



11227
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA
I. S. S. S. T. E.
C.H. 20 DE NOVIEMBRE

FRECUENCIA Y ETIOLOGIA DE DEMENCIA EN PACIENTES
CON SIDA
REVISION BIBLIOGRAFICA

TRABAJO DE INVESTIGACION REALIZADO POR EL
DR. JOSE LUIS URBINA MARIN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA



MEXICO, D.F.

1993

FALLA DE ORIGEN 1995



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

FACULTAD DE MEDICINA

I. S. S. S. T. E.

C.H. 20 DE NOVIEMBRE

FRECUENCIA Y ETIOLOGIA DE DEMENCIA EN PACIENTES CON SIDA
REVISION BIBLIOGRAFICA

TRABAJO DE INVESTIGACION REALIZADO POR EL
DR. JOSE LUIS URBINA MARIN

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

M. Garcia Maudy Cahug

DR. RAFAEL SANCHEZ CABRERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Rosa Ruiz Illescas

DRA. ROSA RUIZ ILLESCAS
ASESOR DE TESIS

Francisco Calderon Martinez

DR. FRANCISCO CALDERON MARTINEZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE MEDICINA INTERNA

Erasmio Martinez Cordero

DR. ERASMO MARTINEZ CORDERO
JEFE DE LA OFICINA DE INVESTIGACION Y DIVULGACION

Eduardo Llamas Gutierrez

DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



JEFATURA
DE ENSEÑANZA

AGRADECIMIENTOS

A MI TUTORA: DRA. ROSA RUIZ ILLESCAS

Gracias a su apoyo y orientación así como colaboración en este trabajo y en muchas otras labores durante mi formación.

A MI PROFESOR: DR. MARIO HERNANDEZ YAÑEZ

Su comprensión, paciencia y apoyo brindado en todo momento para culminar una meta

A MIS PROFESORES

Quienes me brindaron su invaluable orientación y paciencia en todo momento requerido



DEDICATORIA

A MIS PADRES CUCA Y JOSE LUIS
Con gratitud, respeto y amor
Por su apoyo y confianza

A MI ABUELA PAZ
Que sin estar presente en persona
su recuerdo y cariño brindado
es un estímulo diario

A MIS HERMANOS
Por tener su apoyo y comprensión

A MIS TIOS LAURA, ELVIA, ALFREDO Y EUSEBIO
Por tener su apoyo sin condiciones en todo momento

A MIS PRIMOS
QUE ESTIMULAN MI DESEO DE SUPERACION

INDICE

INTRODUCCION.....	1
HISTORIA.....	3
EPIDEMIOLOGIA.....	3
DEFINICION.....	5
DIAGNOSTICO.....	5
CLASIFICACION.....	6
DEMENCIA.....	7
CLASIFICACION DE COMPLEJO DE DEMENCIA.....	13
BIBLIOGRAFIA.....	18
FE DE ERRATAS.....	23

INTRODUCCION

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), que conduce a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), encuentra y revela despiadadamente las vulnerabilidades de nuestro sistema de cuidado médico y nuestras estructuras sociales, económicas y políticas. Los temas que circundan al SIDA penetran en casi todas las esferas de la existencia humana: investigación científica, ética, ley, prisiones, mundo del arte, economía, relaciones internacionales e intimidad personal. En un sentido amplio, el SIDA y la infección por VIH-1 así como las enfermedades infecciosas a lo largo de la historia del ser humano, evolucionan de modo inexorable para aprovechar los nichos de oportunidad que aparecen conforme evoluciona la sociedad humana. Si bien podemos asegurar que esto seguirá ocurriendo y que continuarán apareciendo nuevas enfermedades infecciosas. No es agradable reconocer que a pesar de un espectacular avance tecnológico médico y aunado a un intento de un mejor conocimiento médico de los eventos fisiopatológicos de las enfermedades, el SIDA no tiene en el momento actual, a pesar de las investigaciones realizadas, un tratamiento eficaz cien por ciento; además que la enfermedad tiene una evolución inexorable hacia la muerte, en aquellos pacientes que padecen esta enfermedad. Es lo mencionado anteriormente, la importancia básica para tratar de prevenir la enfermedad, además de realizar un diagnóstico temprano de la misma para poder dar a nuestro paciente un apoyo médico adecuado a sus necesidades de salud.

El SIDA se sabe que tiende a dañar casi la totalidad de los órganos del ser humano, y no siendo el propósito de esta revisión detallar todas y cada una de las afecciones dadas por esta enfermedad, se mencionara brevemente un panorama general de la enfermedad (historia, epidemiología, definición, diagnóstico y clasificación); puntualizando como es el propósito de esta revisión, la causa de la demencia en los pacientes con SIDA.

Dado la amplia investigación que se lleva día a día en esta enfermedad, puede ser que a corto plazo lo informado en esta revisión sea incorrecto y obsoleto, a pesar del esfuerzo realizado por obtener

información lo más reciente posible. Por lo que debemos continuar con una actualización constante en cuanto a los cambios dados en el SIDA de acuerdo a las investigaciones realizadas.

HISTORIA

A finales del decenio de 1970, los médicos de las costas este y oeste de Estados Unidos empezaron a atender enfermos que se presentaron con complicaciones de deficiencia inmunitaria grave, pero en quienes no fué posible identificar una causa conocida de supresión inmunitaria. Estos pacientes, varones homosexuales con actividad sexual, tenían sarcoma de Kaposi, neumonia por *Pneumocystis carinii*, candidiasis bucal y esofágica, así como otras infecciones y neoplasias características de depresión grave de la inmunidad mediada por células (13). Poco después se notaron complicaciones similares entre usuarios de drogas por vía intravenosa y luego entre receptores de transfusiones de sangre y productos de la misma, incluso hemofílicos (13). Más tarde, esta enfermedad se denominó síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el cual se encontró que era causado por infección por un virus recién identificado que primero se llamó virus de la leucemia-linfoma de células T humano III (HTLV-III)(13) o virus relacionado con linfadenopatía (LAV) y después fue renombrado como virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Este virus, un retrovirus humano, infecta los linfocitos auxiliares T y en el transcurso de años conduce, por mecanismos que aún se están elucidando, al agotamiento de estas células y la aparición de deficiencia inmunitaria progresiva, grave e irreversible. Durante los últimos 10 años, la infección por este virus se ha difundido en todo el mundo y ha producido la pandemia actual de SIDA.

EPIDEMIOLOGIA

Desde 1981 se han notificado en 153 países más de 220 000 casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En la actualidad la Organización Mundial de la Salud calculó que

5 a 10 millones de personas están infectadas en todo el mundo por VIH-1, y que de este reservorio humano asintomático de la infección continuará la transmisión a otras personas de tal manera que en los próximos años habrá casi 1 millón de casos de SIDA (13).

Estudios epidemiológicos han demostrado de manera consistente que la forma VIH-1 tiene tres mecanismos principales de transmisión: Transmisión sexual, que puede ser homosexual, bisexual o heterosexual; transmisión parenteral, que incluye transmisión de productos sanguíneos infectados, así como la inyección con agujas o jeringas contaminadas con sangre; y la transmisión perinatal, si bien las proporciones de casos dentro de cada categoría lo mencionamos a continuación, conociendo que existen tres patrones epidemiológicos básicos en todo el mundo.

El primer patrón que se observa en regiones desarrolladas como Europa Occidental, Australia, Nueva Zelanda, Norteamérica y algunas áreas urbanas de Latinoamérica. Los hombres homosexuales, o bisexuales y las personas que se administran drogas intravenosas son los principales grupos infectados.

El segundo patrón predomina en África y está en aumento en algunas regiones de Latinoamérica y el Caribe. La transmisión heterosexual es el principal mecanismo de transmisión en estas áreas.

El tercer patrón es evidente en Europa Oriental, Norte de África, Oriente medio, Asia, y casi todas las partes del pacífico excluyendo Australia y Nueva Zelanda. Habiéndose detectado pocos casos por lo que se piensa que la infección se introdujo a mediados de 1980 y su mecanismo de transmisión es por medio de homosexuales, heterosexuales o toxicómanos que se administran drogas por vía intravenosa.

En algunos países de África Occidental se ha vuelto epidemia la infección con otro retrovirus humano, conocido

como VIH-2. Se indica que su medio de transmisión del VIH-2 es el mismo que para el VIH-1. En Estados Unidos de Norteamérica se diagnosticaron únicamente 12 casos de VIH-2, en pacientes que visitaron o vivieron en Africa Occidental (13).

Por tanto, la probabilidad de la transmisión por VIH-1 en nuestro punto de vista parece que guarda relación con la posibilidad de infección por VIH-1 en una determinada población, factores de comportamiento que aumentan el riesgo de contacto con individuos infectados, una amplia variedad de factores biológicos que determinan la infectividad del individuo infectado y factores que influyen en la susceptibilidad de la persona no infectada, como la presencia de otras enfermedades venéreas. Por tanto, la prevención y el control de la infección por VIH-1 dependen del reconocimiento de estas variables de transmisión y de los esfuerzos educativos para prevenir la infección.

DEFINICION

Cuando la Epidemia empezó por vez primera, los Centers for Disease Control (CDC) idearon una definición de SIDA para propósitos de vigilancia. En esta definición, modificada en varias ocasiones, se usó el surgimiento de una complicación de inmunosupresión, como Sarcoma de kaposi, Linfoma de células B e infecciones oportunistas, y se aprovechó la función defectuosa de las células T como definitoria de SIDA. Los pacientes con síntomas más leves, por ejemplo linfadenopatía, fiebre, pérdida de peso o algodoncillo, se clasificarán como complejo relacionado con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (ARC).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de infección por VIH-1 depende de detectar

virus o una respuesta serológica a este ultimo. El procedimiento recomendado comprende las pruebas de detección de valoración inmunosorbente ligada a enzimas (ELISA), que reconoce anticuerpos específicos para la infección por VIH-1, seguida de confirmación de inmunotransferencia Western que es muy sensible y específica.

En resumen, una prueba de ELISA positiva se deberá confirmar con inmunoelectrotransferencia Western antes de informar el diagnóstico a un paciente.

CLASIFICACION
SISTEMA DE CLASIFICACION PARA VIH revisado por CDC

CATEGORIA CLINICA A	CATEGORIA CLINICA B6	CATEGORIA CLINICA C6
<p>Infección asintomática por VIH</p> <p>Linfadenopatía persistente y generalizada - (LPG)*.</p> <p>Enfermedad aguda por VIH.</p> <p>*Ganglios en 2 o más sitios extra inguinales menores de 1 cm de diametro por * o + de 3 meses.</p> <p>‡Mencionado ser atribuido a infección por VIH o tener un curso clínico complicado para su manejo por VIH.</p> <p>‡Estos son los casos definidos en 1987 por la CDC.</p>	<p>Endocarditis bacteriana, meningitis, neumonía, sepsis.</p> <p>Candidiasis vulvovaginal persistente más de un mes.</p> <p>Candidiasis orofaríngea.</p> <p>Displasia cervical severa o carcinoma.</p> <p>Sx constitucional</p> <p>Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ o diarrea ≥ 1 mes.</p> <p>Leucoplaquia velada o oral.</p> <p>Herpes Zoster ≥ 2 cuadros o + de 1 dermatoma.</p> <p>Purpura trombocitopenica idiopática.</p> <p>Listeriosis</p> <p>Tuberculosis pulmonar</p> <p>Nocardiosis</p> <p>Enfermedad inflamatoria pélvica.</p> <p>Neuropatía periférica</p>	<p>Candidiasis: Esofágica traqueal y bronquial.</p> <p>Coccidioidomicosis extrapulmonar.</p> <p>Criptococosis extrapulmonar.</p> <p>Criptosporidiosis intestinal.</p> <p>Retinitis por CMV o afectación de bazo, hígado. Encefalopatía por VIH.</p> <p>Herpes simple con úlceras mucocutáneas ≥ 1 mes, neumonía o bronquitis.</p> <p>Isosporiasis Crónica mayor de 1 mes.</p> <p>Sarcoma de Kaposi.</p> <p>Linfoma no Hodgking tipo Burkitt, sarcoma linfoma primario de SNC.</p> <p>M. avium o M. kansasii extrapulmonar</p> <p>Tb extrapulmonar.</p> <p>Toxoplasmosis cerebral.</p>

SISTEMA DE CLASIFICACION

CATEGORIA DE CELULAS CD4	CATEGORIA CLINICA		
	A	B	C
(1) $\geq 500/\text{mm}^3$	A1	B1	C1
(2) 200-499/ mm^3	A2	B2	C2
(3) menos de 200/ mm^3	A3	B3	C3

Ejemplificando, un paciente con un recuento de CD4 de 300/ mm^3 con toxoplasmosis cerebral se encontraria clasificado en C2.

DEMENCIA

La Demencia se encuentra agrupada dentro de los sindromes mentales organicos según el DSM-IIIr (19), que es el documento que engloba los criterios diagnósticos para todos los transtornos mentales conocidos al momento.

La Demencia se encuentra englobada en aquellos transtornos que producen un deterioro cognitivo relativamente global.

El DSM-IIIr sólo basa el diagnóstico de Demencia en cuanto a sus datos clinicos y no en su pronóstico, pero es de característica aceptada que su evolución es progresiva en la mayor parte de los casos e insidiosa y requiere más tiempo para establecerse.

Se ha tomado arbitrariamente un lapso de 6 meses para contemplarla como diagnóstico. Aunque es pertinente mencionar que hay patologías que evolucionan en un lapso más corto. Debido a ésto solo la definiremos en forma general y daremos sus criterios diagnósticos (19).

La sintomatología esencial de la demencia consiste en un deterioro de la memoria a corto plazo, asociado a un deterioro del pensamiento abstracto, de la capacidad de

juicio, y otras alteraciones de las funciones corticales superiores o de cambios de personalidad. La alteración es lo suficientemente grave como para interferir de forma significativa las actividades laborales y sociales y las relaciones con los demás. El delirium y la Demencia pueden coexistir.

La demencia aparece predominantemente en la vejez, aunque en casos específicos puede aparecer en otras edades, inclusive en la infancia (19). El curso depende de la etiología. Las más frecuentes incluyen el tipo degenerativo primario (Alzheimer), la debida a trastornos vasculares (demencia multi-infartos); las infecciones del SNC, donde se incluyen sífilis, tuberculosis, virus, SIDA (11), Creutzfeldt Jacob, traumatismos craneales, deficiencia de ácido fólico, anemia perniciosa, hidrocefalia normotensa, Corea de Huntington, Esclerosis Múltiple, Enfermedad de Pick, degeneración cerebelosa, Enfermedad de Parkinson, estados posanóxicos o posthipoglucémicos.

Los diagnósticos diferenciales deben hacerse con el proceso natural del envejecimiento, la esquizofrenia o un episodio depresivo mayor.

De acuerdo a lo dicho con anterioridad describiremos a continuación los criterios diagnósticos de Demencia según el DSM-IIIr(19).

- A. Las pruebas evidentes de deterioro de la memoria a corto y largo plazo. El deterioro de la memoria a corto plazo (incapacidad para aprender nueva información) se manifiesta a través de la incapacidad de recordar el nombre de 3 objetos al cabo de 5 minutos. El deterioro de la memoria a largo plazo (incapacidad para recordar una información que era conocida en el pasado) se manifiesta a través de la incapacidad para recordar hechos del propio pasado del sujeto (por ejemplo, lo que le ocurrió ayer, lugar de nacimiento, profesión) o

hechos conocidos por todos (por ejemplo, presidentes anteriores, fechas señaladas).

B. Al menos uno de los siguientes síntomas:

- 1) Deterioro del pensamiento abstracto, manifestado por la incapacidad para encontrar semejanzas y diferencias entre palabras relacionadas entre sí, dificultad en la definición de palabras y conceptos, así como en tareas similares.
- 2) Deterioro de la capacidad de juicio, indicado por la incapacidad de tomar medidas razonables en cuanto a situaciones y problemas relacionados con el trabajo o el contacto interpersonal y familiar.
- 3) Otros trastornos de las funciones corticales superiores, como afasia, apraxia, agnosia, y "dificultades constructivas" (por ejemplo incapacidad para copiar figuras tridimensionales, ensamblaje de bloques, o poner palillos en un orden de acuerdo a modelos específicos).
- 4) Modificaciones en la personalidad (alteración o acentuación de los rasgos premórbidos).

C. La alteración en A y en B interfiere en forma significativa en las actividades laborales y sociales habituales, o en las relaciones con los demás.

D. No aparece exclusivamente durante el curso del delirium.

E. Además 1) ó 2):

- 1) demostración, a través de la historia, el examen físico, o las pruebas de laboratorio, de una causa (o factor) orgánica específica que se estima etiológicamente relacionada con la alteración.
- 2) En ausencia de tal evidencia, puede presuponerse un factor etiológico orgánico si la alteración no puede atribuirse a ningún tipo de trastorno mental no orgánico (por ejemplo, una depresión mayor que fuera responsable del deterioro cognitivo).

De acuerdo a los hechos mencionados con anterioridad, podemos decir que la relación entre la demencia y los pacientes con SIDA se encuentra dada de acuerdo al grado de afectación de las células CD4. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) suele acompañarse de diversas complicaciones neurológicas que pueden afectar a todas las partes del neuroeje (3). Como podemos ver de acuerdo a la clasificación de la CDC los trastornos están relacionados en gran parte, y a veces de manera exclusiva, con el grado de inmunosupresión. Con lo anterior en investigaciones previas se ha demostrado que la demencia, se relaciona con infección avanzada por VIH-1, en tanto que la neuropatía desmielinizante es una característica de una etapa más temprana; siendo las siguientes fases aplicables a padecimientos neurológicos:

- 1) Fase temprana y latente en clínica el recuento de CD4 es normal.
- 2) Fase temprana tardía cuando los recuentos de CD4 se aproximan de 250 a 500/mm³.
- 3) Fase avanzada se caracteriza por recuentos de menos de 250/mm³.

La disfunción neurológica es una complicación frecuente del SIDA. Aproximadamente el 60% de pacientes con SIDA tiene síntomas neurológicos y un 80 a 90% tienen anomalías neuropatológicas al realizarseles autopsia. Los problemas neurológicos comunes incluyen toxoplasmosis, criptococosis y linfoma primario de cerebro. Además, varios síndromes neurológicos también ocurren frecuentemente con el SIDA o complejo relacionado con el SIDA; ellos incluyen complejo de demencia por SIDA, mielopatía vacuolar, meningitis séptica y neuropatía periférica (11), como se ha dicho anteriormente los síndromes neurológicos se relacionan de acuerdo al estadio de la infección por VIH-1. Pero se deberá de tomar en cuenta que dentro de los diagnósticos diferenciales de la demencia se encuentra la ansiedad y la depresión, mismos que en estudios realizados en pacientes asintomáticos únicamente

el 2.9% de 70 pacientes tenían complejo de demencia relacionado con SIDA y el porcentaje restante tenía en un gran porcentaje depresión mayor siendo minoritario el grupo que presentó ansiedad (8). De lo dicho se deberá de realizar un diagnóstico diferencial de la demencia. Dado que los enfermos con SIDA que presentan demencia mejoran con el tratamiento retroviral y luego empiezan a recaer. No bastara decir que dichos enfermos muestran demencia progresiva. Corresponde al médico ser flexible, considerar cuando sea apropiado una complicación adicional y volver a investigar al paciente para buscar otros transtornos que pudieran ser psiquiátricos a los que se pudiera atribuir el deterioro progresivo; la siguiente nemotécnia nos puede ser útil para descartar las posibles causas de descompensación aguda de demencia (24):

D=Drogas

E=Alteraciones endocrinas. Del ingles:Endocrine disturbances.

M=Alteraciones metabólicas. Del ingles:Metabolic disturbances.

E=Epilepsia y desordenes convulsivos.

N=Neoplasias.

T=Trauma.

I=Infección

A="Apoplejia" o evento vascular

Se menciona que conforme avanza la infección por VIH-1 y aparecen síntomas de complejo relacionado con SIDA los pacientes presentan una demencia subaguda, a menudo en relación con mielopatía no siendo facil de detectar lo anterior. Conforme existe disminución de las células CD4 la demencia se hace tanto más frecuente como más grave.

La demencia se caracteriza por alteración en tres esferas de funcionamiento, a saber, cognición, función motora y

conducta(22). Suele haber disfunción en cada una de éstas, pero las alteraciones cognoscitivas y motoras son las que tienen relación más estrecha. Los enfermos se quejan de concentración disminuida manifiesta como pérdida de la ilación de la conversación cuando hablan con personas, y tener que leer de nuevo un párrafo o una página para grabárselo. Además se quejan de tendencia a olvidos, por lo general de sucesos de un día a otro. Algunos notan lentificación de los pensamientos. Junto con estos síntomas hay molestias motoras de desmaña, escritura fea a mano, temblores y equilibrio inadecuado, en especial en giros rápidos de la cabeza. Con menor frecuencia, puede haber separación social y apatía. La autocrítica no se altera sino hasta etapas tardías de la enfermedad, de modo que los pacientes pueden informar con exactitud esas dificultades. Es notoria la ausencia de síntomas corticales como afasia, alexia y agrafia lo cual permite clasificar de manera distintiva al transtorno como demencia subcortical. Las molestias sobrevienen de manera subaguda durante varias semanas a meses; sólo rara vez algunos individuos tienen una presentación más fulminante durante días a semanas. En esas situaciones, por lo general queda de manifiesto que los síntomas han estado presentes varias semanas pero fueron ignorados por el enfermo.

La prevalencia de complejo de demencia relacionado con el SIDA se ha estimado de modo variable; los grupos informan tasas que varían de 40 a 90% (3). Esta discrepancia quizá depende de la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas puesto que el grado de avance de la enfermedad por VIH-1 varía en los pacientes. Otra explicación potencial es la falla para excluir de manera adecuada a enfermos que tuvieron factores desorientadores como fatiga, ansiedad y depresión. En un informe reciente se ha encontrado una prevalencia mínima de 30% en quienes ya se había emitido el diagnóstico

de SIDA. Hubo otro 13^a que mostraba alteraciones en las pruebas neuropsicológicas pero quedó excluido debido a situaciones desorientadoras (25). Es concebible que estos sujetos tuvieron demencia fundamental además de las situaciones desorientadoras, aunque en la actualidad no es posible diagnosticar Complejo de Demencia relacionado con el SIDA (ADC) en esos pacientes.

Al principio de la enfermedad puede haber pocos signos. El examen superficial del estado mental puede resultar normal, si bien las respuestas muestran retraso. Los movimientos oculares a tirones y de persecución a menudo son lentos e imprecisos. Son frecuentes los reflejos primitivos como la respuesta de "hociqueo" y los movimientos finos de los dedos de las manos están lentificados. Los reflejos tendinosos profundos suelen ser más energicos en las extremidades inferiores y con cierta frecuencia puede haber depresión o falta de reflejos del tobillo como consecuencia de una neuropatía periférica coexistente. De modo parecido, alteración sensitiva puede ser un resultado de neuropatía. La marcha en tándem por lo general es anormal.

Conforme progresa el trastorno, los pacientes presentan demencia global, mutismo, paraparesia así como incontinencia de orina y heces. Para clasificar el ADC por etapas, se ha ideado un esquema que clasifica a los enfermos de 0-4 (29) que es el siguiente:

ESQUEMA DE CLASIFICACION POR ETAPAS DE PRICE Y BREW PARA
COMPLEJO DE DEMENCIA POR SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA
ADQUIRIDA

Etapas 0 (Normal):Función mental y motora normal.

Etapas 0.5 (subclínica):Sintomas mínimos o equivocados sin alteración de las actividades laborales ni de la vida diaria (ADL).Puede haber signos neurológicos "de fondo" como

lentificación de los movimientos finos de los dedos de las manos y reflejos primitivos.

Etapa 1 (leve): Déficit cognoscitivo hace que el enfermo sea incapaz de desempeñar trabajo o los aspectos más demandantes de las ADL. Los enfermos pueden caminar sin ayuda.

Etapa 2 (moderado): El déficit cognoscitivo hace que el enfermo sea incapaz de desempeñar trabajo o los aspectos más demandantes de las ADL. El paciente puede requerir un apoyo único para deambular.

Etapa 3 (Grave): El déficit cognoscitivo hace que el enfermo solo puede desempeñar las tareas más rudimentarias. El individuo no puede seguir noticias ni sostener una conversación de cualquier complejidad. Requiere andaderas o apoyo personal para deambular.

Etapa 4 (etapa terminal): El déficit cognoscitivo ha alcanzado el grado en el que el enfermo virtualmente no entiende el medio que lo rodea y tiene mutismo casi absoluto. Hay paraparesia o paraplejia, a menudo con incontinencia doble.

Además de este esquema, la OMS ha ideado una clasificación similar (40), si bien no se reconoce demencia sino hasta la etapa dos.

No obstante habiendo mencionado las características clínicas anteriormente se han utilizado otros métodos para tratar de determinar la demencia en pacientes con SIDA. como la TAC cerebral, casi siempre demuestra atrofia cerebral. y las imágenes de resonancia magnética pueden revelar anomalías periventriculares ponderadas T² QUE SON EN placas difusas (17). Sin embargo, estas anomalías neurofisiológicas pueden ocurrir en pacientes sin demencia (56). Es posible que el análisis de Líquido cefalorraquídeo (LCR) revele las alteraciones "de fondo" que sobrevienen en sujetos sin demencia, pero también puede haber pleocitosis mononuclear importante. Esto quizá dependa del grado de

alteración inmunitaria. Por lo general se hallan recuentos celulares importantes en individuos cuyo sistema inmunitario está relativamente preservado. Además de las anomalías del recuento celular y de las proteínas, es posible que se encuentren anticuerpos contra VIH-1 (31) y que se cultive VIH-1 en sí (9,23). Empero, no en todo individuo con ADC se hallan anticuerpos contra VIH-1, y el virus puede cultivarse a partir de sólo alrededor de 30% de estos enfermos (23). La proteína central del VIH-1, p24, también se encuentra con poca frecuencia; alrededor de 50% de los pacientes, con demencia grave no tendrá p24 detectable en LCR (23,28).

Ciertos indicadores inmunitarios proporcionan una correlación objetiva de ADC. Las concentraciones elevadas de β^2 -microglobulina (β^2M) (la cadena ligera no variante del complejo de histocompatibilidad mayor clase I) (1), neopterina (2) (un producto de macrófagos activados) y ácido quinolinico (16) en el LCR muestran relación transversal tanto en presencia de ADC, como con la gravedad del mismo en sujetos sin enfermedades desorientadoras como otras infecciones oportunistas neurológicas o linfoma. En tanto β^2M y la neopterina son indicadores de activación inmunitaria, el ácido quinolinico en sí puede quedar comprendido en la patogenia del ADC, puesto que es una neurotoxina que actúa por medio del receptor para N-metil-D. aspartato (35).

La neuropatología del ADC se caracteriza por cuatro grupos de anomalías que suelen superponerse. Con todo, se desconocen las interrelaciones precisas entre estos grupos (4,18,21). Son más frecuentes la palidez y gliosis de la sustancia blanca con infiltrados inflamatorios mínimos o sin ellos. Estos cambios tienen localización predominantemente subcortical y pueden encontrarse en individuos que son normales o tienen demencia leve. Casi nunca hay infección productiva por VIH-1. Es menos habitual el dato de infiltrados inflamatorios perivasculares de células gigantes

multinucleadas, de nuevo en una distribución subcortical. Este dato se correlaciona con la presencia de ADC importante y con un grado limitado de infección productiva por VIH-1 según se demuestra por detección inmunohistoquímica de p24 de VIH-1 e hibridización in situ. Rara vez, la anatomía patológica puede caracterizarse por vacuolización en toda la sustancia blanca, cuya correlación clínica todavía no se ha delineado. Por último se ha descrito ataxia subcortical con pérdida neuronal, aunque en la actualidad se desconoce que tan frecuente es esto y su relación con el estado clínico (18).

Las consideraciones hechas anteriormente conducen a varias conclusiones fundamentales: 1) La carga viral en el cerebro no es la explicación del déficit clínico; 2) parece verosímil que las respuestas mediadas por el huésped dependen de probables toxinas, y 3) de manera alternativa, ciertos productos virales pueden quedar comprendidos en el daño hístico. Para poder entender mejor la patogenia del ADC, se ha ideado un modelo en el que se incorporan dichos puntos (30). En esencia se propone que conforme avanza la enfermedad sistémica por VIH-1 y hay pérdida progresiva de células CD4, ya no es posible refrenar la infección del SNC. Se activan mecanismos compensadores que dan por resultado la producción de diversas citocinas que con el tiempo conducen a disfunción del sistema nervioso central. Además, la previamente controlada infección del SNC, que quizá se localice en las áreas subcorticales del cerebro y las meninges, aumenta y queda amplificada por células infectadas que provienen de la circulación sistémica. El tejido dañado por citocinas queda entonces infectado de manera secundaria tanto por la ahora no refrenada infección cerebral local, como por las células infectadas de la circulación sistémica. Más aún, conforme disminuye el recuento de células CD4 se seleccionan cepas de VIH-1 con tropismo distintivo por macrófagos y éstas infectan

de preferencia células de la microglia. De hecho dichas cepas pueden infectar de manera productiva células de la microglia en cultivo primario (38).

En cuanto a mecanismos específicos de daño histico, hay al menos dos posibilidades para las cuales se dispone de ciertas pruebas. Se ha demostrado que el ácido quinolinico está aumentado en el LCR de pacientes con ADC (16), y se sabe que es una neurotoxina que actúa por medio del receptor para N-metil-D-aspartato (35). Por ende, es posible que el ácido quinolinico participe en el daño histico mediante liberación a partir de células infectadas importadas o de células cerebrales residentes. En segundo lugar, la gp 120, la glicoproteína de la envoltura del VIH-1, también es una neurotoxina, y quizá también contribuye a la disfunción.

BIBLIOGRAFIA

1. Brew BJ, Bhalla RB, Fleischer M, et al: Cerebrospinal fluid beta-2 microglobulin in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Neurology* 39:830-834, 1989.
2. Brew BJ, Bhalla RV, Paul M, et al: CSF neopterin in HIV-1 infection. *Ann Neurol* 28:556-560, 1990.
3. Brew BJ, Sidtis J, Potito CK, et al: The neurological complications of AIDS and human immunodeficiency virus infection. In Plum F (ed): *Advances in Contemporary Neurology*, Philadelphia, FA Davis, 1986, pp 1-49.
4. Budka H: Human immunodeficiency virus induced disease of the central nervous system: Pathology and implications for pathogenesis. *Acta Neuropathol* 77:225-236, 1989.
5. Budka H, Maler H, Pohl P: Human immunodeficiency virus in vacuolar myelopathy of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 319:1667-1668, 1988.
6. Butler KM, Husson RN, Balis FM, et al: Dideoxynosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 324:137-144, 1991.
7. Cheng-Mayer C, Weiss C, Seto D, et al: Isolates of human immunodeficiency virus type 1 from the brain may constitute a special group of the AIDS virus. *Proc Natl Acad Sci* 86:8575-8579, 1989.
8. Chin J, Keynote address, Seventh International Congress on AIDS, Florence, June 17, 1991.
9. Chiodi F, Albert J, Olausson E, et al: Isolation frequency of human immunodeficiency virus from cerebrospinal fluid and blood of patients with varying severity of HIV infection. *AIDS Res Hum Retrovir* 4:351-358, 1988.
10. Cronnin KC, Rosenblum M, Brew BJ, et al: HIV-1 brain infection: Distribution of infection and clinical correlates (abstract WCP 45). Fifth International Conference on AIDS, Montreal, 1989.

11. David D Ho, The Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Dementia Complex, UCLA conference, Annals of Internal Medicine, Vol III, Number 5, September 1989, pp:400-406.
12. Evans L, Huiian L, Mooney J, et al: The correlation between AIDS dementia complex and the presence of macrophage tropic viruses in the cerebrospinal fluid of patients infected with HIV-1 (abstract). Seventh International conference on AIDS, Florence, June 1991.
13. Fischl M: Treatment of HIV infection. In Sande MA, Volberding PA (eds): The Medical Management of AIDS, ed 2, Philadelphia, WB Saunders, 1990, pp:103-113.
14. Fuchs D, Chiodi F, Albert J, et al: Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum of individuals infected with HIV-1. AIDS 3:285-288, 1989.
15. Gadler H, Hahn BH, Shaw GM, et al: Analysis of brain from AIDS patients for HIV-1 DNA sequences using the polymerase chain reaction (abstract WCP 84), Fifth International Conference on AIDS, Montreal, 1989.
16. Hayes MP, Brew DJ, Martin A, et al: increased cerebrospinal fluid concentrations of the excitotoxin quinolinic acid in human immunodeficiency virus infection and AIDS dementia complex, Ann Neurol 29:202-209, 1991.
17. Jarvik JG, Hesselink JR, Kennedy C, et al: Acquired immunodeficiency syndrome: Magnetic resonance patterns of brain involvement with pathologic correlation. Arch Neurol 45:731-736, 1988.
18. Ketzler S, Wels S, Haug H, et al: Loss of neurons in the frontal cortex in AIDS patients. Acta Neuropathol 80(1):92-94, 1990.
19. Manual de Categorías diagnósticas en Psiquiatría: DSM IIIr, Capítulo: Síndromes Mentales Orgánicas, p.p. 122-199.
20. McArthur JC, Cohen BA, et al: Low prevalence of neurological and neuropsychological abnormalities in otherwise healthy HIV-1 infected individuals: Ann Neurol 26:601-611, 1989.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

21. Navia B, Cho ES, Petito CK, et al: The AIDS dementia complex, II. Neuropathology, *Ann Neurol* 19:525-535, 1986.
22. Navia B, Jordan BD, Price RW: The AIDS dementia complex, I. Clinical features, *Ann Neurol* 19:517-524, 1986.
23. Paul M, Brew BJ, Khan A, et al: Detection of HIV-1 in the cerebrospinal fluid: correlation with presence and severity of AIDS dementia complex (abstract MBP 101), Fifth International Conference on AIDS, Montreal, June 1989.
24. Patterson JK, Le C, Acute decompensation in dementia: Recognition and management, *Geriatrics*, Vol. 44, No 8, August 1989, pp. 122-199.
25. Perdicolas M, Brew BJ, Grunselt A, et al: Neuropsychological and neurologic features of impairment in AIDS (abstract), Seventh International Conference on AIDS, Florence, 1991.
26. Perno CF, Yarchoan R, Cooney D, et al: Inhibition of human immunodeficiency virus (HIV-1/HTLV-III) replication in fresh and human peripheral blood monocytes/macrophages by azidothymidine and related 2'-3'-dideoxynucleotides, *J Exp Med* 168:1111-1125, 1988.
27. Petito CK, Navia BA, Cho ES, et al: Vacuolar myelopathy resembling subacute combined degeneration in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), *N Engl J Med* 312:874-879, 1985.
28. Portegies P, Epstein LG, Hung STA, et al: Human immunodeficiency virus type 1 antigen in cerebrospinal fluid correlation with clinical neurologic status, *Arch Neurol* 46:261-264, 1989.
29. Price RW, Brew BJ: The AIDS dementia complex, *J Infect Dis* 158:1079-1083, 1988.
30. Price RW, Brew BJ, Rosenblum MR: The AIDS dementia complex and HIV-1 infection: A pathogenetic model of virus-immune interaction, In Waksman BH (ed): *Immunologic Mechanisms in Neurologic and Psychiatric Diseases*. New York, Raven Press, 1990, pp. 269-290.

31. Resnick L, Berger J, Shupshak P et al: Early penetration of the blood-brain barrier by HIV. *Neurology* 38:9-14, 1988.
32. Richman DD, Kornbluth RS, Carson DA: Failure of dideoxynucleosides to inhibit human immunodeficiency virus replication in cultured human macrophages. *J Exp Med* 166:1879-1881, 1987.
33. Rosenblum M, Scheck AC, Cronin, et al: Dissociation of AIDS related vacuolar myelopathy and productive HIV-1 infection of the spinal cord. *Neurology* 39:892-896, 1989.
34. Rottenberg DA, Moeller JR, Strother SC et al: The metabolic pathology of the AIDS dementia complex. *Ann Neurol* 22:700-706, 1987.
35. Schwarcz R, Whetsell WO, Mangano RM: Quinolinic acid: An endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science* 219:316-318, 1983.
36. Torasaki T, Pardridge WM: Restricted transport of 3-azido-3-deoxythymidine and dideoxynucleosides through the blood brain barrier. *J Infect Dis* 158:630-632, 1988.
37. Vazeux R, Cumont MC, Claude C, et al: Severe HIV-related encephalopathy in children without any HIV replication in the central nervous system. *Update 1990, Monterrey, 1990.*
38. Watkins BA, Dorn III, Kelly WB, et al: Specific tropism of HIV-1 for microglial cells in primary human brain cultures. *Science* 249:549-553, 1990.
39. Welsch B, Peress N, La Nave D, et al: Human immunodeficiency virus type 1 expression in the central nervous system correlates directly with extent of disease. *Proc Natl Acad Sci* 87:3997-4001, 1990.
40. World Health Organization: Neuropsychiatric aspects of HIV-1 infection: an update, Geneva, World Health Organization, January 1990.
41. Yarchoan R, Broder S: Development of antiretroviral therapy for the AIDS and related disorders. *N Engl J Med* 316:557-564, 1987.

42. Yarchoan R, Thomas RV, Grafman J, et al: Long-term administration of 3-azido-2',3'-dideoxythymidine to patients with AIDS-related neurological disease, Ann Neurol 23 (supp) :S82-S87, 1988.

FE DE ERRATAS

Además debe decir además pag. 16.

células debe decir células pag. 16.

daño debe decir daño pag. 17.

neuroradiográficas debe decir neurorradiográficas pag. 14.