. Carga Viral	diagnostico	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses
XIV. Terapia antirretroviral actual						
XV. Esquemas previos de terapia antirretroviral						

XVI. Antecedentes de neuroinfección		TB SNC Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Neurosifilis Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Toxoplasmosis cerebral Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Criptococis cerebral Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
XVII. Coinfecciones asociadas		Virus de hepatitis B Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			Virus de hepatitis C Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
XVIII. Comorbilidades asociadas		HTA Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	ERC Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	DM Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Obesidad Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Otros	
XIX. Otros tratamientos							
Test de Screening NEU							
XX. 1. ¿Nota normalmente perdida de la memoria, dificultad para concentrarse, problemas para planificarse?				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
XXI. 2. ¿En qué tareas diría que ha apreciado más cambios?	Concentración <input type="checkbox"/>	Capacidad para pensar <input type="checkbox"/>	Memoria <input type="checkbox"/>	Aprendizaje <input type="checkbox"/>	Planificación <input type="checkbox"/>	Lenguaje y comunicación <input type="checkbox"/>	Uso de manos <input type="checkbox"/>
XXII. 3. en caso de apreciar cambios ¿ cree usted que interfieran en su vida diaria o del trabajo?						Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	

**PRUEBA:**

XX. 4. TMT-A

Tiempo \_\_\_\_\_ segundos

**PRUEBA:**

XX. 5 TMT-B

Tiempo \_\_\_\_\_ segundos

XX. 6 Prueba FAS: Ahora le diré una letra y deberá decirme todas aquellas palabras que se le acudan que empiecen por esa letra. NO servirán como válidas aquellas palabras que sean nombres propios (por ejemplo, nombres de personas o ciudades), ni tampoco palabras derivadas de otras (aumentativos, diminutivos, etc.)

F	
A	
S	

Total F+A+S: \_\_\_\_\_ Palabras correctas

## Anexo 2.

### INSTRUCTIVO DE CÓMO LLENAR HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DEL ESTUDIO.

#### EVALUACION DE TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS EN PACIENTES VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN CONSULTA EXTERNA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL, HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

El instrumento de recolección de datos se inicia:

- I. Indicando la fecha de entrevista al paciente para el estudio.
- II. En el área de identificación del paciente se escriben las iniciales del nombre y apellidos del paciente con el fin de guardar confidencialidad de éste.
- III. Escriba el número de la ficha que corresponda a cada paciente.
- IV. Escribir la edad en años del paciente.
- V. Señalar el género del paciente, si es hombre marcar la letra M y si es mujer marcar la letra F.
- VI. Escriba la escolaridad del paciente según años de estudio cursados por el paciente.
- VII. Se escribe el empleo u oficio actual que desempeña el paciente o si no tiene alguno.
- VIII. Se indica el domicilio actual de procedencia del paciente.
- IX. Especificar el peso talla y signos vitales del paciente al momento de la entrevista.
- X. Se escribirá el diagnostico infectológico al momento de la entrevista.
- XI. Se determinará tiempo en años del diagnostico plasmado.
- XII. Se plasmara el conteo de células CD4 al momento del diagnóstico y controles de los mismos.
- XIII. Se plasmara la carga viral determinada al momento de diagnostico y controles de los mismos.
- XIV. Se describirá el tratamiento antirretroviral actual del paciente.
- XV. Se describirá si el paciente ha utilizado esquemas de tratamiento antirretroviral previo y cuales así como tiempo de cada uno.
- XVI. Se plasmara si el paciente en algún momento desde el diagnostico ha sido tratado por neuroinfección y cual

- XVII. Se describirá si hay presencia de coinfección por virus de hepatitis B o C.
- XVIII. Se indicará si hay presencia de Comorbilidades asociadas como Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes Mellitus, Enfermedad Renal Crónica, Dislipidemias en el paciente.
- XIX. Se plasmara si el paciente al momento de la entrevista está utilizando algún tratamiento farmacológico.
- XX. En este espacio de indicara los ítems de la escala de neuro Screening NEU para trastornos neurocognitivos según lo indicado en la escala. Está compuesto por diferentes pruebas, principalmente por 3 preguntas iniciales y 3 pruebas neuropsicológicas.
- Se le realizara el cuestionario realizando las preguntas

1. ¿Nota normalmente pérdidas de memoria, dificultades para concentrarse, o problemas para planificarse? El paciente debe responder si o no a la misma
2. ¿En que tareas diría que ha apreciado más cambios? Y se les expondrá las siguientes opciones: concentración, capacidad para pensar, memoria, aprendizaje, lenguaje, uso de manos y otras.
3. En caso de apreciar cambios ¿cree que interfieren en su vida diaria o trabajo? El paciente deberá responder si o no
4. TMT A. en esta etapa de la encuesta se le extiende una hoja con una serie de números, (1-25) el paciente deberá unirlos con una línea en orden lo más rápido que pueda iniciando por el numero 1 hasta llegar al número final, lo debe realizar tan rápido como pueda procurando no levantar el lápiz del papel. Si hubiera error al realizar la prueba por el paciente se le explicará nuevamente la prueba y se le pedirá que continúe desde el último número completado correctamente en la secuencia, se hubiera error nuevamente en la prueba se le tomara la mano al paciente y se le guiará con el lápiz y después se borrara el trazado y se le pedirá que lo intente el mismo nuevamente si es incapaz de realizar esta fase se abandonara el test.
5. TMT B. en esta etapa de la prueba se le presentara una hoja con números y letras. El paciente deberá unir los números de menor a mayor y las letras por orden alfabético de forma alternativa de manera que una el número 1 con la letra A, el 2 con la letra B y así sucesivamente tan rápido como pueda y procurando no

levantar el lápiz del papel. Si hubiera error al realizar la prueba por el paciente se le explicará nuevamente la prueba y se le pedirá que continúe desde el último número completado correctamente en la secuencia, se hubiera error nuevamente en la prueba se le tomara la mano al paciente y se le guiará con el lápiz y después se borrara el trazado y se le pedirá que lo intente el mismo nuevamente si es incapaz de realizar esta fase se abandonara el test.

6. FAS. En esta etapa de la prueba se le dirá al paciente una letra (FAS) y deberá decir todas aquellas palabras que se le acudan a la mente, siendo no validas aquellas palabras que se sean nombres propios de personas o ciudades 1 minuto por palabra y se medirá tiempo.

Anexo 3

Características Sociodemográficas de pacientes con Infección por Virus De Inmunodeficiencia Humana y Trastorno Neurocognitivo con tratamiento antirretroviral en la clínica de VIH Servicio de Infectología, Hospital General De México Junio a Julio 2013.

<b>Variables</b>	<b>Total n=28 (%)</b>	<b>Pacientes con ‡TNC n=11</b>	<b>Pacientes sin ‡TNC n=17</b>	<b>P*</b>
Edad media (min-máx)	44,2 ( 23-62)	44,6 (23-62)	43,9 (23-56)	*0.35
Sexo, F (%)				*0.12
Femenino	6 (21.4)	4 (33.6)	2 (11.7)	
Masculino	22 (78.6)	7 (63)	15 (88.3)	
Escolaridad, F (%)				*0.072
Analfabeta	1 (3.6)	1 (9)	0	
Primaria	8 (28.6)	3 (27.2)	5 (29.4)	
Secundaria	9 (32.1)	6 (54.5)	3 (17.6)	
Técnico	6 (21.4)	0	6 (35.2)	
Licenciatura	4 (14.3)	1 (9)	3 (17.6)	

\*prueba de Chi cuadrada de Pearson

‡TNC: trastorno neurocognitivo asociado a VIH.

Anexo 4

Criterios diagnósticos de Trastorno Neurocognitivo en pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana con tratamiento antirretroviral en la clínica de VIH Servicio de Infectología, Hospital General de México Junio a Julio 2013 (n=11)

Paciente	TMT A	TMT B	FAS	Número de criterios cumplidos por el paciente
1	Alterado	Alterado	Alterado	3
2	Alterado	Alterado	Alterado	3
3	Alterado	Alterado	Alterado	3
4	Alterado	Alterado	No Alterado	2
5	Alterado	Alterado	Alterado	3
6	Alterado	Alterado	Alterado	3
7	Alterado	Alterado	Alterado	3
8	Alterado	Alterado	Alterado	3
9	Alterado	Alterado	Alterado	3
10	Alterado	Alterado	No Alterado	2
11	Alterado	Alterado	No Alterado	2

Anexo 5

Características clínicas de los pacientes con Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana y Trastorno Neurocognitivo con tratamiento Antirretroviral en la clínica de VIH Servicio de Infectología, Hospital General de México Junio a Julio 2013

Variable	Total n =28	Pacientes con *TNC n = 11	Pacientes sin *TNC n =17	*P
Tiempo de diagnóstico de VIH/SIDA, en años, media (min-máx)	5.36 (3-10)	5.8 (5 -10)	5 (3-8)	*0.71
<sup>d</sup> Categoría de la infección al momento del diagnóstico.				
1 (3.5)	0	1(5.8)		
A1 3 (10.7)	0	3(17.6)	*0.423	
A2 2(7)	1(9)	1(5.8)		
A3 1(3.5)	0	1(5.8)		
B1 0	0	0		
B2 0	0	0		
B3 0	0	0		
C1 1(3.5)	0	1(5.8)		
C2 20(71.4)	10(90.9)	10(58.8)		
C3				
<sup>d</sup> Conteo de CD4 inicial.				
<50 células/mm <sup>3</sup>	12(42,8)	6(54,5)	7(41,2)	
51-100 células/mm <sup>3</sup>	4(14,2)	0	3(17,6)	*0.47
101-200 células/mm <sup>3</sup>	9(32,1)	5(45,5)	4(23,5)	
>200 células/mm <sup>3</sup>	3(10,7)	0	3(17,6)	
<sup>d</sup> Carga viral inicial				
<100,00copias	15(50)	6(54,5)	8(47,1)	*0.35
100,000 a 500,000 copias	13(46,5)	5(45,5)	8(47,1)	
>500,000 copias	1(3,5)	0	1(5,8)	

Datos del momento del diagnóstico inicial de infección por VIH/SIDA. Frecuencias (%)

\*prueba de Chi cuadrada de Pearson.

\*TNC: trastorno neurocognitivo asociado a VIH.

### Anexo 6

Comorbilidades en pacientes con Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana y Trastorno Neurocognitivo con tratamiento Antirretroviral en la clínica De VIH Servicio de Infectología, Hospital General de México Junio a Julio 2013

<b>Variable</b>	<b>Total n =28</b>	<b>Pacientes con *TNC n =11</b>	<b>Pacientes sin *TNC n =17</b>	<b>*p</b>
Sobrepeso, F (%)	7(25)	5(45.5)	2(11,7)	0.12
Diabetes Mellitus (5%)	1(5,5)	0	1(5,8)	0.78
Antecedente de Infección con HBV, F (%)	3(10,7)	0	3(17,6)	0.14
Antecedente de infección con HCV, F (%)	3(10,7)	2(18.2)	1(5,8)	0.63

\*prueba de Chi cuadrada de Pearson.

\*TNC: trastorno neurocognitivo asociado a VIH.

### Anexo 7

Esquema de tratamiento antirretroviral en pacientes con Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana y Trastorno Neurocognitivo con tratamiento Antirretroviral en la clínica De VIH Servicio de Infectología, Hospital General de México Junio a Julio 2013

Esquema	Total n=28	Pacientes con *TNC n=11	Pacientes sin *TNC n=17	*p
EFV+TDF/FTC	0	0	0	0.44
ATZ+rit+TDF/FTC	7(25)	2(18,2)	5(29,4)	
ABC/3TC+EFV	7(25)	4(36,3)	3(17,6)	
LOP/rit+TDF/FTC	10(35,7)	4(36,3)	6(35,2)	
ZDV/3TC+NVP	1(3,5)	1(9,1)	0	
ABC/3TC+ATZ+rit	1(3,5)	0	1(5,8)	
ABC/3TC+NVP	2(7,14)	0	2(11,7)	

\*prueba de Chi cuadrada de Pearson

\*TNC: trastorno neurocognitivo asociado a VIH.

## REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Fabrice Bonnet, Helene Amieva, Fabienne Marquant, Charlotte Bernard, Mathias Bruyand. Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *AIDS* 2013, 27:391–400
- 2.E.C Rosca, O. Rosca, RD. Chirileanu. Neurocognitive disorders due to HIV infection. *HIV & AIDS Review* 10 (2011) 33–37
- 3.José A. Muñoz-Moreno, Jordi Blanch Andreu. Trastornos neurocognitivos en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Med clin (Barc)*. 2009; 132(20):787-791
- 4.Grazina Cholewinska, Bogna Szymanska. The mental symptoms and neurocognitive impairment associated with HIV infection. *HIV and AIDS review*. Vol.8, 2. 2009
- 5.David M. Stoff. Mental health research in HIV/ AIDS and aging: problems and prospects. *AIDS* 2004, 18 ( suppl 1): S3-S10
- 6.Bing Sun, MD, PhD, Linda Abadjian, Hans Rempel, Alexander Monto. Differential Cognitive Impairment in HCV Coinfected Men With Controlled HIV Compared to HCV Monoinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:190–196
- 7.Alexander W Thompson, MD, MBA, MPH Andrew A Pieper. Dementia and delirium in HIV-infected patients. *UpToDate*. March, 2013.
- 8.Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan nacional sobre el Sida (SPNS). Documento de Consenso sobre el Manejo Clínico de los Trastornos Neurocognitivos Asociados a la Infección por el VIH. Noviembre 2012.
- 9.Samanta Simioni, Matthias Cavassini, Jean-Marie Annoni. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010, 24:1243–1250

10. Linda Chang, John L. Holt, Renat Yakupov. Lower reserve cognitive brain aging infected human immunodeficiency virus. Neurobiol Aging. 2013 Apr;34(4):1240-53
11. Pichili Vijaya Bhaskar Reddy, Nimisha Gandhi, et al. HIV-1 gp 120 induces antioxidant response element-mediated expression in primary astrocytes: role in HIV associated neurocognitive disorder. *Neurochemistry international* 61 (2012) 807-814
12. Lysa Boisse, M. John Gill. HIV infection of the Central Nervous System: Clinical features and Neuropathogenesis. *Neurol. Clin* (2008) 799-819
13. Peter J. Gaskill, Tina M. Calderon, Aimee J. Luers. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection of Human Macrophages Is Increased by Dopamine. *The American Journal of Pathology*, vol. 175, No 3, September 2009.
14. Justin C. McArthur, Bruce J. Brew. HIV-associated neurocognitive disorders: is there a hidden epidemic? *AIDS* 2010, 24: 1367-1370.
15. Yulin Zhang, Meixia Wang, Hongjun Li. Accumulation of nuclear and mitochondrial DNA damage in the frontal cortex cells of patients with HIV associated neurocognitive disorders. *BRAIN RESEARCH* 1458 (2012) 1-11
16. Virawudh Soontornni, David J. Moore, Ben Gouaux, et al. Cerebral  $\beta$ -amyloid deposition predicts HIV-associated neurocognitive disorders in APOE  $\epsilon$  4 carriers. *AIDS* 2012, 26: 2327-2335.
17. Adolf Pfefferbaum, Margaret J. Rosenbloom, Stephanie A. Sassoon. Regional Brain Structural Dymorphology in Human Immunodeficiency Syndrome, Alcoholism and Age. *BIOL PSYQUIATRY* 2012; 72: 361-370.
18. Keneth W. Witwer, Stephanie L. Sarbanes, Jonathan Liu. A plasma microRNA signature of acute lentiviral infection: biomarkers of central nervous system disease. *AIDS* 2011, 25: 2047-2067.

19. Ronald J. Ellis, Jayraan Badiee, Florin Vaida. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2011, 25: 1747-1751.

20. AK Njamnshi, AC-Zoung Kanyi Bissek. Risk factors for HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in sub-Saharan Africa: the case of Yaounde-Cameroon. *Journal of the Neurological Sciences*. Vol. 285. 2009.

21. Timothy C. Durazno, Johannes C. Rothlind, Valerie A. Cardenas. Smoking and heavy drinking and chronic human immunodeficiency virus: consequences for neurocognition and brain morphology. *Alcohol*. Vol. 41, No 7, 2007: 489-501.

22. The Mind Exchange Working Group. Assessment, Diagnosis and Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Associated Neurocognitive Disorders (HAND): A Consensus Report. *Clinical Infectious Diseases*. November 28, 2012

23. Francisco Bernal-Cano. El virus de inmunodeficiencia humana VIH y el sistema nervioso. Principios generales. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:124-141

24. Miguel Bragança, Antonio Palha. Trastornos neurocognitivos asociados con la infección por el VIH. *Actas Esp Psiquiatr* 2011;39(6):374-83

25. Acad. Dr. Bernardo Boleaga-Durán. Neuroimagen del deterioro cognitivo. *Anales de Radiología México* 2012; 4:191-199.

26. JA McCombe, P Vivithanaporn, MJ Gill and C Power. Predictors of symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders in universal health care. *British HIV Association*. 1468-1293.2012.

27. David J. Moore, Mollie JP Roediger, Lynn E. Identifying an abbreviated test battery for detecting HIV-associated neurocognitive impairment in a Managed early HIV infected cohort. *PLoS ONE* 7 2012 (11): 47310.

28.Sakamoto, Maiko PhD; Marcotte, Thomas D. Classification accuracy simultaneous HIV Dementia Scale for HIV-associated neurocognitive disorders in the CHARTER Cohort. JAIDS.2012

29.Steinbrink F, Evers S, Buerke B, Young P. Cognitive impairment in HIV infection is associated with MRI and CSF pattern of neurodegeneration. Eur J Neurol. 2012 Oct 25.