



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA  
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA**

**DETERIORO COGNOSCITIVO EN PACIENTES CON VIH Y COMORBILIDADES**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN PSICOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**LIC. RAFAEL DÍAZ LÓPEZ**

**TUTOR: DR. RODRIGO ERICK ESCARTÍN PÉREZ. UNAM**

**REVISOR: DRA. ADELA HERNÁNDEZ GALVÁN. UAEM**

**EXTERNO: MTRA. ANA RUTH DÍAZ VICTORIA. INNN**

**SUPLENTE 1: DRA. MA. GUILLERMINA YÁÑEZ TÉLLEZ. UNAM**

**SUPLENTE 2: MTRA. ANA NATALIA SEUBERT RAVELO. UNAM**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA**

**LOS REYES IZTACALA, TLALNEPANTLA, EDOMEX., JUNIO, 2018**



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.

## ÍNDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>6</b>
<b>Capítulo 1. Mecanismos de acción, presentación clínica, prevalencia, comorbilidades y afectaciones neuropsicológicas producidas por la infección por VIH.....</b>	<b>7</b>
1.1. Virus de inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.....	7
1.2. Origen y evolución del VIH.....	7
1.3. Prevalencia y distribución mundial del VIH.....	9
1.4. Estructura, mecanismos básicos y diagnóstico.....	9
1.4.1. Síntomas iniciales.....	11
1.4.2. Diagnóstico.....	11
1.4.3. Tratamientos.....	12
1.4.3.1. La terapia antirretroviral (ART).....	12
1.5. Comorbilidades.....	13
1.5.1. Comorbilidades del sistema nervioso: cifras y estadísticas.....	14
1.5.2. Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL).....	14
1.5.3. Meningitis por criptococo.....	15
1.5.4. Enfermedad neurológica por citomegalovirus asociada a SIDA.....	16
1.5.5. Enfermedad cerebrovascular en pacientes con VIH.....	17
1.5.6. Neuropatía periférica.....	18
1.5.7. Meningitis asociada a tuberculosis.....	19
1.5.8. Meningoencefalitis asociada a toxoplasmosis.....	20

1.5.9. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML).....	21
---	----

## **Capítulo 2. Deterioro neurocognitivo asociado a VIH.....23**

2.1. Alteraciones neurológicas primarias asociadas a VIH y su similitud con otras enfermedades neurodegenerativas.....	24
2.2. Mecanismos fisiopatológicos del deterioro neurocognitivo asociado a VIH.....	24
2.2.1. Inflamación y neurotoxicidad.....	24
2.2.2. El papel de la proteína viral Tat.....	25
2.2.3. Alteraciones en las sinapsis.....	27
2.2.4. Alteraciones de la dinámica mitocondrial.....	27
2.2.5. Alteraciones de la neurogénesis.....	27
2.2.6. Alteraciones de la barrera hematoencefálica.....	28
2.2.7. Activación selectiva de la apoptosis.....	28
2.2.8. Alteraciones en los niveles de calcio intracelular..	28
2.3. Afectación diferencial de áreas cerebrales y sus implicaciones neuropsicológicas.....	29
2.3.1. Alteración de las interneuronas GABAérgicas del hipocampo y su relación con déficits en la memoria en pacientes con VIH.....	30
2.3.2. Alteración de los circuitos frontoestriatales en pacientes con VIH y su relación con déficits en el funcionamiento ejecutivo.....	32
2.3.3. Reducción en la velocidad de procesamiento y sus implicaciones para las actividades de la vida diaria.....	33
2.3.4. Alteraciones del lenguaje y el habla.....	34
2.3.5. Mecanismos compensatorios.....	35
2.4. Planteamiento del problema.....	36

2.5. Objetivos.....	37
2.6. Hipótesis.....	37
2.7. Variables del estudio.....	37
<b>Capítulo 3: Método.....</b>	<b>38</b>
3.1. Participantes.....	38
3.1.2. Características de la muestra.....	38
3.2. Instrumentos.....	40
3.3. Diseño de investigación.....	42
3.4. Procedimiento.....	42
3.5. Análisis de datos.....	43
<b>Capítulo 4: Resultados.....</b>	<b>44</b>
4.1. Déficits cognitivos en pacientes con VIH y con VIH + Comorbilidades en los dominios del COGNISTAT.....	44
4.2. Relación entre la carga viral y el desempeño cognitivo.....	47
4.3. Relación entre la escolaridad y el desempeño cognoscitivo.....	48
4.4. Relación entre la edad y el desempeño cognoscitivo.....	49
4.5. Relación entre el tiempo de evolución y el desempeño cognitivo.....	49
4.6. Efecto de la presencia específica de comorbilidades en los dominios de orientación, atención, comprensión, nominación, construcción, cálculo y juicio.....	50
4.7. Influencia de los síntomas depresivos sobre los déficits en los dominios de repetición, memoria y analogías del COGNISTAT.....	50

4.8. Resultados cualitativos.....	51
4.8.1. Muestra total: descripción por función.....	51
4.8.2. Perfil de ejecución por grupo.....	53
<b>Capítulo 5: Discusión y conclusiones.....</b>	<b>56</b>
5.1. Discusión.....	56
5.2. Conclusiones.....	60
5.3. Limitaciones.....	60
5.4. Perspectivas.....	61
5.5. Perspectivas conceptuales.....	61
<b>Capítulo 6: Lineamientos generales para la evaluación y rehabilitación de pacientes con VIH y comorbilidades.....</b>	<b>64</b>
6.1. Fluctuaciones y dinámica del deterioro neurocognitivo en el VIH y sus comorbilidades.....	64
6.2. Identificar el tipo de intervención adecuado: rehabilitación, mantenimiento cognitivo o medidas compensatorias.....	65
6.3. El establecimiento de objetivos de rehabilitación.....	65
6.4. Técnicas y ejercicios de rehabilitación.....	66
6.4.1. Atención.....	66
6.4.2. Aprendizaje y memoria.....	67
6.4.3. Estrategia compensatoria para la memoria prospectiva.....	69
6.4.4. Funcionamiento ejecutivo.....	70
<b>Bibliografía.....</b>	<b>72</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>83</b>

## RESUMEN

**Introducción:** La infección por VIH tipo 1 es la causa prevenible más común de deterioro neurocognitivo en individuos menores de 50 años. Las funciones cognitivas principalmente afectadas en esta condición incluyen al lenguaje, la memoria, las habilidades visoespaciales y el funcionamiento cognitivo global. Aunque actualmente existe un cuerpo sólido de evidencia que describe los déficits cognitivos en pacientes con VIH, las investigaciones se han centrado en aislar el efecto del virus sobre el funcionamiento específico del sistema nervioso. Debido a que la presencia de otras patologías que afectan al sistema nervioso es frecuente en esta población, es evidente que los procesos propiamente relacionados con la infección por VIH y las patologías comórbidas interactúan sinérgicamente para producir sintomatología neuropsicológica más compleja y severa, con mayores implicaciones para la calidad de vida de los pacientes. Dado lo anterior, el estudio de la regularidad con la que se presentan los déficits cognitivos en ausencia y presencia de diversas patologías secundarias del SNC se torna relevante, ya que sería posible poner en marcha procedimientos rehabilitatorios específicos dirigidos a disminuir el impacto de la enfermedad en esferas neuropsicológicas. **Objetivo:** Determinar si los pacientes diagnosticados con VIH tienen déficits cognoscitivos más frecuentes y severos en función de la presencia de comorbilidades del sistema nervioso. **Método:** Diseño no experimental, descriptivo. La muestra fue conformada por 18 pacientes con diagnóstico confirmado de VIH internados en el servicio de neuroinfectología del INNN, once de ellos con diagnóstico de alguna comorbilidad del SNC (toxoplasmosis, tuberculosis o leucoencefalopatía). **Instrumentos:** COGNISTAT, IDB. **Resultados:** Los pacientes con comorbilidades presentaron con mayor frecuencia déficits en la memoria verbal, cuyo nivel de severidad fue significativamente mayor que los presentados por pacientes sin comorbilidades. Aunque los déficits del lenguaje (repetición) y razonamiento (analogías) no difirieron en términos proporcionales de frecuencia, si fueron significativamente más severos en el grupo de comorbilidades. **Conclusiones:** La acentuación de los déficits neurocognitivos en la condición de comorbilidades coincide con los mecanismos fisiopatológicos implicados y sus zonas de lesión predilectas. Las diferencias entre los pacientes con y sin comorbilidades tienen como consecuencia la complejización del proceso de evaluación y rehabilitación, resaltando la necesidad de diferenciar los déficits reversibles de los no reversibles, así como la elección adecuada de medidas compensatorias y/o procedimientos rehabilitatorios.

## **Capítulo 1. Mecanismos de acción, presentación clínica, prevalencia, comorbilidades y afectaciones neuropsicológicas producidas por la infección por VIH.**

### ***1.1. Virus de inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida***

Debido a que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es confundido frecuentemente con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), es necesario describir en que consiste este último. El SIDA es un síndrome causado por el virus de inmunodeficiencia humana, consiste en todas las manifestaciones clínicas relacionadas al declive en el funcionamiento del sistema inmunológico. A grandes rasgos, el organismo pierde la capacidad de defenderse de diversos agentes patógenos y por lo tanto tiende a desarrollar numerosas infecciones y otras enfermedades. La mayoría de los individuos infectados por VIH que no reciben terapia antirretroviral eventualmente desarrollan inmunodeficiencia progresiva, caracterizada por la reducción de linfocitos CD4 T, lo cual en las etapas más avanzadas propicia la muerte prematura del organismo portador (Gulick et al. 2017).

### ***1.2. Origen y evolución del VIH***

EN 1981 fue identificado en Estados Unidos por primera vez el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En investigaciones subsecuentes se determinó que la causa era un retrovirus, nombrado desde entonces como virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Desde fases tempranas de la investigación, se observó que este presenta una alta heterogeneidad genética y una tasa evolutiva acelerada (Sharp et al. 2001). Aunque el descubrimiento de este agente patógeno se puede considerar relativamente reciente, existe la posibilidad de que este tenga una historia más antigua, pues se ha identificado al ancestro común de diferentes sepas del virus en muestras que datan de 1920 (Korber et al. 2000).

En la época en la que el VIH fue descrito por primera vez, se conocía únicamente a su pariente Visna, un virus que infecta comúnmente ovejas y que es considerado un miembro prototípico de los Lentivirus. Posteriormente fueron descubiertos lentivirus adicionales que infectaban primates, así como un segundo tipo de VIH (VIH-2). Los virus que afectaban primates fueron nombrados SIVs. Actualmente se sabe que al menos 40 especies de primates están infectadas con algún tipo de SIVs. La totalidad de los virus que afectan a los primates, incluyendo el VIH tipo1 y 2, forman un subgrupo de lentivirus con características comunes, lo cual se ha

interpretado como evidencia de que los humanos adquirieron la infección inicialmente de otros primates (Bailes et al. 2002).

Actualmente se conocen múltiples cepas de VIH, la importancia de su clasificación reside en el comportamiento característico de las distintas variedades. Por un lado, se tiene al grupo M — perteneciente al VIH-1— el cual es responsable de la mayoría de las infecciones a nivel global (aproximadamente un 98%) (Vidal et al. 2000). Dentro del grupo M está el subtipo B, el cual es el más común en América y Europa y, por lo tanto, el que se ha investigado con mayor frecuencia. En cambio, los grupos N, O y P se encuentran solo en áreas determinadas de África. En cuanto al VIH-2, este se presenta en zonas específicas de África del este. Cabe destacar que las diferentes cepas se pueden recombinar entre sí, dando lugar a nuevas cepas híbridas denominadas formas circulantes recombinantes (CRFs) (Sharp & Hahn, 2011).

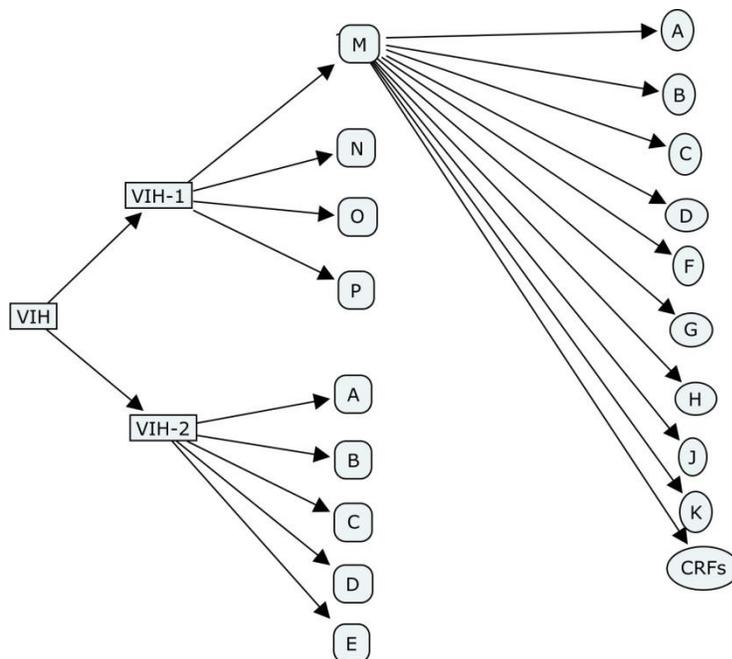


Figura 1: representación esquemática de las variedades del Virus de Inmunodeficiencia Humana.

### **1.3. Prevalencia y distribución mundial del VIH**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en 2014 existían aproximadamente 36.9 millones de personas infectadas con VIH, de las cuales 2.6 millones eran menores de 15 años. Del total de los casos, 17.1 millones de personas no saben que están infectadas. Se calcula que cada año se dan 2 millones de nuevos contagios, la mayoría de los cuales ocurren por contacto sexual. Se estima que han ocurrido 34 millones de decesos relacionados al virus.

La mayoría de personas infectadas viven en países en vías de desarrollo. África Subsahariana es la región más afectada, con 25.8 millones de personas con VIH. Esta región representa el 70% de los nuevos contagios anuales.

En el caso de México, el Centro nacional para la prevención y control del VIH y el SIDA (CENSIDA) estimó que existían en 2013 un total de 180,000 casos de VIH, de los cuales el 50% desconocían que lo padecían y por lo tanto solo 89,410 personas recibían tratamiento con antirretrovirales. Cada año se presentan 9,300 nuevos contagios. La tasa de mortalidad a causa del virus fue estimada en 4.2 por cada cien mil habitantes. Los segmentos de la población más afectados por el virus son: hombres que tienen sexo con otros hombres, usuarios de drogas inyectadas, trabajadores y trabajadoras sexuales, personas transgénero, transexuales y travestis. Cabe destacar que el 80.2% de las personas contagiadas son varones. El grupo de edad mayormente afectado es el de adultos de 30 años y más (63.8%), seguido por el de jóvenes de 15 a 29 años (33.5%). La vía de transmisión más común es la sexual (95.1%), seguida por la sanguínea (2.9%) y perinatal (2%).

### **1.4. Estructura, mecanismos básicos y diagnóstico**

El genoma de los retrovirus está compuesto de ácido ribonucleico (ARN), cada virus tiene dos cadenas simples de ARN. El virus necesita de una célula huésped para replicarse, una vez en ella el ARN es transformado en ácido desoxirribonucleico (ADN), lo cual es logrado a través de la enzima transcriptasa reversa. El VIH infecta principalmente las células T (CD4+Linfocitos), en menor medida ataca monocitos, macrófagos y células dendríticas. Una vez infectada, la célula se convierte en una célula replicadora de VIH y pierde su función en el sistema inmunológico humano (Simon et al. 2016).

La entrada del virus en el organismo es reconocida por el sistema inmunológico como un antígeno uniéndose mediante la glicoproteína GP 120 al receptor cd4 de los linfocitos CD4, macrófagos y otras células del sistema inmune. Es a través de su proteína GP4 que se fusiona a otro receptor de la superficie celular. De esta

forma, el virus (cuya estructura es mostrada en la figura 2) introduce su material genético en la célula ahora infectada y la transcriptasa reversa produce ADN de doble cadena. Esta información queda guardada en el núcleo celular integrado al cromosoma, donde permanece en latencia como ADN viral hasta que diversos agentes estimulen su expresión y replicación celular y hacen que se copie en ácido ribonucleico (ARN) mensajero y utilice de esta forma a la célula huésped para producir y ensamblar las proteínas virales y la convierta en una fábrica de nuevos virus que infecta a otras células, lo cual va agotando progresivamente el sistema inmune. Las partículas virales infecciosas así producidas invaden otras células vecinas y eluden mecanismos de inmunidad (Simon et al. 2016).

Figura 2. Estructura del VIH

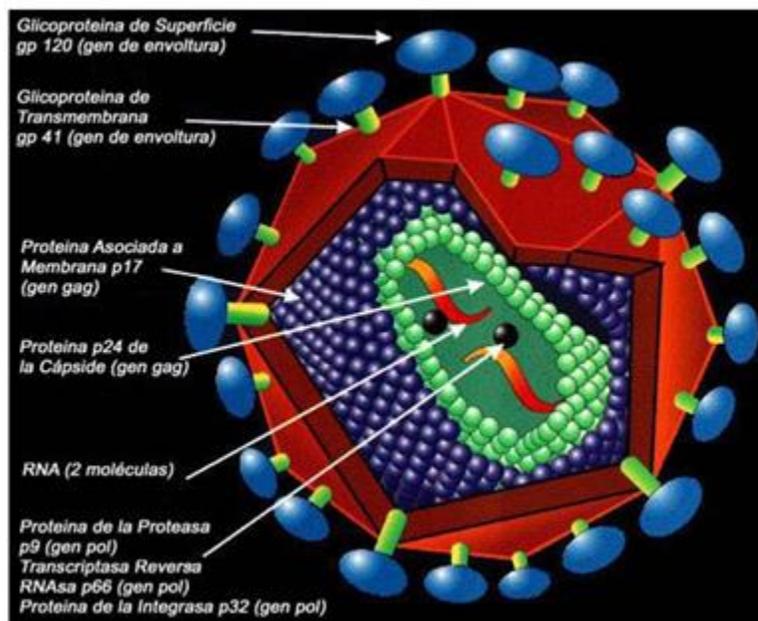


Figura 2. Ilustración representativa de la estructura del VIH y sus principales componentes.

Inmediatamente después de ser infectado, se presentan de manera intermitente bajos niveles de ARN del virus, sin embargo en esta etapa no se presentan de manera consistente marcadores virales en plasma. Aproximadamente 10 días después de la infección, ya es detectable el ARN viral en plasma, pues las cantidades de este incrementan de manera importante. Posteriormente, el antígeno p24-VIH-1 se expresa y llega a niveles detectables entre 4 y 10 días después de la detección inicial del ARN. Sin embargo, en esta etapa el organismo comienza a generar anticuerpos que interfieren con el antígeno p24 y por lo tanto deja de ser consistente su detectabilidad en poco tiempo. Consecuentemente, los anticuerpos M se expresan y son detectables de 3 a 5 días después de que se ha detectado el

antígeno p24 y entre 10 y 13 días después de la aparición del ARN viral (Branson et al. 2014).

#### **1.4.1. Síntomas iniciales**

Algunas personas experimentan síntomas similares a los de un resfriado común, esto ocurre entre 2 y 4 semanas posteriores a la infección por VIH. Los síntomas más frecuentes son: fiebre, rash cutáneo, sudoraciones nocturnas, dolor muscular, dolor de garganta, fatiga, úlceras bucales e inflamación de los ganglios linfáticos. Este episodio puede tener una duración de entre unos días hasta varias semanas. La presencia de síntomas es inconsistente en etapas iniciales de la infección, no todas las personas infectadas los presentan. Además, los síntomas son inespecíficos y podrían reflejar algún otro proceso patológico distinto a la infección por VIH. Cabe destacar que algunas personas se mantienen asintomáticas hasta por más de diez años, sin embargo, desde la etapa inicial la infección puede ser esparcida con facilidad si se llevan a cabo conductas consideradas de alto riesgo tales como el coito hombre-hombre, coito sin preservativo y uso de drogas inyectables. (Branson et al. 2014).

#### **1.4.2. Diagnóstico**

Las personas que han tenido prácticas de alto riesgo o que pertenecen a grupos vulnerables deben ser sometidas a una prueba ELISA. Esta prueba permite identificar si una persona presenta anticuerpos específicos para el VIH. Sin embargo, podría presentarse un resultado negativo en etapas tempranas de la infección (falso negativo). Personas con sífilis pueden llegar a presentar resultados positivos sin estar infectadas por VIH (falso positivo). Por esta razón, posterior a resultado positivo en una prueba de ELISA, se utilizan pruebas de confirmación, la más aceptada es la prueba Western Blot. Una vez confirmada la infección por VIH se realizan conteos de carga viral, frecuentemente mediante el método PCR (en inglés, *polymerase chain reaction*). La carga viral generalmente se reporta en copias de VIH por mililitro de sangre. El análisis llega a contar hasta 1 millón de copias y los siguen mejorando para hacerlos más sensibles. El análisis actual puede detectar hasta 20 copias, inclusive las pruebas utilizadas en investigación pueden detectar hasta menos de 5 copias. El mejor resultado del análisis de carga viral que se puede obtener es “indetectable.” Esto no quiere decir que no haya virus en la sangre del portador, sino que no hay suficiente como para que la técnica de análisis lo encuentre y lo cuente. El valor “indetectable” depende de la sensibilidad del análisis que se use (Branson et al. 2014).

### **1.4.3. Tratamientos**

Actualmente no existe una cura para el VIH-SIDA. Han habido importantes esfuerzos por desarrollar una vacuna, sin embargo, aunque existen avances no se ha logrado el objetivo final. La investigación con mejores resultados hasta la fecha ha sido la que realizó el programa de investigación militar de los Estados Unidos de América en 2009, en la cual probaron una vacuna experimental en población tailandesa obteniendo un 31.2% de efectividad 3.5 años después de la vacunación (Koff, 2014). En noviembre de 2016, se programó el inicio de un ensayo clínico similar al de Tailandia pero a una mayor escala. La población objetivo de este ensayo habita en el sur de África, una de las zonas más afectadas por el virus.

#### **1.4.3.1. La terapia antirretroviral (ART)**

El objetivo primario del uso de la ART es la prevención de comorbilidades y mortalidad asociadas al VIH. La función de la ART es inhibir la replicación del virus, sus resultados son cuantificables en los niveles de carga viral detectables en plasma. La supresión sostenida de la carga viral mejora el funcionamiento del sistema inmunológico y por lo tanto mejora la calidad de vida del portador, reduciendo la probabilidad de complicaciones asociadas y no asociadas al SIDA, logrando de este modo incrementar su esperanza de vida (Gulick et al. 2017). El objetivo secundario de la ART es la reducción de la transmisión y prevalencia del VIH. Existen datos que sugieren que el uso adecuado de ART reduce en un 96% la probabilidad de contagio por vía sexual. Así mismo, la tasa de contagio perinatal que usualmente oscila entre 20% y 30%, es reducida con el uso de ART hasta una tasa de 0.1%-0.5% (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2016). Es por esto que desde 2012 se recomienda el uso de ART en todas las personas infectadas con VIH.

De acuerdo con el “Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents” (Gulick et al. 2017), actualmente existen seis grupos de fármacos antirretrovirales:

- Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTIs, por sus siglas en inglés). Por ejemplo: Combivir, Descovy, Emtriva. Epivir, Epzicom, Retrovir, Trizivir, Truvada, Videx, Viread, Zerit y Ziagen.
- Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (NNRTIs, por sus siglas en inglés). Por ejemplo: Edurant, Intelence, Rescriptor, Sustiva, Viramune, Doravirine.
- Inhibidores de proteasa (Pis, por sus siglas en inglés). Por ejemplo: Aptivus, Crixivian, Evotaz, Invirase, Kaletra, Lexiva, Norvir, Prezcoibix, Prezista, Reyataz, Viracept.

-Inhibidores de la integrasa (INSTIs, por sus siglas en inglés). Por ejemplo: Dolutegravir, Triumeq, Elvitegravir, Stribild, Raltegravir.

-Inhibidores de fusión, también llamados inhibidores de entrada. Por ejemplo: Fuzeon, Selzentry, Pro 140.

- Antagonistas de los receptores a quimosina (antagonistas CCR5). Actualmente la FDA tiene aprobado el uso de Maraviroc.

### **1.5. Comorbilidades**

Con el uso cada vez más frecuente de ART, la infección por VIH pasó de ser una enfermedad mortal a ser un padecimiento crónico. Inclusive la esperanza de vida de una persona debidamente tratada se aproxima a la de las personas sin VIH. Este hecho ha permitido observar con mayor frecuencia las comorbilidades emergentes en la población con esta patología. A diferencia de la población libre de virus, las personas infectadas presentan con mayor frecuencia: disfunción renal, hepatopatía, enfermedades cardíacas, diabetes mellitus, cáncer y propensión a fracturas. Las comorbilidades mencionadas representan uno de los retos más importantes al tratar con esta población, pues intervienen factores propios del virus y factores derivados de los tratamientos (Bhatia & Chow, 2016; Compston, 2016).

Uno de los factores mediadores más importantes de las comorbilidades es la inflamación crónica que sufren estos pacientes. Esta condición se presenta en el VIH de manera similar a padecimientos inflamatorios severos, tales como la artritis reumatoide. Las enfermedades cardíacas relacionadas con la inflamación crónica son de hecho un padecimiento frecuente en personas infectadas por el virus, esto a pesar de que reciban ART (Al-Kindi et al. 2016).

El factor mediador de comorbilidades más importante en la infección por VIH es el derivado directo del mecanismo de acción básico del virus: la inmunosupresión. Cualquier organismo con un sistema inmunológico comprometido, ya sea por causas farmacológicas o genéticas, es vulnerable a múltiples agentes patógenos, presentándose con mayor frecuencia infecciones oportunistas. Esto es especialmente importante en la infección por VIH, como ejemplo observemos la investigación realizada por Crabtree-Ramírez y colaboradores (2016), donde la muestra estuvo constituida por 1457 personas con VIH residentes de Brasil, Chile, Honduras y México. En ella se encontraron los siguientes porcentajes de comorbilidades: tuberculosis (31%), neumonía (24%), candidiasis invasiva (16%) y toxoplasmosis (9%).

A pesar del decremento reciente en infecciones oportunistas del sistema nervioso central (SNC), estas siguen presentándose globalmente, en especial en países en vías de desarrollo. Los pacientes con VIH no tratados se encuentran en mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas del SNC durante periodos de inmunosupresión severa, esta es una más de las razones para dar ART a todos los pacientes con VIH (Albarillo & O'Keefe, 2016).

### ***1.5.1. Comorbilidades del sistema nervioso: cifras y estadísticas***

La infección por VIH y su potencial progresión a SIDA frecuentemente provocan padecimientos neurológicos y neuropsiquiátricos. Las alteraciones neurológicas se presentan hasta en un 40% de las personas con SIDA y en un 25% de las personas infectadas con VIH que no han desarrollado SIDA. Las patologías neurológicas asociadas al SIDA (neuro-SIDA), tales como neuroinfecciones oportunistas y otras patologías que afectan al SNC, con alta frecuencia producen discapacidad severa e incluso la muerte. En los casos de neuro-SIDA se presenta una mortalidad significativamente mayor que en los casos de SIDA sin compromiso neurológico. Las comorbilidades del neuro-SIDA son: meningitis por criptococo, meningoencefalitis asociada a toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfoma primario del sistema nervioso central y demencia asociada a VIH (Carvour et al. 2015).

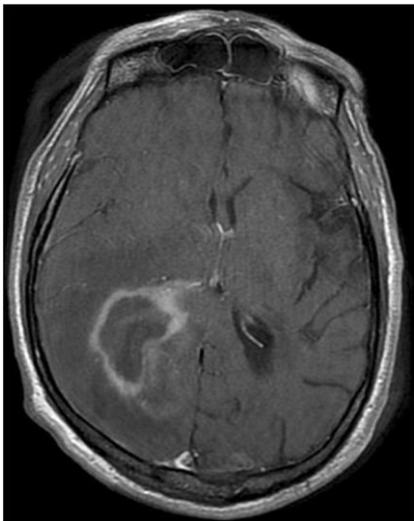
### ***1.5.2. Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)***

Este tipo de linfoma es la segunda causa más común de lesiones cerebrales focales en pacientes con VIH. Es 1000 veces más frecuente en personas con VIH que en la población general y usualmente se presenta en etapas avanzadas de la infección por VIH. El PCNSL está asociado al virus Epstein-Barr, un miembro de la familia de los herpes. Existe evidencia de que el genoma del virus Epstein-Barr se incorpora al genoma de las células neoplásicas. Aunque el PCNSL generalmente aparece solo en el cerebro, también llega a esparcirse a las leptomeninges, médula espinal y ojos (Skiest, 2002).

Presentación clínica. El PCNSL afecta con mayor frecuencia a hombres que a mujeres. Se presentan alteraciones de las funciones mentales hasta en un 53% de los casos, 14% presentan signos y síntomas de hipertensión endocraneana tales como cefalalgia, náusea, vómito y papiledema. En estudios de neuroimagen se observa en la mitad de los casos lesiones en el área periependimal, cuerpo caloso y en el área periventricular. Estas lesiones suelen tener un tamaño de entre 2 y 6 cm de diámetro y lo que se observa es de hecho un efecto de masa. Un estudio

SPECT puede ser utilizado para el diagnóstico diferencial de PCNSL vs toxoplasmosis. Aunque una biopsia cerebral es el estándar de oro para el diagnóstico de lesiones cerebrales focales, es recomendado solo para pacientes que presentan ausencia de respuesta a tratamiento antitoxoplasma en dos semanas. Las biopsias cerebrales conllevan un riesgo de morbilidad perioperativa de 12% y una mortalidad de 2%.

Previo al desarrollo actual de ART, el pronóstico para las personas con esta patología era negativo, con un promedio de vida de 2.6 meses a pesar de recibir tratamiento. Aunque la radioterapia es considerada como uno de los principales paliativos de los tumores cerebrales, su uso se hace con reserva, pues está asociado a efectos demorados de neurotoxicidad. Asimismo, la resección quirúrgica no es una opción en todos los casos, pues el 50% de los pacientes presentan lesiones multifocales. El tratamiento base es ART en combinación con quimio o radioterapia.



La imagen arriba mostrada fue tomada en un estudio de resonancia magnética estructural en T1, corte axial. En ella se observa un paciente con VIH y PCNSL, la lesión se observa en la región periventricular.

### **1.5.3. Meningitis por criptococo**

La meningitis por criptococo es una infección por hongos causada por el *Cryptococcus Neoformans*, una levadura encapsulada que abunda en la tierra y en los desechos de aves. Se trata de una infección sumamente agresiva. En 2009 se reportaron 957,900 casos a nivel mundial, de los cuales resultaron 624,700 muertes 3 meses después del inicio del padecimiento (Park et al. 2009). Esta infección se presenta

usualmente en pacientes cuyos niveles de CD4 se encuentran por debajo de 100 células /mm<sup>3</sup>. La incidencia de meningitis por criptococo ha disminuido debido al uso de ART, sin embargo sigue siendo una de las principales causas de muerte en poblaciones con acceso limitado a ART.

La infección por criptococo comienza por la inhalación de esporas, provocando inicialmente una infección pulmonar, la cual puede permanecer latente o puede diseminarse hacia el SNC. En pacientes con VIH, la mayoría de los casos surgen de la reactivación de la infección latente. En menor proporción los casos ocurren debido a una infección primaria.

Presentación clínica. Los síntomas de una infección del SNC por criptococo usualmente comienzan de forma subaguda, en un periodo de entre 2 y 4 semanas se presenta cefalalgia, fiebre y malestar generalizado. En muchos casos se acompaña de hipertensión endocraneana y por lo tanto los pacientes llegan a presentar cambios conductuales y de personalidad, aletargamiento y alteraciones en la memoria, es decir un cuadro encefalopático. Se presentan signos meníngeos como rigidez de nuca y fotofobia solo en un 25-33% de los casos.

La punción lumbar es esencial en el diagnóstico de infección del SNC por criptococo, mediante esta técnica es posible identificar el antígeno del polisacárido de criptococo. En la mitad de los pacientes con VIH se puede llegar al diagnóstico a través de cultivos de muestra sanguínea. Con respecto al tratamiento, se requiere el uso de ART aunado a dosis de Fluconazol (un fármaco fungicida) durante periodos prolongados, incluso de un año. Debido a que la hipertensión endocraneana se llega a presentar en la mitad de los casos, en ocasiones se requieren de maniobras para el drenado del líquido cerebroespinal.

#### ***1.5.4. Enfermedad neurológica por citomegalovirus asociada a SIDA***

El citomegalovirus pertenece a la familia del herpes. Puede provocar lesiones focalizadas o diseminadas en pacientes con déficit inmunológico severo. Este tipo de infección es poco común, pero llega a ser fatal. Previamente al uso intensivo de ART este tipo de infección ocurría en solo 2% de los pacientes con SIDA. Actualmente tanto la prevalencia como la fatalidad de esta infección han disminuido considerablemente. Del mismo modo que otras neuroinfecciones presentes en personas con neuro-SIDA, la manifestación clínica de la infección por citomegalovirus se da a partir de la reactivación de una infección latente. Los factores de riesgo asociados incluyen el conteo de CD4 menor a 50/mm<sup>3</sup>, ARN de

VIH en niveles de 100,000 copias/mL o mayores, altos niveles de citomegalovirus en el organismo y un historial previo de infecciones oportunistas.

Las afectaciones neurológicas típicas por una infección de citomegalovirus incluyen demencia, ventrículoencefalitis y poliradiculomielopatías. La demencia asociada a citomegalovirus se caracteriza por afectación de las células microgiales y generalmente se presenta fiebre, aletargamiento y estados confusionales. La ventrículoencefalitis por citomegalovirus es observada en etapas avanzadas de la infección por VIH y se caracteriza por una presentación subaguda de deterioro cognoscitivo asociado a apatía y aplanamiento emocional. Los pacientes con poliradiculomielopatías presentan debilidad bilateral de las extremidades, decremento o ausencia de reflejos y pérdida del control de esfínteres.

El citomegalovirus puede ser detectado mediante cultivos, punción lumbar o prueba de antígenos. A pesar de esto, el conteo de virus tiene un escaso valor predictivo y diagnóstico. El diagnóstico definitivo de infección del SNC por citomegalovirus se logra a través de evidencia consistente de citomegalovirus en el líquido cerebroespinal o en tejido cerebral (Arribas et al.1996).

#### ***1.5.5. Enfermedad cerebrovascular en pacientes con VIH***

Actualmente existen datos que muestran una mayor prevalencia de eventos isquémicos y hemorrágicos en personas con VIH que en personas sin VIH (Chow et al. 2012). Controlando la influencia de otros factores de riesgo se calculó entre 20-80% más riesgo de enfermedad cerebrovascular para la población infectada. A esto hay que añadir el riesgo aumentado por la infección por hepatitis C, pues en pacientes con VIH+Hepatitis C el riesgo es 20% mayor que aquellos pacientes con VIH únicamente.

Se ha propuesto que la interacción de diversos factores es lo que explica el riesgo elevado de enfermedad cerebrovascular en el VIH. Algunos de esos factores de riesgo son comunes en toda la población, pero se encuentran aumentados en la población con VIH: hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia y adicción al tabaco. Aun después de controlar dichos factores, el riesgo de enfermedad cerebrovascular persiste en presencia del VIH. Por lo que se cree que la toxicidad de la ART, la inmunodeficiencia y la presencia persistente del virus podrían contribuir al aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, los resultados de investigaciones que enfatizan el rol de estos factores han sido inconsistentes (Chow et al. 2012). Futuras investigaciones posiblemente ayuden a dilucidar la participación de estas variables.

### **1.5.6. Neuropatía periférica**

La neuropatía periférica es la complicación neurológica más frecuente en el VIH, afecta entre un 30 y un 67 % de las personas infectadas (Gosh et al. 2012). Existe una amplia variedad de neuropatías asociadas al VIH, incluyendo las desmielinizantes agudas y crónicas, mononeuropatías, mononeuritis múltiples y polineuropatías. Estas pueden ser de tipo motor, sensitivo o autonómico. De todos los tipos, la más común en el VIH es la polineuropatía distal simétrica.

Se cree que la neuropatía asociada a VIH puede ser causada por la toxicidad de la ART, o como consecuencia directa del virus. Aunque la ART ha ido evolucionando y los fármacos actuales son menos tóxicos que aquellos de las primeras generaciones, aún existen algunos casos en los que se presenta neuropatía, probablemente esta es causada por una disfunción mitocondrial secundaria a la ART. Sin embargo, la neuropatía se asocia con mayor frecuencia a la neurotoxicidad provocada directamente por el virus y por diversos mecanismos inmunomoduladores indirectos.

La neuropatía periférica asociada a VIH y las afectaciones observadas en el SNC de esta población tienen en común un proceso inflamatorio crónico. Este proceso incluye la degeneración de axones largos y pérdida de neuronas en el ganglio de la raíz dorsal. Los síntomas más comunes son ardor, rigidez, adormecimiento y parestesias. El diagnóstico preciso requiere que se descarten otras causas como deficiencia de vitamina B12, hipotiroidismo y diabetes mellitus. En estudios de electromiograma y conducción nerviosa se pueden observar patrones de denervación activa o crónica. El tratamiento consiste básicamente en el manejo sintomático, frecuentemente se usa gabapentina y otros antiinflamatorios no esteroideos cuyo efecto terapéutico es limitado. Alternativas como el uso de cannabis y opiáceos han mostrado ser efectivos en la reducción de dolor y otros síntomas (Bhatia & Chow, 2016).

### **1.5.7. Meningitis asociada a tuberculosis**

La tuberculosis es la segunda infección letal más común después del VIH en el mundo. En 2013 se tenían detectadas 9 millones de personas con tuberculosis, de las cuales el 13% eran VIH positivo. Del millón y medio de personas que fallecieron por tuberculosis, 360,000 eran personas infectadas por VIH. La tuberculosis es la comorbilidad del VIH más letal en los países en vías de desarrollo (Organización Mundial para la Salud, 2014).

El contagio se produce habitualmente por vía aerógena a partir de pacientes bacilíferos con lesiones pulmonares abiertas, es decir, conectadas con el exterior por un bronquio de drenaje. Al toser se generan aerosoles de pequeñas partículas líquidas, en cuyo interior se encierran uno o dos bacilos. Al evaporarse queda tan sólo el núcleo de bacilos que permanece flotando en el medio ambiente y se desplaza con las corrientes de aire pudiendo ser aspirado por otras personas. Las partículas de tamaño superior a 10  $\mu\text{m}$  quedan retenidas en la barrera mucosa de las vías respiratorias superiores y son eliminadas por el sistema defensivo mucociliar, pero las de menor tamaño (entre 1 y 5  $\mu\text{m}$ ) tienen la capacidad de llegar hasta los alvéolos y desencadenan la primoinfección. Las otras posibles vías de contagio han dejado de tener importancia epidemiológica. La transmisión digestiva por la leche de vacas enfermas está controlada gracias al procedimiento de pasteurización sistemático de la leche de consumo. Por tanto, el único reservorio relevante de tuberculosis causante del mantenimiento de la pandemia es el ser humano infectado.

En la infección por tuberculosis los pulmones son los órganos afectados con mayor frecuencia en la población general, en cambio la diseminación extrapulmonar es más frecuente en pacientes con VIH, en especial aquellos en etapas avanzadas de la enfermedad, es decir con un conteo de CD4 menor a 200 células/mm<sup>3</sup>. De todos los tejidos que pueden ser afectados, las meninges son el sitio que provoca la mortalidad más elevada. La meningitis por tuberculosis se presenta entre 7–12 % de los casos de infección por tuberculosis. En estos casos el pronóstico es negativo a pesar de que se brinde tratamiento, pues la mortalidad llega a ser del 51 %. Aunado a esto, entre un 20–30 % de los supervivientes manifiestan secuelas neurológicas graves. Cuando la micobacteria alcanza al SNC se forman granulomas en las capas subependimales, que posteriormente pueden convertirse en tuberculomas. En la mayoría de los casos, la ruptura de los granulomas provoca la meningitis (Efsen et al. 2013).

Actualmente se tienen establecidas tres etapas de la infección estrechamente relacionadas con el estado mental del paciente: a) Paciente alerta sin signos neurológicos focales, b) Paciente en estado confusional con o sin déficits

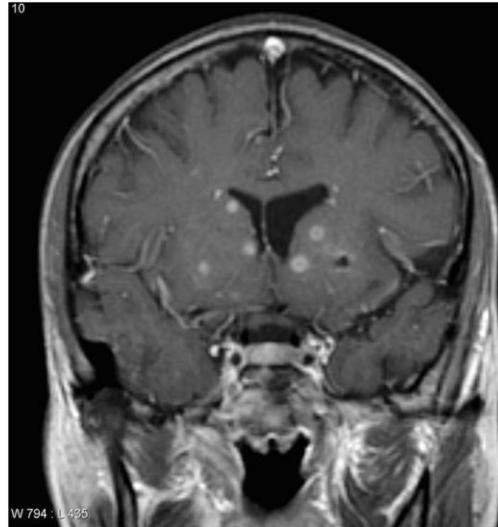
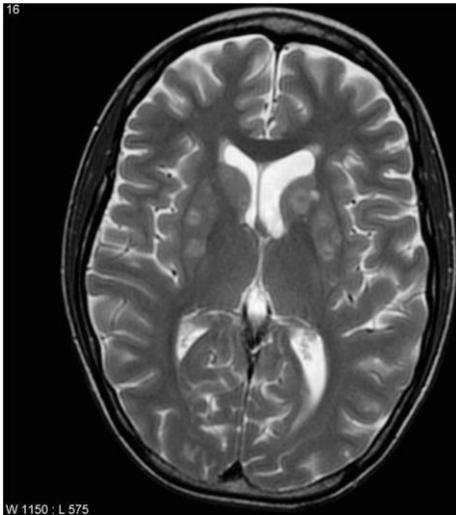
neurológicos focales y c) Paciente estuporoso o comatoso. La mortalidad y severidad de las secuelas neurológicas están directamente relacionadas con la etapa en la que se encuentra el paciente al momento de recibir atención médica.

El diagnóstico oportuno es vital para el inicio temprano de tratamiento anti-tuberculosis. Sin embargo, el diagnóstico es complejo, pues se basa en la presentación clínica, hallazgos en el líquido cerebroespinal, hallazgos radiológicos y respuesta a fármacos (Albarillo & O'Keefe, 2016).

### **1.5.8. Meningoencefalitis asociada a toxoplasmosis**

La toxoplasmosis es causada por el protozoo intracelular *Toxoplasma Gondii*. La prevalencia de esta enfermedad en personas con VIH es de 11% en Estados Unidos, pero llega a ser de entre un 50-80% en algunos países europeos, América latina y África. La infección ocurre a través del consumo de carne mal cocida o contaminada, también por la ingesta de partículas de heces fecales de gato presentes en el ambiente. En etapas iniciales, este agente patógeno invade el epitelio intestinal, esparciéndose por todo el cuerpo y estableciéndose como una infección latente en diversos tejidos. En personas inmunodeprimidas, la manifestación clínica ocurre a partir de la reactivación de focos infecciosos latentes y el sitio de reactivación más común es el SNC. La toxoplasmosis es la causa más común de neuroinfección en personas con VIH (Luft & Remington, 1992).

Presentación clínica. Comúnmente se presenta como una encefalitis focal, caracterizada por dolor de cabeza, confusión y fiebre. La mayoría de los pacientes llegan a presentar alteraciones neurológicas como hemiparesia, hemiplejía, alteraciones sensoriales hemicorporales, defectos del campo visual, alteración de los nervios craneales y afasia. En estudios de neuroimagen, cerca del 90% de los pacientes presentan múltiples lesiones en forma de anillo, las cuales frecuentemente involucran los núcleos de la base y las uniones sustancia blanca-sustancia gris. Los estudios de resonancia magnética estructural son más adecuados para el diagnóstico de esta patología que la tomografía axial computarizada.



La imagen de la izquierda muestra una resonancia magnética, corte axial en Flair de un paciente con toxoplasmosis. En ella se observan múltiples lesiones con forma de anillo en los núcleos de la base y en las uniones sustancia blanca-sustancia gris. La imagen de la derecha muestra el mismo estudio, esta vez en un corte coronal. En ella se observan múltiples lesiones con forma de anillo en los núcleos basales.

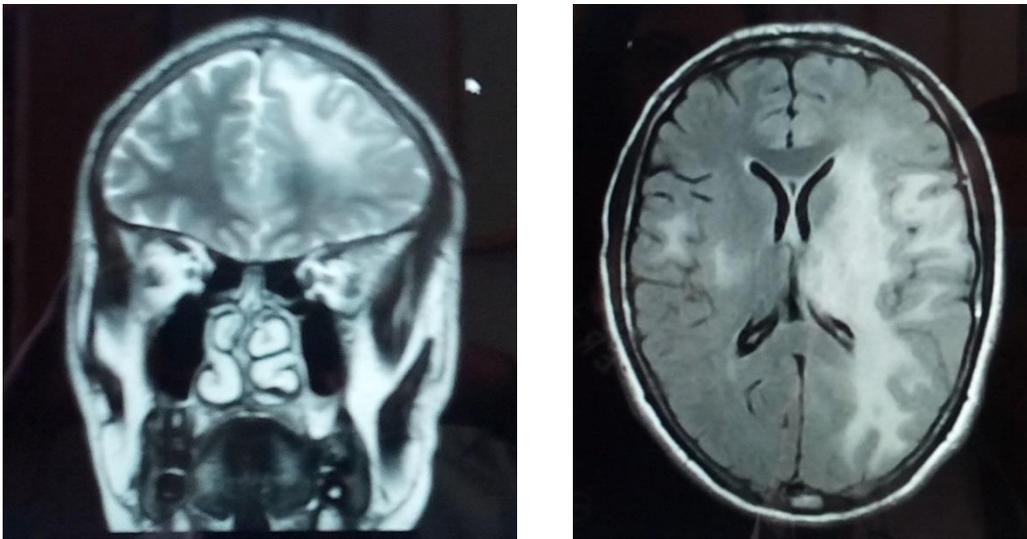
### **1.5.9. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)**

La PML es una enfermedad desmielinizante que se presenta a consecuencia de la reactivación del virus de John Cunningham (JCV). Este virus pertenece a la familia de los poliomavirus, provoca una infección asintomática que ocurre comúnmente en la infancia, la cual permanece latente en los riñones y tejidos linfoides. Entre un 50 y 90% de las personas están infectadas con JCV. En el caso de las personas con inmunosupresión, el JCV puede reactivarse y esparcirse hasta llegar al cerebro, infectando primordialmente a los oligodendrocitos, provocando en ellos un proceso degenerativo que eventualmente conlleva a la desmielinización de la sustancia blanca del SNC. Aunque cualquier porción de sustancia blanca puede ser afectada, los lóbulos frontal, parietal y occipital son lesionados con mayor frecuencia. Existe también una variante cerebelosa, caracterizada por afectar al cerebelo en ausencia de cambios en sustancia blanca (Berger et al. 1998).

Con mayor frecuencia la PML se presenta en pacientes con un conteo de CD4 de menos de 100 células/mm<sup>3</sup>, aunque también llega a presentarse en casos con niveles de 200 células/mm<sup>3</sup>. Las manifestaciones clínicas son principalmente deterioro cognoscitivo y déficits neurológicos focales. Los signos y síntomas más comunes son: afasia, defectos visuales, debilidad, hemiparesia e inestabilidad para la marcha. El inicio de los síntomas es insidioso, progresa en semanas o meses,

eventualmente conlleva a demencia, posteriormente estado de coma y finalmente la muerte.

El diagnóstico se realiza a través de la presentación clínica, estudios de imagen, detección de ADN del JCV o mediante una biopsia cerebral. Es a través de esta última que se puede observar la triada histopatológica propia y única de la PML: desmielinización, astrocitos anormales y núcleos oligodendrogiales agrandados. El pronóstico es negativo, con una media de seis meses de vida para los pacientes con VIH, aunque un 8% de estos pueden llegar a presentar remisión e incluso una recuperación parcial. El uso de ART es el principal tratamiento, al haber mejoría en el funcionamiento del sistema inmunológico el JCV llega a ser controlado e incluso eliminado del SNC.



Las imágenes fueron obtenidas a partir de un estudio de resonancia magnética estructural en T1. La de la izquierda es un corte coronal y la de la derecha un corte axial. Este paciente con VIH+Leucoencefalopatía muestra lesiones extensas en sustancia blanca, predominantemente del hemisferio izquierdo.

## **Capítulo 2. Deterioro neurocognitivo asociado a VIH**

En la actualidad se conoce ampliamente el hecho de que el virus de inmunodeficiencia humana provoca deterioro neurocognitivo. La descripción original de dicha relación fue realizada por Navia y colaboradores en 1986. Los autores describieron sus características definitorias: demencia progresiva acompañada de alteraciones motoras y conductuales.

Los pacientes con VIH pueden presentar fallas en el funcionamiento cognitivo como consecuencia de alteraciones conductuales y emocionales, infecciones oportunistas, enfermedades vasculares, desnutrición, uso de drogas y por efectos secundarios al uso de fármacos (Elbirt et al. 2015). Sin embargo, las alteraciones neurocognitivas asociadas a VIH (HAND, por sus siglas en inglés) son consideradas una alteración neurocognitiva primaria. En un apartado posterior se expondrán los mecanismos fisiopatológicos que explican estas alteraciones. Para el estudio de las HAND, se han propuesto tres niveles de afectación, conocidos como los criterios de Frascati (Antinori et al. 2007):

- a) Déficit neurocognitivo asintomático. Afectación en uno o más dominios cognitivos sin dificultades para la realización de actividades de la vida diaria.
- b) Trastorno neurocognitivo moderado. Se observan déficits cognitivos que repercuten de manera moderada en la realización de actividades de la vida diaria.
- c) Demencia asociada a VIH. Marcado deterioro cognitivo y afectación funcional importante.

Actualmente la infección por VIH tipo 1 es la causa prevenible más común de deterioro neurológico en individuos menores a 50 años. Entre 30% y 50% de las personas infectadas experimentarán cierto grado de deterioro neurocognitivo, pudiendo presentarse desde leves déficits motores y en la velocidad de procesamiento, hasta déficits severos que impiden la realización de actividades de la vida diaria (Sacktor & Robertson, 2014).

Por otro lado, se calcula que el 50% de las personas infectadas tienen actualmente 50 años o más y se estima que más del 75% de estos pacientes fallecen debido a causas no relacionadas con el VIH, lo cual sugiere que la causa del deterioro cognitivo entre las personas mayores con VIH se podría sobrelapar con patologías de tipo vascular o neurodegenerativas (Foley et al. 2008).

### ***2.1. Alteraciones neurológicas primarias asociadas a VIH y su similitud con otras enfermedades neurodegenerativas***

Estudios neuropatológicos, neurofisiológicos y de imagen han mostrado consistentemente procesos neurodegenerativos asociados al VIH. Este declive neurológico ocurre a pesar de que los pacientes reciben ART. La evidencia disponible actualmente ha mostrado similitudes entre las HAND y otras enfermedades neurodegenerativas tales como el Alzheimer y el Parkinson, estas últimas estrechamente relacionadas con factores del envejecimiento. Las características compartidas por la HAND y las demencias asociadas al envejecimiento incluyen déficits neuropsicológicos, alteraciones fisiológicas e inmunológicas. También se presentan los mismos biomarcadores y signos neuropatológicos tales como la inflamación, capacidad disminuida para la degradación proteica y aumento de estrés oxidativo (Bharti et al. 2016).

El envejecimiento normal también tiene similitudes con lo observado en pacientes con VIH y HAND: alteraciones funcionales en el complejo proteasoma-ubiquitina, autofagia, incremento en los biomarcadores de procesos inflamatorios, presencia de placas amiloides similares a las presentes en enfermedad de Alzheimer, depósitos de ubiquitina característicos de la demencia fronto-temporal y cuerpos de Lewy en enfermedad de Parkinson. Además, se han detectado en pacientes con VIH niveles altos de alfa sinucleína en la sustancia negra, similares a aquellos presentes en la enfermedad de Parkinson. En resumen, la evidencia disponible sugiere que la infección por VIH puede acelerar el envejecimiento y propiciar el desarrollo de procesos neurodegenerativos (Bharti et al. 2016).

### ***2.2. Mecanismos fisiopatológicos del deterioro neurocognitivo asociado a VIH***

Los mecanismos por los cuales el VIH provoca daño cerebral son multifactoriales, cuya complejidad se ve acentuada por las múltiples interacciones entre ellos. A continuación se presenta una breve síntesis de los mecanismos fisiopatológicos más importantes que se han identificado hasta el momento.

#### ***2.2.1. Inflamación y neurotoxicidad***

Se debe tener presente que aunque existe una cantidad considerable de datos, hasta la fecha no se tiene certeza sobre las relaciones existentes entre los diversos factores que interactúan en esta patología. Actualmente existe evidencia consistente de que el VIH infecta específicamente a los macrófagos perivasculares,

células de microglia y, en menor medida, a los astrocitos. Como consecuencia de esto se da un proceso de liberación de citoquinas cuya función es proinflamatoria, además de que se liberan proteínas virales. El conjunto de estos procesos propicia un daño neuronal que en ocasiones es irreversible (Bharti et al. 2016).

El origen de la neuroinflamación observada en HAND puede ser rastreado en los monocitos infectados por VIH que se diferencian en macrófagos del parénquima cerebral después de cruzar la barrera hematoencefálica. Estos macrófagos infectados constituyen el reservorio viral del cerebro que, junto con los astrocitos y las neuronas, liberan en el medio extracelular una amplia variedad de factores neurotóxicos solubles tales como citocinas, quimiosinas, especies reactivas al oxígeno y exitotoxinas. Esta serie de procesos constituye la respuesta neuroinflamatoria (Bharti et al. 2016).

Los factores neurotóxicos mencionados en conjunto con las proteínas virales del VIH producen una respuesta integrada de estrés (*integrated stress response*, ISR) en el retículo endoplásmico, es decir una respuesta de despliegue protéico. La ISR desencadena múltiples procesos celulares y extracelulares, uno de los más importantes es el cambio en la regulación de los niveles intracelulares de calcio. Aunado a lo anterior, la ISR provoca cambios en la actividad de los genes chaperones, lo cual repercute en la síntesis, despliegue y degradación de proteínas, provocando una respuesta endógena antioxidante. Múltiples ataques al SNC pueden provocar una ISR: estrés oxidativo, hipoxia, toxinas exógenas, carencia de nutrientes y otras infecciones. Una muestra de la compleja adaptabilidad de los virus es que algunos regulan activamente la ISR de sus células huésped, previniendo que se lleven a cabo componentes de la ISR que inhiben su replicación y supervivencia, pero fomentando aquellos componentes que resultan benéficos para el virus (Akay et al. 2012).

La ISR también está relacionada con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Además, se presenta ante lesiones del SNC tales como el traumatismo craneoencefálico y eventos isquémicos. Debe tenerse en cuenta que la función principal de la ISR es promover la supervivencia celular en el corto plazo. Sin embargo, la activación crónica de la ISR lleva a la muerte celular programada. Es por esto que se cree que la activación crónica de la ISR en la infección por VIH puede ser el proceso que media la relación entre la respuesta inflamatoria y la disfunción y muerte neuronal que se observa en HAND (Akay et al. 2012).

### **2.2.2. El papel de la proteína viral Tat**

La proteína viral Tat (*Trans-Activator of Transcription*) producida por el VIH, así como las citoquinas producidas por los macrófagos/microglía, producen disfunción, daño y muerte neuronal. En etapas tempranas de neurodegeneración, los pacientes con VIH presentan daño dendrítico y sináptico en las neuronas piramidales de la neocorteza y el hipocampo, así como en las neuronas de los núcleos de la base. Un hecho que apoya la hipótesis del rol de la proteína Tat en la HAND es la correlación positiva existente entre ambas variables. A mayores niveles de Tat, mayores déficits neurocognitivos son observados en los pacientes.

La Tat afecta vías de señalización, pues activa de manera anormal la quinasa c-Jun N-terminal (JNK). Aunado a esto, la Tat está asociada con la proteína ligadora del receptor del factor de crecimiento 2 (Grb2). El VIH altera el factor de crecimiento endotelial. También existe evidencia de que en pacientes con HAND hay una alteración de la cinasa dependiente de ciclina 5 (CDK5), se trata de una cinasa esencial en la vía de señalización celular. Su presencia es necesaria, por ejemplo, en la vía de señalización para la formación neuronal de la sensación de dolor. Actualmente, CDK5 ha suscitado un interés especial, pues existe la posibilidad de que esta sea un blanco terapéutico que sirva de base para el desarrollo de fármacos anti-HAND (Fields et al. 2015).

Aunque la CDK5 está presente en diversos tipos de células y tejidos, juega un papel preponderante en la supervivencia, migración, neurogénesis, crecimiento neurítico y plasticidad sináptica de las neuronas. De hecho existe evidencia que sugiere que la activación anormal de CDK5 podría tener participación en la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y Huntington.

En otras condiciones patológicas distintas al VIH, el incremento de los niveles de calcio intracelular activa la calpaina-I, la cual en consecuencia divide la p35 convirtiéndola en p25. A diferencia de la p35, la p25 es más estable y tiende a activar la CDK5, lo que resulta en la fosforilación anormal de los sustratos neuronales y en la muerte celular. En los cerebros de pacientes con VIH, la calpaina-1 es activada por la Tat, provocando entonces la conversión de p35 en p25, en consecuencia hiperactivando la CDK5, lo cual lleva a una hiperfosforilación y consecuentemente a la muerte neuronal (Fields et al. 2015).

### **2.2.3. Alteraciones en las sinapsis**

La exposición a proteínas Tat provoca pérdida de la actina filamentosa (actina-F) previo a la muerte celular. Esta proteína viral incrementa la despolimerización (Wu

et al., 2004), aunado a esto altera el flujo de calcio de los receptores NMDA, esto mediante interacciones con el citoesqueleto de actina (Krogh et al. 2015).

La actina-F se encuentra abundantemente expresada en las estructuras sinápticas. Se sabe que tiene un papel importante en etapas tempranas de la formación de espinas dendríticas. Participa también en la conformación de estructuras presinápticas (Halpain, 2003; Sankaranarayanan et al. 2003). Un decremento de la actina-F es un indicador de sinaptopatía, la cual se caracteriza por una disminución de la respuesta y conectividad sináptica (Bertrand, Hu, Aksenova, Mactutusan & Booze, 2015).

#### ***2.2.4. Alteraciones de la dinámica mitocondrial***

Se cree que alteraciones en el funcionamiento mitocondrial propician la neurodegeneración dado que propician una distribución anómala de energía durante las sinapsis (Pekkurnaz et al. 2014). De hecho se tiene evidencia de que las anomalías en el transporte mitocondrial participan de manera importante en diversas enfermedades neurológicas. En el caso del VIH, este propicia alteraciones específicas del transporte mitocondrial. Aunado a esto, la proteína superficial gp120, una glicoproteína que envuelve al VIH, tiene un efecto nocivo similar sobre las mitocondrias. Se debe destacar que la presencia de la gp120 es una condición suficiente para iniciar un proceso neurodegenerativo irreversible, pues aun en ausencia del virus, se presentan los daños mencionados. Este proceso se superpone al efecto de las neurotoxinas y otros mecanismos fisiopatológicos propios de la enfermedad (Avdoshina et al. 2015).

#### ***2.2.5. Alteraciones de la neurogénesis***

La neurogénesis, es decir la proliferación, migración y diferenciación de neuronas, se ve afectada en diversas enfermedades neurodegenerativas. En el caso de HAND aún no se comprenden del todo los mecanismos implicados. Sin embargo, se tiene identificado que existe una relación entre el VIH, específicamente la secreción de proteínas gp120 y Tat y la reducción de neurogénesis. Dicha afectación es más marcada en el hipocampo. Este proceso fisiopatológico implica la participación anómala de las vías de señalización celular de p38, JNK, MAPK y GSK-3 $\beta$  (Ferrell & Giunta, 2014).

### **2.2.6. Alteraciones de la barrera hematoencefálica**

Actualmente se cuenta con un cuerpo de evidencia que establece una relación entre la producción de proteínas virales del VIH y alteraciones en la barrera hematoencefálica, sin embargo, debe notarse que este conocimiento es aún limitado. Hasta el momento se ha podido establecer que las proteínas Tat y gp120 provocan un declive de la barrera hematoencefálica. Se observan alteraciones en la expresión proteica de las uniones estrechas, lo cual lleva a un incremento en el flujo de compuestos paracelulares a través de la barrera (McRae, 2016).

La exposición al VIH y sus proteínas produce un incremento en la migración de monocitos a través de la barrera y provoca alteraciones en la expresión y función de proteínas de transporte activo, tales como la P-glicoproteína. Aún se desconoce la totalidad de los mecanismos implicados, por lo que actualmente se sigue una línea de investigación de este tópico en específico. Dado que el cerebro es un reservorio importante del VIH, la acción de la ART en el cerebro es crucial para el control del virus. Una comprensión más profunda de los factores específicos que inciden en la penetración de los antirretrovirales en el cerebro puede ser la base para el desarrollo de fármacos que eliminen los procesos neuropatológicos asociados al VIH (McRae, 2016).

### **2.2.7. Activación selectiva de la apoptosis**

Se tiene evidencia de que los astrocitos infectados por VIH propician apoptosis (muerte) de los astrocitos no infectados a través de un mecanismo desregulador de las mitocondrias y de las uniones comunicantes. El VIH protege a los astrocitos que ha logrado infectar, previniendo la apoptosis de estos y alterando el funcionamiento mitocondrial, de lo cual resulta una mayor liberación de citocromo complejo (CytC) en el citoplasma y, por lo tanto, se altera la señalización intracelular de calcio. A consecuencia de esto, el metabolismo intracelular de calcio resulta afectado. Además se difunde  $\text{Ca}^{+2}$  hacia las células vecinas no infectadas, el resultado final es la apoptosis de los astrocitos no infectados (Eugenin & Berman, 2013).

### **2.2.8. Alteraciones en los niveles de calcio intracelular**

En la infección por VIH se presenta un patrón concomitante de liberación excesiva y reducción de la recaptura de glutamato, lo que produce aumento de las concentraciones intracelulares de calcio, alcanzando niveles tóxicos que propician

la producción de radicales libres, incluyendo los que son reactivos a oxígeno, lo cual propicia la muerte neuronal (Elbirt et al. 2015).

### ***2.3. Afectación diferencial de áreas cerebrales y sus implicaciones neuropsicológicas***

La relación entre las áreas lesionadas y los déficits neuropsicológicos es compleja. A lo largo de la historia se han edificado distintas posturas que describen la relación entre los fenómenos mentales y la neuroanatomía. En el presente trabajo se asume una postura que afirma que las distintas áreas del cerebro contribuyen en diferentes grados a la coordinación de la actividad psicológica del individuo. La siguiente cita expone el marco referencial e interpretativo con el que se trabajó:

“Los textos de neurociencias tienden a enfatizar la relativamente invariable relación entre anatomía y función. El daño al tracto óptico o a la corteza estriada, por ejemplo, siempre lleva a hemianopsia homónima contralateral y la transección del cordón torácico siempre lleva a paraplejía e incontinencia. La aproximación hacia la cognición y el comportamiento inicialmente se basaba en la expectativa de que relaciones análogas serían descubiertas y que sería posible identificar centros de procesamiento para 'escuchar palabras', 'percibir el espacio' y 'almacenar recuerdos'. Dichas expectativas deben ser modificadas para adaptarse a las observaciones actuales que muestran que los fundamentos estructurales de los dominios cognitivo y comportamental se conforman de redes de gran escala que se superponen parcialmente, y que además se encuentran organizadas alrededor de epicentros corticales recíprocamente interconectados. Los componentes de dichas redes pueden dividirse en áreas críticas versus áreas participantes. Lesiones que perjudican irreversiblemente la ejecución en un dominio cognitivo ayudan a identificar los componentes críticos para la integridad de la red, mientras que la activación observada a través de estudios de neuroimagen funcional durante la ejecución de tareas relacionadas al mismo dominio revela adicionalmente las áreas que participan en la coordinación de dicha actividad.” (Mesulam, 2000, pp. 1-2)

El VIH puede ser encontrado prácticamente en cualquier área del cerebro. Sin embargo, las cargas virales más altas han sido encontradas en los núcleos de la base, en especial en el núcleo caudado y en el globo pálido, asimismo en los lóbulos temporales, el hipocampo, los lóbulos frontales (Fujimura et al. 1997; Wiley et al. 1998;) y las meninges (Nath, 2014). La causa de este fenómeno de predilección no es clara, sin embargo este patrón se presenta de manera similar en las encefalitis virales (Gupta et al. 2012).

Teniendo en cuenta lo anterior, se observa una consistente relación entre las áreas cerebrales más afectadas en el VIH y los déficits neuropsicológicos. A partir de evaluaciones neuropsicológicas se ha encontrado que las funciones cognitivas afectadas con mayor frecuencia en HAND son las siguientes: lenguaje, memoria y habilidades visoespaciales. Dichos déficits suelen ser severos únicamente en etapas avanzadas de la enfermedad. Típicamente los síntomas propios de las demencias corticales tales como la apraxia, agnosia y afasia están ausentes (Foley et al. 2008). En cambio, los síntomas suelen ser similares a los de una demencia subcortical, tales como el compromiso de la memoria, enlentecimiento mental, dificultad para la marcha y depresión (Custodio et al. 2006).

### ***2.3.1. Alteración de las interneuronas GABAérgicas del hipocampo y su relación con déficits en la memoria en pacientes con VIH***

Este apartado inicia con la definición conceptual y la mención de los correlatos neuroanatómicos de la memoria retomando la exposición realizada por Mesulam (2000).

Memoria: Proceso dependiente del aprendizaje que consiste básicamente en el almacenamiento de información ontológicamente adquirida. Esta información es almacenada en estructuras neuronales con el fin de ser recuperada en el futuro y utilizada para un comportamiento adaptativo. El término engrama se utiliza frecuentemente para describir que el bagaje de información y datos existentes no son necesariamente idénticos a la experiencia original. En cambio, ocurren modificaciones, adaptaciones y distorsiones, dependiendo de la naturaleza del material almacenado y del estado del organismo en el momento del recuerdo.

La característica única de la memoria como proceso cognoscitivo es su dimensión temporal. Esto es lo que la distingue de los sentimientos, emociones y pensamientos. Por decirlo de algún modo, la memoria es utilizada para viajar al pasado, es decir, el organismo reconfigura un patrón de respuesta utilizado en un ajuste o adaptación al medio en un evento que tuvo lugar anteriormente. Se puede dividir a la memoria en 4 subprocesos:

- El primero de ellos es el registro, en esta etapa inicial el estímulo es percibido, lo cual implica la participación de los órganos de los sentidos al ser estimulados, a partir de los cuales la información es enviada a las áreas sensoriales primarias (BA: 3, 1, 2, 41, 42, 34 y 17) y secundarias (BA: 5, 7, 22, 28, 18 Y 19)
- El segundo es la codificación: la información recientemente adquirida es codificada en la corteza de asociación y transferida al sistema límbico donde es evaluada para

determinar su relevancia, es sometida a asociaciones, es integrada a información preexistente y se inicia el proceso que la lleva a ser consolidada.

-El tercero es el almacenamiento: los engramas están representados y distribuidos en las áreas unimodales, heteromodales y paralímbicas. Los componentes del sistema límbico, en especial el hipocampo y la corteza entorrinal, son indispensables para el “binding” (integración de información neuronal proveniente de diversas áreas). En este proceso es clara la asimetría hemisférica, el hemisferio izquierdo almacena primordialmente información verbal, mientras que el derecho almacena información episódica y no verbal.

-El cuarto es la recuperación o recuerdo: se cree que este proceso depende de mecanismos de activación cuyo origen son la corteza prefrontal y la porción anterior del lóbulo temporal, es decir, este proceso es esencialmente una tarea de la red prefrontotemporal. Aunque no se ha llegado a un consenso, se cree que el sistema límbico también juega un papel crítico en el proceso de recuperación.

Como veremos a continuación, el sistema límbico de los pacientes con VIH se encuentra afectado de manera particular por la exposición a la proteína neurotóxica Tat. Específicamente la presencia de dicha proteína en el hipocampo permite explicar la presencia de déficits en codificación, almacenamiento y recuperación de la información.

En modelos experimentales se ha observado que la potenciación a largo plazo es suprimida cuando se inyecta Tat en el hipocampo, del mismo modo que cuando se expresa endógenamente (Fitting et al. 2013). Además de que se ha observado una pronunciada supresión de la potenciación a largo plazo, las células piramidales de CA1 muestran un decremento en la densidad de las espinas dendríticas. (Fitting et al. 2013).

Aunado a esto, se tienen identificadas alteraciones específicas de las proteínas involucradas en sinapsis GABAérgicas (sinapsis inhibitorias). Se ha encontrado una correlación entre la severidad de HAND y la alteración en la expresión génica relacionada a sinapsis GABAérgicas. Esta correlación es menor al tratarse de sinapsis glutamatérgicas (excitatorias) (Gelman et al. 2012). Las interneuronas GABAérgicas se presentan como una diversidad de células especializadas en el procesamiento de información que llega al hipocampo. Hay aproximadamente 21 subtipos distintos de interneuronas en CA1, constituyéndose esta zona en un blanco sumamente vulnerable para el desarrollo de la patología (Marks et al. 2016), y por lo tanto en una explicación plausible de los déficits en memoria característicos de los pacientes infectados con VIH.

### **2.3.2. Alteración de los circuitos frontoestriatales en pacientes con VIH y su relación con déficits en el funcionamiento ejecutivo**

Las regiones del cerebro donde abunda la dopamina, en particular los núcleos basales, son altamente vulnerables a los procesos patológicos relacionados al VIH. El asunto no es menor, puesto que se puede observar la pérdida de hasta un 25% de las neuronas de la sustancia negra (Berger & Arendt 2000). Las proteínas neurotóxicas del VIH, Tat y gp120 producen apoptosis de las neuronas estriatales (Jones et al. 1998). Además, en estudios *post-mortem* de pacientes con VIH se encontró un decremento significativo en los niveles de dopamina en el núcleo caudado, putamen, globo pálido y en la sustancia negra (Kumar et al. 2009). Estas afectaciones son similares a las encontradas en los circuitos frontoestriatales en la Enfermedad de Parkinson (DeVaughn et al. 2015).

Debe tenerse presente que los circuitos frontoestriatales tienen funciones cognitivas además de motoras. Dependiendo del sitio de origen en la corteza cerebral, el circuito cumple con determinadas funciones. Por ejemplo, el que se origina en la corteza prefrontal dorsolateral está relacionado con la mediación cognitiva ejecutiva, incluyendo el cambio de set, la solución de problemas complejos, habilidades de recuperación, estrategias de organización, formación de conceptos y memoria de trabajo. El circuito que va de la corteza orbitofrontal está asociado con funciones de vital importancia para la funcionalidad de las personas, tales como la toma de decisiones, el control de impulsos, la selectividad e inhibición de respuestas y la regulación de estados de ánimo. Cada circuito proyecta a regiones estriatales específicas y permanece separado a lo largo de todo el trayecto de los núcleos de la base y el tálamo (Zgalijardic et al. 2006).

La característica definitoria de los procesos propios del funcionamiento ejecutivo es que son controlados, requieren atención e involucran la activación de secuencias de elementos que pueden ser manipulados de manera rápida y flexible al enfrentar situaciones y problemas novedosos. La teoría clásica de Posner y Snyder (1975) sugiere que los aspectos clave son la inhibición top-down de acciones irrelevantes, una demanda importante de recursos atencionales y dependencia de sistemas de capacidad limitada. Dado que los pacientes con HAND muestran una reducción en la velocidad de procesamiento, esto repercute en la memoria de trabajo y en la memoria a corto plazo. De hecho, dos de los dominios cognitivos afectados en el VIH son la atención y la memoria de trabajo. Estos déficits se presentan tanto en la modalidad visual como verbal. (Martin et al. 2001). Es de notarse que en las etapas iniciales de la infección por VIH los déficits atencionales son poco frecuentes. Sin

embargo, a medida que la infección progresa se pueden observar con más frecuencia déficits leves a moderados en esta función (Woods et al. 2009).

### ***2.3.3.Reducción en la velocidad de procesamiento y sus implicaciones para las actividades de la vida diaria.***

El déficit en la velocidad de procesamiento característico de los pacientes con VIH podría ser el origen de muchas de las dificultades que encuentran en la realización de actividades de la vida diaria, en especial las de tipo instrumental. La relación velocidad de procesamiento-actividades instrumentales de la vida diaria ya ha sido documentada en adultos mayores sanos (Ball, Edwards, & Ross, 2007). En estudios longitudinales Baldwin y colaboradores (2004) así como en meta análisis (Reger et al. 2002) se ha encontrado consistentemente un declive más pronunciado en la velocidad de procesamiento de la población con VIH al compararse con población clínicamente sana (Kaur et al. 2014). Actividades como manejar, que requieren atención dividida y alternante, cortas latencias de respuesta y evaluación inmediata de posibles consecuencias o riesgos, se tornan una actividad de alto riesgo para pacientes con VIH, incluso cuando sus déficits no son dramáticamente severos, el nivel de dependencia para ciertas actividades puede ser alto. La reducción en la velocidad de procesamiento tiene como consecuencia un funcionamiento subóptimo de la memoria de trabajo, lo cual también tiene implicaciones importantes para la independencia funcional de estos pacientes. De hecho el déficit en la memoria de trabajo presente en personas con VIH es un predictor de desempleo y dependencia para las actividades de la vida diaria (Heaton et al. 2004) autorreporte de dificultades cognitivas (Bassel et al. 2002) y menor adherencia al tratamiento farmacológico (Chang et al. 2016).

A las afectaciones subcorticales ya mencionadas que inciden negativamente en el funcionamiento ejecutivo, hay que añadir la evidencia obtenida a través de estudios de neuroimagen donde se ha mostrado que los pacientes con VIH presentan disminución de volumen en varias regiones corticales. En particular se ven afectados los lóbulos temporal y frontal, así como un incremento en el tamaño ventricular y ensanchamiento generalizado de los surcos, lo cual es un signo de atrofia cortical (Cohen, et al. 2010). También hay evidencia de disminución de volumen en el cuerpo calloso (Pfefferbaum et al. 2014).

En el caso de las alteraciones de los lóbulos frontales, se ha observado en particular la afectación de la corteza prefrontal medial (Ferris et al. 2008). Esta estructura juega un papel clave en la cognición, regulación emocional y en la motivación conductual. Aunque las neuronas no son infectadas, los leucocitos infectados están

implicados en los diversos mecanismos de inflamación, neurotoxicidad y estrés oxidativo (Khodr et al. 2016), siendo todos estos factores propiciantes de la muerte neuronal de esas áreas en particular.

Consistentemente con la ubicación de las lesiones, los pacientes con VIH presentan más dificultades en procesos inhibitorios al ser comparados con controles en tareas como el STROOP. Aunado a esto, presentan mayores latencias de respuesta en tareas donde se presentan estímulos incongruentes o ambiguos (Hinkin et al. 1999). También se observa en estos pacientes un declive en habilidades de planificación, cuantificables por su ejecución en pruebas como la Torre de Londres (Cattie et al. 2012). Además presentan déficits en la capacidad de abstracción y resolución de problemas (Heaton et al. 1995).

La relación entre los déficits cognoscitivos observados en personas infectadas y los hallazgos obtenidos mediante estudios de neuroimagen funcional ha sido sólidamente establecida. Por ejemplo, en la investigación de Melrose y colaboradores (2008), se encontró que los pacientes con VIH tuvieron un peor desempeño que el grupo control en tareas de secuenciación semántica. Mediante resonancia magnética funcional se observó en estos pacientes hipoactivación de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, corteza prefrontal ventral y núcleo caudado izquierdo. Además, se identificó menor conectividad funcional frontoestriatal.

#### ***2.3.4. Alteraciones del lenguaje y el habla.***

Al trabajar con personas infectadas es necesario tener presente que una buena proporción de ellas presentan problemas del habla y el lenguaje, por ejemplo, en la investigación de Kallail y colaboradores (2014), 78% de la muestra reportó haber experimentado dificultades en este rubro, 70% presentaron anomalías del aparato fonoarticulador. Aunado a esto, se presentaron problemas auditivos también con una alta frecuencia: 71% tuvo déficits auditivos periféricos y 23.5% déficits auditivos centrales. Esta alta prevalencia se explica por la susceptibilidad a infecciones oportunistas que afectan estructuras relacionadas con la producción y recepción de lenguaje verbal.

Al tratarse propiamente con el proceso cognoscitivo del lenguaje también se encuentra una alta prevalencia de déficits: en la misma investigación el 45% de la muestra tuvo una ejecución deficitaria en una tarea de lenguaje espontáneo, lo cual es consistente con las afectaciones de la corteza prefrontal medial descrita por (Ferris et al. 2008), las lesiones en esta área se asocian a menudo con un lenguaje espontáneo reducido y parco, así como a un incremento importante en la latencia

de las respuestas y a una reducción generalizada de la actividad espontánea y voluntaria.

En cuanto a la fluencia verbal, en la investigación de Ludicello y colaboradores (2012) se observó que existe una interacción importante entre el envejecimiento y la presencia de VIH, teniendo este grupo de personas un declive más pronunciado en dicho proceso que sus pares no infectados. Debe recalarse que los autores concluyeron que este déficit es más bien de tipo ejecutivo (específicamente en el componente de switching o cambio de set de la tarea) y que no se trata propiamente de un déficit lingüístico primario. Estudios como este y el de Mupawose y Broom (2010) sugieren que en un sentido estricto la funcionalidad lingüística se encuentra relativamente preservada, pero que esta se ve afectada en tareas que dependen de procesos de nivel superior (funcionamiento ejecutivo), tales como comprender, seleccionar o sintetizar información requerida para la solución de problemas.

### ***2.3.5. Mecanismos compensatorios***

A pesar las numerosas dificultades y complicaciones relacionadas al VIH, algunos individuos infectados logran envejecer de manera exitosa (Moore et al. 2013). Se cree que la redistribución de la conectividad neuronal permite recuperar parcialmente cierta funcionalidad, esto de manera similar a lo que ocurre en el envejecimiento normal (Hakun et al. 2015). La capacidad de compensar el decremento o pérdida de una función al reclutar vías alternas puede ser crucial en el manejo de las deficiencias cognitivas y así favorecer el envejecimiento exitoso en pacientes con VIH. Básicamente, las redes neuronales tienen el potencial de incrementar una función a partir de la redistribución de recursos, sin embargo, es probable que este proceso ocurra a expensas de la reserva cognitiva funcional (Chang et al. 2013). En el estudio de Chang y colaboradores (2001), los pacientes con VIH presentaron una ejecución en tareas simples tan precisa como los controles, aunque requirieron más tiempo para completar la tarea. Por medio de resonancia magnética funcional se determinó que estos pacientes utilizaron mayores cantidades de oxígeno que los controles, obteniendo puntajes similares en las pruebas cognitivas. Sin embargo, la efectividad de las respuestas de los pacientes se ve disminuida al incrementar la dificultad de las tareas, puesto que tendieron a cometer más errores que el grupo control en los ítems de mayor dificultad

Los pacientes con VIH que envejecen sin síntomas cognitivos probablemente presentan una adaptación derivada de la modificación funcional de las redes neuronales. Por ejemplo, en la investigación llevada a cabo por Ipser et al. (2015),

se encontró que la deficiencia cognitiva en el VIH estaba asociada a una menor conectividad de la corteza dorsolateral prefrontal-núcleo caudado dorsal, a su vez el caudado dorsal tenía una menor conectividad con la red ejecutiva. El grupo de pacientes con mayores déficits, es decir clasificados por demencia asociada VIH, presentaron una ejecución deficitaria en tareas de atención visual y no mostraron un incremento en la activación durante la tarea, caso contrario a los pacientes con VIH preservados cognitivamente. Este incremento en la actividad metabólica cerebral es un mecanismo básico de la neuroadaptación que se pone en marcha frente al decremento en la eficiencia de la conectividad neuronal (DeVaughn et al. 2015).

#### ***2.4. Planteamiento del problema***

Distintos estudios han mostrado que los pacientes con VIH se caracterizan por presentar déficits en el lenguaje (Kallail et al. 2014) la memoria (Fitting et al. 2013; Marks et al. 2016) y/o en el funcionamiento ejecutivo (Cattie et al. 2012; DeVaughn et al. 2015;). Aunado a lo anterior, existe una serie de patologías que con frecuencia acompañan al VIH y que podrían aumentar la complejidad de las alteraciones neuropsicológicas. Existe evidencia de que disfunción motora, enfermedad cerebrovascular y déficits neurocognitivos se presentan de manera conjunta en personas infectadas con VIH. En esta población la enfermedad cerebrovascular por si sola es un predictor de discapacidad neurocognitiva (Elicer, Byrd, Clark, Morgello & Robinson-Papp, 2018). Por otro lado, se ha documentado que infecciones comórbidas como la hepatitis C no constituyen un factor predictor de deterioro neurocognitivo (McCombe, Vivithanaporn, Gill & Power 2013). Lo anterior evidencia la necesidad de identificar qué tipo de comorbilidad afecta el funcionamiento neurocognitivo de las personas infectadas con VIH. El estudio de la regularidad con la que se presentan los déficits cognitivos en ausencia y presencia de diversas patologías secundarias que afectan de manera específica al SNC se torna cada vez más relevante, ya que sería posible poner en marcha procedimientos habilitatorios/rehabilitatorios específicos dirigidos a disminuir el impacto de la enfermedad en esferas neuropsicológicas y para aminorar, en la medida de lo posible, la velocidad del deterioro de la calidad de vida de los pacientes. En el presente estudio se propone investigar específicamente el efecto de infecciones comórbidas que afectan específicamente al sistema nervioso central. ¿Las personas con alguna comorbilidad como tuberculosis, toxoplasmosis o leucoencefalopatía presentan déficits más severos y frecuentes que las personas infectadas únicamente con VIH? En caso de encontrar evidencia que sugiera una respuesta positiva ¿Qué dominios neurocognitivos son los más afectados en cada comorbilidad? ¿Qué mecanismos podrían explicar dichas diferencias?

## **2.5. Objetivos**

Objetivo principal:

Determinar si la infección por VIH se relaciona con mayores afectaciones al desempeño cognitivo de los pacientes en función de la presencia comorbilidades que afectan el funcionamiento del SNC (tuberculosis, toxoplasmosis y leucoencefalopatía). La comparación entre el grupo con comorbilidades y el grupo sin comorbilidades se centrará en la frecuencia y severidad de los déficits.

Objetivos secundarios

- 1.- Determinar que déficits neurocognitivos fueron los más frecuentes y severos en cada comorbilidad.
- 2.- Identificar regularidades cuantitativas y cualitativas en la ejecución de las personas pertenecientes a un grupo de comorbilidad determinado y con base en ello proponer un perfil neuropsicológico.

## **2.6. Hipótesis**

La presencia de patologías adicionales en los pacientes infectados con VIH aumentará la frecuencia y severidad de los déficits en las áreas de lenguaje, memoria, abstracción y razonamiento.

## **2.7. Variables del estudio**

VI. Presencia de comorbilidades en los pacientes infectados con VIH. A partir de esta variable se conformaron grupos que tenían, además de VIH confirmado, patologías que afectan directamente el funcionamiento del sistema nervioso central.

VD. Desempeño cognitivo, evaluado mediante las diez subpruebas del COGNISTAT.

## **Capítulo 3: Método**

### ***3.1. Participantes***

Dieciocho pacientes con diagnóstico confirmado de VIH, internados en el servicio de neuroinfectología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Todos recibían ART durante su estancia y evaluación. Once de ellos tenían un diagnóstico confirmado de alguna comorbilidad del SN.

Criterios de inclusión: Escolaridad básica (lectura y escritura indispensable), edad de entre 18 y 60 años.

Criterios de exclusión. Presencia de discapacidad sensorial como sordera o ceguera no corregida.

### ***Características de la muestra***

En la muestra final se incluyeron 18 pacientes, de los cuales 5 no presentaron patologías adicionales, mielopatía (1), lesión medular (1), leucoencefalopatía (3), toxoplasmosis (3) y tuberculosis (5). Tanto la edad como la escolaridad de los pacientes en los distintos subgrupos no difirió significativamente, únicamente se observó la tendencia a tener menor tiempo de evolución y mayores puntajes en el IDB en los pacientes con tuberculosis, sin que se alcanzara significancia estadística (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas, tiempo de evolución, carga viral y puntaje en la Escala de Depresión de Beck (IDB) de la muestra total agrupada por la presencia/ausencia de comorbilidades. Datos expresados en medias (desviación estándar, DE).

	Grupo VIH	VIH +		
		Leuco- encefalopatía	Toxoplasmosis	Tuberculosis
	n= 7 <sup>1</sup>	n= 3	n= 3	n= 5
<b>Edad</b>	36.83 (8.65)	33.00 (7.00)	41.67 (13.43)	38.20 (9.78)
<b>Escolaridad</b>	13.43 (3.92)	10.00 (5.57)	13.67 (4.04)	13.40 (4.22)
<b>Tiempo de evolución (meses)</b>	55.00 (63.75)	26.67 (38.42)	46.00 (41.58)	13.00 (24.66)
<b>Carga viral</b>	12459 (28945)	278497 (462723)	130013 (224702)	189729 (424058)
<b>IDB<sup>2</sup></b>	11.67 (7.87)	7.5 (2.12)	5 (5.29)	28 (18.25)

<sup>1</sup>Un caso de VIH + mielopatía y uno de VIH + lesión medular fueron incluidos al grupo de VIH sin comorbilidad (Grupo VIH), ya que dichas condiciones no afectan directamente al encéfalo y a la cognición.

<sup>2</sup>Ocho pacientes de los subgrupos de VIH + alguna comorbilidad presentaron deficiencias motoras y/o cognitivas que impidieron la aplicación del IDB.

<sup>3</sup>Debido a que no fue posible garantizar la homogeneidad de las varianzas y a que los grupos tuvieron tamaño desequilibrado, la comparación de las variables entre los grupos se llevó a cabo con la prueba de Kruskal-Wallis con la *post hoc* de Dunn, sin que se encontraran diferencias significativas entre los grupos.

<sup>4</sup>Al no encontrarse diferencias significativas entre los subgrupos de VIH y alguna patología comórbida, se conformó un grupo que contenía a todos los pacientes con diagnóstico de VIH + comorbilidad. La comparación de los grupos VIH vs VIH + comorbilidad se llevó a cabo con la prueba U de Mann Whitney, sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos. Análisis estadísticos posteriores se realizaron considerando a los grupos VIH (n= 7) y VIH + comorbilidad (n= 11).

### **3.2. Instrumentos**

Debido a las condiciones controladas en el servicio de neuroinfectología, (acceso restringido, uso de bata quirúrgica, cubrebocas y guantes) las evaluaciones se realizaron mediante instrumentos breves que permitían una evaluación cognitiva general y expedita.

3.2.1 COGNISTAT: Fue diseñado para obtener información del estado mental de personas hispano hablantes y para evaluar el funcionamiento intelectual en diferentes áreas cognoscitivas como el lenguaje (comprensión, denominación, repetición, lenguaje espontáneo), construcción, memoria, cálculo, razonamiento y atención. La prueba fue estandarizada con 115 participantes, monolingües, hispanohablantes, con edades de entre 18 y 49 años. Los participantes fueron captados de las áreas del Condado de los Ángeles, California (n=65) y Jalisco, México (n= 50). (López y Morales, 2009).

**Orientación:** La evaluación de la orientación requiere que se indaguen cuando menos tres tipos de orientación: en persona, tiempo y lugar. Cuestiones básicas como saber su nombre, edad, el lugar y fecha donde se encuentran son un buen marcador del grado de deterioro cognitivo de los pacientes.

**Atención:** El COGNISTAT utiliza como prueba de atención el test de repetición de dígitos. En este test se lee una cantidad creciente de números al paciente, el cual debe repetirlos en el orden exacto en el que le fueron leídos.

**Comprensión:** La tarea consiste en colocar objetos frente al evaluado y proceder a dar instrucciones sobre la manipulación de los objetos previamente colocados. Las instrucciones varían en su estructura, yendo de las conformadas por un elemento, hasta aquellas compuestas por tres elementos.

**Repetición:** La repetición es otro de los componentes clave del lenguaje. El COGNISTAT evalúa este rubro a través de la presentación de frases de extensión y dificultad gramática y articulatoria creciente. La tarea del paciente consiste en repetir exactamente la frase dicha por el evaluador, cualquier desviación es penalizada.

**Nominación:** Otro de los componentes clave del lenguaje es la denominación. El poder acceder a la etiqueta lexical de un objeto es de suma importancia para la comunicación humana. El COGNISTAT evalúa este rubro

presentando en un primer momento objetos reales y pidiendo que el paciente denomine al objeto y partes específicas del mismo. Posteriormente se presenta una serie de representaciones gráficas de objetos, yendo de objetos comunes y de uso frecuente a objetos poco comunes.

**Construcción:** Esta subprueba del COGNISTAT pretende evaluar la habilidad constructiva. Esta actividad depende además de la habilidad constructiva en sí, de la memoria visual y la concentración. La tarea del paciente consiste en acomodar fichas de tal modo que iguale el patrón gráfico presentado por el evaluador a través de una lámina. Esta subprueba tiene un puntaje máximo de 6, los puntos que se asignan son determinados por el tiempo en el que el evaluado logra completar el modelo correctamente.

**Memoria:** La memoria se compone de procesos básicos de registro, codificación, retención y recuperación. El COGNISTAT evalúa esta función a partir de una tarea de memoria verbal, en la cual se pide al paciente que memorice una lista breve de palabras. Después de realizar una serie de tareas de interferencia se solicita al paciente que diga todas las palabras que recuerde de la lista. Si hay palabras que no recupera espontáneamente se le brinda una primera ayuda, la cual consiste en una pista categórica. Si aun así no logra recuperar la información se le brinda una segunda ayuda, esta vez se le presenta una nueva lista de palabras que contiene la palabra de la lista original, el paciente debe reconocerla. La puntuación en esta subprueba depende de las ayudas que requiera el paciente para recuperar las palabras, entre menos ayudas mayor puntaje obtendrá.

**Cálculo:** Esta subprueba consta de una serie de operaciones aritméticas básicas (suma, resta, multiplicación y división) que le son presentadas verbalmente al evaluado. Este debe resolverlas mentalmente, se prohíbe el uso de lápiz y papel. Cada reactivo tiene un tiempo límite de 20 segundos, después de los cuales se pierde la puntuación independientemente de que la respuesta sea correcta.

Razonamiento: analogía y juicio

**Analogía:** La subprueba del COGNISTAT que recibe el nombre de analogías busca evaluar la capacidad de abstracción. La tarea consiste en proporcionarle el nombre de dos objetos al evaluado para que este mencione a que categoría pertenecen, o que función tienen en común. Dependiendo del grado de abstracción se asigna la puntuación. Es preciso señalar que el paradigma que da sustento a esta subprueba es el mismo que el de pruebas denominadas como “Semejanzas”, siendo distinto únicamente el nombre.

**Juicio:** Esta subprueba del COGNISTAT evalúa el juicio práctico de los pacientes. Consiste en una serie de problemas hipotéticos de situaciones cotidianas. Se le realiza una serie de preguntas al paciente, sus respuestas son evaluadas de acuerdo con criterios de funcionalidad y pertinencia.

3.2.2 Inventario de Depresión de Beck (IDB): Este instrumento se compone de reactivos basados en una escala tipo Likert, permite determinar si un individuo presenta síntomas depresivos y la magnitud de estos. La muestra para su estandarización en México fue de 1508 personas adultas de entre 15 y 65 años de edad, dicho proceso fue llevado a cabo en la Ciudad de México (Jurado et al. 1998). Dependiendo del puntaje del participante, este puede ser ubicado en una de las siguientes clasificaciones:

Una calificación de 0 a 13: sin depresión

Una calificación de 14 a 19: depresión leve

Una calificación de 20 a 28: depresión moderada

Una calificación de 29 a 63: depresión severa

### ***3.3. Diseño de investigación***

No experimental, transversal y correlacional.

### ***3.4. Procedimiento***

Posterior a la recolección de datos del expediente de cada paciente, se procedió a la aplicación de los instrumentos descritos en una sola sesión de duración máxima de una hora y media. Posteriormente, los participantes fueron agrupados de acuerdo a la presencia/ausencia de patologías comórbidas, a la vez que se clasificaron como con deficiencias de acuerdo a los criterios de estandarización del COGNISTAT: se usa el límite de menos una desviación estándar para indicar déficit ligero y se usa el límite de menos dos desviaciones estándar para indicar déficit severo (López y Morales, 2009).

### **3.5. Análisis de datos**

a) Para determinar si los grupos eran equivalentes se compararon las variables: edad, escolaridad, tiempo de evolución, carga viral y puntaje en la Escala de Depresión de Beck en los 4 grupos: VIH, VIH+leucoencefalopatía, VIH+tuberculosis y VIH+ toxoplasmosis. Para esta comparación se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis con la post hoc de Dunn, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Al no encontrarse diferencias significativas entre los subgrupos de VIH y alguna patología comórbida, se conformó un grupo que contenía a todos los pacientes con diagnóstico de VIH + comorbilidad. La comparación de los grupos VIH vs VIH + comorbilidad se llevó a cabo con la prueba U de Mann Whitney. Análisis estadísticos posteriores se realizaron considerando a los grupos VIH (n= 7) y VIH + comorbilidad (n= 11).

b) Posteriormente se utilizó la prueba exacta de Fisher para establecer si la proporción de casos con déficits en las variables cognitivas medidas por el COGNISTAT (orientación, atención, comprensión, nominación, construcción, cálculo y juicio) difería significativamente entre los grupos VIH y VIH+COMORBILIDAD.

c) Después se compararon las medianas de las puntuaciones crudas obtenidas por los pacientes con VIH y leucoencefalopatía, Toxoplasmosis, tuberculosis o si comorbilidad en las subescalas de repetición (A), memoria (B) y analogías (C) del COGNISTAT. La significancia de las diferencias entre los grupos se calculó con la prueba de Kruskal-Wallis con la post hoc de Dunn.

d) Utilizando la r de Spearman se hicieron cálculos de correlación para la muestra total en 1.- Carga viral y desempeño cognoscitivo, 2.- Escolaridad y desempeño cognoscitivo, 3.- Tiempo de diagnóstico y desempeño cognoscitivo, 4.- Edad y desempeño cognoscitivo, 5.- Puntaje en IDB y desempeño cognoscitivo

e) ) Utilizando la r de Spearman se hicieron cálculos de correlación de los puntajes crudos en todas las subpruebas, separando el grupo VIH y el grupo VIH+COMORBILIDADES (ANEXOS 1 Y 2).

## Capítulo 4: Resultados

### ***4.1. Déficits cognitivos en pacientes con VIH y con VIH + Comorbilidades en los dominios del COGNISTAT***

Para determinar si la presencia de comorbilidades en los pacientes con VIH se relacionaba con mayores de afectaciones en desempeño cognitivo, los pacientes cuyas puntuaciones (subpruebas del COGNISTAT) se ubicaban a partir de 1 desviación estándar de la norma (deterioro leve), fueron clasificados como con deficiencias. Asimismo, se formaron 2 grupos, VIH (n= 7) y VIH + Comorbilidades (n= 11), incluyéndose pacientes con sólo VIH y con mielopatía o lesiones medulares en el primero, mientras que el segundo se conformó con los pacientes con VIH y comorbilidad con toxoplasmosis, tuberculosis o leucoencefalopatía.

La proporción de pacientes del grupo VIH + Comorbilidades con déficits en el dominio de la memoria del COGNISTAT fue significativamente mayor, es decir, los déficits de la memoria fueron más frecuentes (90.9%, ó 10 de 11) en los pacientes con comorbilidades en contraste con los pacientes que presentaban sólo VIH (42%, ó 3 de 7). En el resto de los dominios no se observaron diferencias significativas entre las proporciones de la frecuencia de los déficits, aunque la proporción de pacientes con déficits en los dominios de comprensión, repetición, nominación, construcción y analogías tendieron a ser mayores en el grupo VIH + Comorbilidades (Tabla 2).

Tabla 2. Porcentaje de pacientes con déficits en cada uno de los dominios del COGNISTAT de los grupos con VIH o con VIH + Comorbilidades

	<b>Grupo VIH</b> % (frecuencia)	<b>Grupo VIH + Comorbilidades</b> % (frecuencia)
<b>Orientación</b>	28.6 (2)	27.3 (3)
<b>Atención</b>	42.9 (3)	45.5 (5)
<b>Comprensión</b>	14.3 (1)	45.5 (5)
<b>Repetición</b>	0.0 (0)	45.5 (5)
<b>Nominación</b>	0.0 (0)	18.2 (2)
<b>Construcción</b>	28.6 (2)	63.6 (7)
<b>Memoria</b>	42.9 (3)	90.9 (10)*
<b>Cálculo</b>	28.6 (2)	54.5 (6)
<b>Analogías</b>	14.3 (1)	54.5 (6)
<b>Juicio</b>	28.6 (2)	45.5 (5)

<sup>1</sup>La significancia de las diferencias entre las proporciones de casos con déficits de los grupos se calculó con la prueba exacta de Fisher. \*  $p < 0.05$  en el contraste de proporciones VIH ( $n = 7$ ) vs VIH + Comorbilidades ( $n = 11$ ).

Para conocer si la severidad de los déficits era mayor en los pacientes con comorbilidades, se compararon las puntuaciones crudas de cada una de las subescalas del COGNISTAT entre los grupos VIH vs VIH + comorbilidades. Se encontró que los pacientes del grupo VIH + Comorbilidades tuvieron puntuaciones significativamente menores que los pacientes sin comorbilidad en los dominios de repetición ( $U = 13.0$ ,  $p < 0.01$ ), memoria ( $U = 18.0$ ,  $p < 0.05$ ) y analogías ( $U = 17.5$ ,  $p < 0.05$ ). El tamaño del efecto en el cálculo de las diferencias de los dominios mencionados fue alto ( $d$  de Cohen  $> 1$ ). Por otro lado, aunque no alcanzó significancia estadística la comparación de los grupos en el dominio de construcción, los pacientes del grupo VIH + Comorbilidades mostraron una tendencia a puntuar más bajo que los pacientes del grupo VIH (Tabla 3).

Tabla 3. Promedio de los puntajes crudos de pacientes de los grupos con VIH o con VIH + Comorbilidades en cada uno de los dominios del COGNISTAT

	<b>Grupo VIH</b>	<b>Grupo VIH+ comorbilidades</b>	$d^2$	$p^1$
	media (DE)	media (DE)		
<b>Orientación</b>	10.14 (3.08)	9.91 (3.18)	0.34	0.460
<b>Atención</b>	5.43 (2.26)	5.00 (2.49)	0.18	0.430
<b>Comprensión</b>	5.57 (0.79)	4.55 (1.81)	0.73	0.180
<b>Repetición</b>	11.14 (1.07)	8.64 (2.62)	1.14	0.008**
<b>Nominación</b>	7.29 (0.76)	6.4 (1.90)	0.61	0.210
<b>Construcción</b>	5.00 (1.27)	3.72 (1.25)	1.02	0.060
<b>Memoria</b>	8.00 (3.83)	4.46 (2.02)	1.16	0.026*
<b>Cálculo</b>	3.67 (0.82)	3.29 (0.95)	0.43	0.260
<b>Analogías</b>	6.57 (2.23)	4.18 (2.40)	1.03	0.029*
<b>Juicio</b>	4.14 (1.86)	3.46 (2.12)	0.35	0.250

<sup>1</sup>La significancia de las diferencias entre los grupos se calculó con la prueba U de Mann Whitney. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  en la comparación entre los grupos VIH ( $n = 7$ ) vs VIH + Comorbilidades ( $n = 11$ ).

<sup>2</sup> El tamaño del efecto se estableció mediante el cálculo de la  $d$  de Cohen.

Para determinar si alguna de las diferencias anteriormente descritas pudiera explicarse por la presencia específica de alguna de las comorbilidades, se realizaron comparaciones entre los grupos definidos por la presencia de leucoencefalopatía, toxoplasmosis, tuberculosis o VIH sin comorbilidad. Encontramos que únicamente en el dominio de repetición, los pacientes con leucoencefalopatía tuvieron puntuaciones significativamente más bajas que el grupo VIH ( $K-W = 9.80$ ;  $p < 0.05$ ), en contraste con los dominios de memoria y analogías, donde no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (Figura 2).

Figura 3. Comparación entre los 4 subgrupos en los tres dominios más afectados

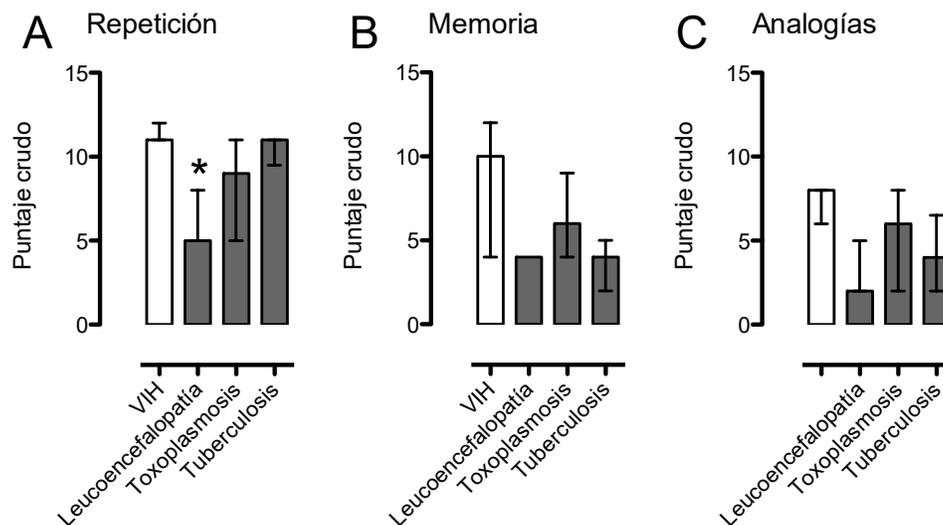


Figura 2. Medianas ( $\pm$  rango intercuartílico) de las puntuaciones crudas obtenidas por los pacientes con VIH y leucoencefalopatía (n= 3), Toxoplasmosis (n= 3), tuberculosis (n=5) o si comorbilidad (n= 7) en las subescalas de repetición (A), memoria (B) y analogías (C) del COGNISTAT. La significancia de las diferencias entre los grupos se calculó con la prueba de Kruskal-Wallis con la *post hoc* de Dunn. \*  $p < 0.05$  vs el grupo VIH.

#### 4.2. Relación entre la carga viral y el desempeño cognitivo

Está documentado que el nivel de deterioro cognitivo en pacientes con VIH varía con relación a la carga viral (Sacktor, et al. 2002). En consecuencia, se calcularon los coeficientes de correlación entre la carga viral (copias/ml) y los puntajes crudos de cada uno de los dominios cognitivos medidos por el COGNISTAT. Encontramos que únicamente la carga viral se correlacionó negativamente con los puntajes de la subescala de comprensión (a mayor número de copias, menor puntaje en la subescala de comprensión), mientras que el resto de los dominios no mostraron correlaciones significativas (Tabla 4).

Tabla 4. Correlación entre carga viral y puntajes en dominios cognitivos (COGNISTAT).

	<i>r</i>	<i>p</i> <sup>1</sup>
Orientación	-0.30	0.11
Atención	-0.25	0.16
Comprensión	-0.44	0.03*
Repetición	-0.30	0.11
Nominación	-0.03	0.46
Construcción	-0.17	0.25
Memoria	0.08	0.38
Cálculo	-0.30	0.11
Analogía	-0.27	0.14
Juicio	-0.19	0.23

<sup>1</sup>La significancia de las correlaciones se calculó con la *r* de Spearman considerando la totalidad de los casos. \* *p* < 0.05.

### **4.3. Relación entre la escolaridad y el desempeño cognoscitivo**

Por su parte, se ha sugerido que la escolaridad constituye un factor de protección en procesos demenciales (Scarmeas & Stern, 2004; Evans y colaboradores, 1997). Sin embargo, en la muestra estudiada los coeficientes de correlación entre la escolaridad y los puntajes de los dominios del COGNISTAT no fueron significativos (Tabla 5).

Tabla 5. Correlación entre escolaridad y puntajes en dominios cognitivos (COGNISTAT).

	<i>r</i>	<i>p</i> <sup>1</sup>
Orientación	0.22	0.19
Atención	0.24	0.17
Comprensión	0.10	0.35
Repetición	0.18	0.24
Nominación	0.05	0.43
Construcción	0.07	0.40
Memoria	0.03	0.45
Cálculo	0.05	0.42
Analogía	-0.28	0.13
Juicio	-0.07	0.39

<sup>1</sup>La significancia de las correlaciones se calculó con la *r* de Spearman considerando la totalidad de los casos.

#### **4.4. Relación entre la edad y el desempeño cognoscitivo.**

Puesto que existe evidencia de que el efecto combinado del envejecimiento y el VIH podrían explicar la presencia de déficits cognoscitivos (Ludicello et al. 2012) se sometieron los datos de nuestra muestra a una correlación de Spearman para establecer si la edad se relacionaba con el desempeño cognoscitivo. Los resultados no mostraron ninguna correlación estadísticamente significativa, sin embargo, se observó una tendencia a presentar relaciones negativas entre ambas variables, es decir que a mayor edad menores puntajes. Si se hubiera estudiado una muestra más grande, probablemente se habría alcanzado la significancia estadística, confirmando el efecto combinado del envejecimiento y el VIH sobre el desempeño neurocognitivo.

Tabla 6. Correlación entre edad y desempeño cognoscitivo

	<i>r</i>	<i>p</i> <sup>1</sup>
Orientación	-.159	0.52
Atención	-.350	0.15
Comprensión	-.261	0.29
Repetición	-.236	0.34
Nominación	-.221	0.37
Construcción	-.069	0.78
Memoria	-.288	0.24
Cálculo	-.059	0.81
Analogía	.091	0.71
Juicio	-.013	0.95

#### **4.5. Relación entre el tiempo de evolución y el desempeño cognitivo**

El diagnóstico temprano del VIH y su tratamiento efectivo son factores determinantes en el curso de la enfermedad (Gulick et al. 2017). En la presente muestra, todos los participantes eran tratados con ART al momento de la evaluación, aunque con distintos tiempos de evolución. De tal forma, se evaluó la relación entre el tiempo de evolución y el desempeño de los pacientes en cada una de las subescalas del COGNISTAT. Se encontró que los dominios de orientación, memoria, cálculo, analogía y juicio correlacionaban significativa y positivamente con el tiempo de evolución (Tabla 7).

Tabla 7. Correlación entre tiempo con diagnóstico de VIH y grado de déficit cognitivo.

	<i>r</i>	<i>p</i> <sup>1</sup>
Orientación	0.40	0.049*
Atención	-0.07	0.387
Comprensión	0.15	0.274
Repetición	0.13	0.301
Nominación	0.14	0.292
Construcción	0.40	0.051
Memoria	0.51	0.016*
Cálculo	0.50	0.017*
Analogía	0.59	0.005*
Juicio	0.50	0.018*

<sup>1</sup>La significancia de las correlaciones se calculó con la *r* de Spearman considerando la totalidad de los casos. \*  $p < 0.05$ .

#### ***4.6. Efecto de la presencia específica de comorbilidades en los dominios de orientación, atención, comprensión, nominación, construcción, cálculo y juicio***

Para determinar si la presencia específica de leucoencefalopatía, toxoplasmosis o tuberculosis producía algún déficit en los dominios del COGNISTAT no analizados previamente (orientación, atención, comprensión, nominación, construcción, cálculo o juicio), se realizaron comparaciones entre los grupos definidos por la presencia de dichas comorbilidades vs el grupo VIH sin comorbilidad (prueba de Kruskal-Wallis). Se encontró que, como era de esperarse, los puntajes no diferían significativamente entre los grupos, es decir, no se hallaron deficiencias cognitivas asociadas comorbilidad específica en estos dominios del COGNISTAT (Datos no mostrados).

#### ***4.7. Influencia de los síntomas depresivos sobre los déficits en los dominios de repetición, memoria y analogías del COGNISTAT***

Se ha documentado que las personas que padecen depresión, al ser comparadas con controles clínicamente sanos, presentan afectaciones leves/moderadas en los dominios neurocognitivos de velocidad de procesamiento, atención, funcionamiento ejecutivo, aprendizaje y memoria (Lam et al. 2014). Lo anterior implica que existe la

posibilidad de que los déficits observados en el presente estudio podrían explicarse por los síntomas depresivos antes que por la infección con el VIH o las comorbilidades. Así, con la finalidad de determinar si los déficits cognitivos asociados a la presencia de comorbilidades en los pacientes con VIH, a su vez guardaban relación con los síntomas depresivos, se calcularon los coeficientes de correlación ( $r$  de Spearman) entre los puntajes del IDB y los puntajes crudos de cada uno de los dominios de repetición, memoria y analogías del COGNISTAT. Se encontró que con ninguna de las variables se presentaron correlaciones significativas (Figura 7), lo que sugiere que la infección por VIH en presencia de comorbilidades y no la sintomatología depresiva, podrían explicar tales deficiencias en la presente muestra.

Figura 4. Relación entre síntomas depresivos y déficits cognoscitivos.

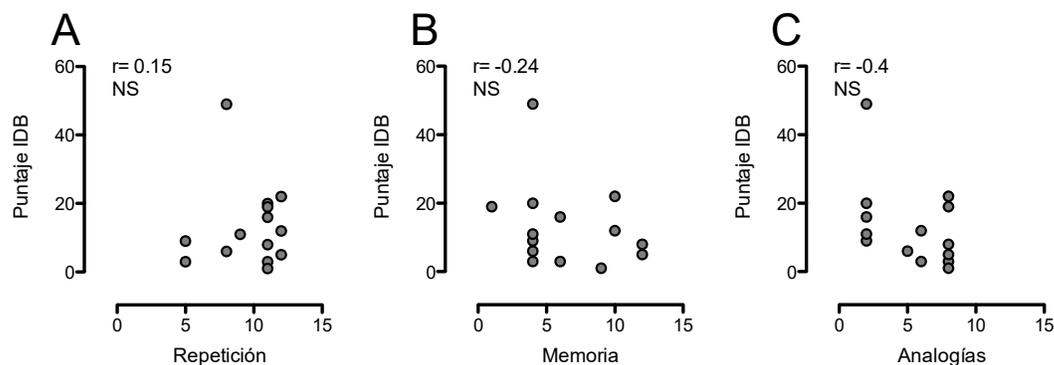


Figura 3. Diagramas de dispersión de las puntuaciones obtenidas por todos los pacientes con VIH en el IDB vs las puntuaciones crudas de las subescalas de repetición (A), memoria (B) y analogías (C) del COGNISTAT. En cada inserto se muestra el valor de la  $r$  de Spearman correspondiente. NS= No significativo.

#### 4.8. Resultados cualitativos

##### ***Muestra total: descripción por función***

a) Siete de los 18 pacientes presentaron déficits en orientación, los errores más frecuentes se cometieron en la orientación en tiempo; en los casos de deterioro más grave los pacientes no fueron capaces de reconocer el lugar en el que estaban, incluso al proporcionarles opciones (Ej: escuela, hospital o iglesia).

b) Con respecto a la atención (repetición de dígitos en orden directo), 8 de los 18 pacientes presentaron déficits. Los errores más comunes fueron omitir un dígito o cambiar el orden de la serie. Por lo tanto es factible concluir que los errores se

ubicaron específicamente en el espan atencional y no en algún otro componente atencional.

c)En lo que respecta a la comprensión de órdenes verbales, 6 de los 18 pacientes presentaron ejecuciones deficitarias. Los errores más comunes fueron: la omisión de una de las partes de una instrucción compuesta, la acción incorrecta sobre el objeto correcto y la acción correcta sobre un objeto incorrecto.

d)En la prueba de repetición de palabras y frases, cinco de los 18 pacientes presentaron anomalías, los errores más comunes fueron la omisión y la sustitución de palabras, especialmente en las frases más largas y con las palabras de uso menos frecuente. Lo cual sugiere que el déficit se encuentra en el espan atencional verbal (también denominado volumen de percepción audioverbal).

e)La ejecución de la muestra en la prueba de nominación fue notablemente mejor que en el resto de subpruebas, solo 2 pacientes presentaron déficits, uno de ellos no logró reconocer algunos de los objetos de las láminas que se le presentaron, lo cual indica un déficit visuoperceptual acentuado. El otro paciente reconoció los objetos pero únicamente pudo describirlos por su función o forma (Ej: lo usan los caballos), es decir, presentó anomia y circunloquios.

f)Construcción, en esta tarea 9 de los 18 pacientes presentaron déficits, los pacientes con déficits leves tardaron más tiempo del estipulado para completar los modelos, en cambio los pacientes con déficits severos realizaron rotaciones de partes del modelo e incluso omitieron algunas fichas (por ejemplo utilizar 2 fichas para copiar un modelo que requiere 4). Algunos de los pacientes mostraron claros déficits visuoespaciales, pues al ser interrogados sobre la correspondencia de su ejecución y las características del modelo afirmaban que estos eran equiparables. Además, algunos de ellos mostraban cierto grado de anosognosia, ya que mencionaban que no les había costado trabajo realizar la tarea.

g)Trece de los 18 pacientes presentaron déficits en la tarea de memoria, la mayoría de los déficits fueron de moderados a severos. La mayoría de los pacientes tuvo dificultades para evocar espontáneamente las palabras con las que se trabajó, algunos no se beneficiaron por el uso de pistas, denotando dificultades en el almacenamiento de información. Es preciso destacar que los participantes que no lograron almacenar la información verbal se distribuyeron en los 4 grupos: VIH=3/7, VIH+Leucoencefalopatía=3/3, VIH+Toxoplasmosis=1/3, VIH+Tuberculosis=4/5. Una minoría de los pacientes presentó contaminación de otras tareas (Ej: decir zapato, un elemento trabajado en la tarea de nominación).

h)Ocho de los 18 pacientes presentaron déficits en cálculo, la mayoría de los cuales se debieron a la ejecución fuera del tiempo estipulado por la prueba, seguido del

producto incorrecto de una operación correcta (Ej:  $31-8=24$ ) y por último la selección incorrecta de la operación (Ej: sumar en vez de dividir).

i) Siete pacientes presentaron déficits en la tarea de analogías. La mayoría de estos pacientes tuvieron dificultades para encontrar la categoría abstracta apropiada para dos palabras. Algunos de ellos se limitaron a describir características y funciones concretas de ambos objetos, mientras que otros no pudieron reconocer relación alguna entre los objetos.

j) Siete de los 18 pacientes presentaron déficits en la tarea de juicio. Dado que en esta tarea se leen problemas hipotéticos contenidos en frases más o menos largas, las deficiencias podrían explicarse al menos en parte por los déficits observados en atención y comprensión. Sin embargo, algunas de las respuestas reflejaban un juicio inapropiado más que una comprensión deficitaria (Ej: responder que la mejor opción ante una fuga de agua en casa es salir corriendo).

#### ***Perfil de ejecución por grupo:***

**Grupo VIH:** en general este grupo se encontraba visiblemente más preservado que los tres restantes. A pesar de la heterogeneidad de los individuos que conformaron el grupo, estos tenían en común una mayor velocidad de reacción, presentaban menor número de perseveraciones y contaminación de respuestas de tareas previas, además requirieron con menor frecuencia la repetición de las instrucciones de cada tarea. Aunque la mayoría de los individuos de este grupo se encontraban preservados en todas las funciones evaluadas por el COGNISTAT, es preciso enfatizar que 3 de ellos presentaron déficits severos de memoria verbal, siendo estas alteraciones en la codificación, mantenimiento y recuperación de información verbal, lo cual quedó evidenciado con el uso protocolar de pistas (categorías y reconocimiento) que no benefició la ejecución de ninguno de los tres, es decir, en los casos en los que la información fue registrada ésta no pudo ser almacenada ni recuperada. Cabe destacar que el puntaje obtenido por este grupo en la subprueba de memoria, no presenta ninguna correlación estadísticamente significativa con el resto de subpruebas (ver anexo 2), lo cual puede indicar que se trata propiamente de un déficit mnésico puro, y no de una ejecución deficitaria originada en un pobre control atencional o dificultades en la comprensión.

**Grupo VIH+LEUCOENCEFALOPATÍA:** los individuos que conformaron este grupo presentaron las mayores dificultades de la muestra total en todas las funciones evaluadas. En los tres pacientes se observó una lentificación franca y disminución del span atencional audioverbal, lo cual añadió dificultad para comprender las instrucciones de las tareas, además presentaron dificultades para mantener el foco

atencional por periodos prolongados. Uno de ellos presentaba los signos clásicos de un síndrome frontal medial: apatía, mutismo y actividad voluntaria reducida. El evaluador tuvo que repetir en numerosas ocasiones las instrucciones, además de insistir frecuentemente para que se iniciara o concluyera una respuesta. Aunque cuantitativamente se encontraron preservados dos de los tres pacientes en nominación y construcción, el paciente restante presentó déficits severos en ambas funciones, al grado de no beneficiarse del uso de pistas sintácticas, semánticas y/o fonológicas en la tarea de nominación. Un punto clave que distinguió a este grupo de los demás, es que todos los pacientes de este grupo presentaron déficits en atención, función que presentó correlaciones fuertes y positivas (ver anexo 1) con los puntajes en comprensión ( $r=.812$ ,  $p=.002$ ) y repetición ( $r=.800$ ,  $p=.003$ ), lo cual puede sugerir que los déficits atencionales explican al menos en parte los déficits observados en comprensión y repetición, que fueron especialmente severos en este grupo. Un punto adicional por resaltar es que este grupo presentó un nivel de conciencia del déficit notablemente menor que los grupos restantes. Los pacientes con leucoencefalopatía no se percataban de sus errores espontáneamente, el automonitoreo era nulo, pues no corregían sus respuestas. Cuando el evaluador solicitaba una respuesta alternativa, a menudo los pacientes perseveraban con la respuesta anterior, es decir que tampoco se beneficiaban de la retroalimentación.

Cabe recalcar que de manera consistente el grupo más afectado fue el de VIH+LEUCOENCEFALOPATÍA. Como se mostró en el apartado de comorbilidades, esta patología se caracteriza por una severa desmielinización de la sustancia blanca, provocando lesiones extensas que llegan a abarcar todo el cerebro e incluso el cerebelo. Tomando en cuenta que el VIH por si solo lesiona interneuronas del hipocampo, vías dopaminérgicas y corteza cerebral, la severidad y amplia variedad de lesiones presentes en estos pacientes coincide plenamente con la severidad y variedad de los déficits observados. Aún más, el deterioro de la interconexión de diferentes áreas del cerebro ocasionada por la desmielinización de las vías que las conectan, puede llegar a ser un obstáculo importante para la compensación cognitiva que suelen efectuar otros pacientes con VIH. Puesto que uno de los mecanismos básicos para la reorganización de las redes neuronales es la posibilidad de la utilización de vías alternas de interconexión (Chang et al. 2013), la desmielinización característica de la Leucoencefalopatía podría estar impidiendo dicha reorganización.

Los pacientes que conformaron los grupos **VIH+TOXOPLASMOSIS** y **VIH+TUBERCULOSIS** tuvieron ejecuciones muy similares entre sí. En general tendieron a cometer menos errores en los reactivos más sencillos. Con excepción de la tarea de memoria verbal y la tarea de visuconstrucción (en las que presentaron notables dificultades), los déficits presentados fueron de leves a

moderados. La frecuencia con la que presentaron perseveraciones y contaminación fue mayor que la del grupo VIH. Un punto clave que distinguió la ejecución del grupo con Toxoplasmosis del grupo con tuberculosis fueron las dificultades del lenguaje: el grupo de Toxoplasmosis presentó en mayor grado déficits en el lenguaje expresivo (adiciones, sustituciones, parafasias literales y anomias). Es destacable que ambos grupos presentaron cierto nivel de anosognosia y anosodiafora: algunos pacientes no se percataban de sus errores, incluso cuando se solicitaba una respuesta alternativa. Otros pacientes no mostraban preocupación alguna frente a sus evidentes déficits cognitivos y/o enfermedad.

## Capítulo 5: Discusión y conclusiones

### 5.1. Discusión

De acuerdo con la literatura actualmente disponible, la infección por VIH provoca daño cerebral que puede producir deterioro cognitivo (Elbirt et al. 2015; Navia, et al. 1986). Dicho deterioro puede ir desde afectaciones leves, hasta un proceso demencial con un efecto devastador en la independencia de los pacientes infectados (Antinori et al. 2007). Los procesos patológicos asociados al deterioro cognitivo producido por la infección por VIH abarcan un amplio rango de mecanismos, los cuales van desde alteraciones de la fisiología neuronal (alteraciones en el flujo del calcio y de la dinámica mitocondrial) y del funcionamiento de sistemas de neurotransmisión en el hipocampo (glutamatérgica y GABAérgica), hasta la afectación de los circuitos dopaminérgicos frontoestriatales y alteraciones de la dinámica de la barrera hematoencefálica entre otros (Avdoshina et al. 2015; Elbirt et al. 2015; Gelman et al. 2012; Marks et al. 2016; McRae, 2016).

Ante este panorama, la presencia de patologías adicionales puede incrementar la complejidad de las afectaciones neuropsicológicas y, considerando que los tratamientos con ART han logrado aumentar la esperanza de vida de los pacientes infectados (Gulick et al. 2017), resulta evidente la importancia del estudio de los efectos de la infección con VIH sobre la cognición en presencia de comorbilidades. En concordancia con este razonamiento, en el presente estudio evaluamos la frecuencia e intensidad con la que se presentan los déficits cognitivos en presencia 3 patologías del SNC adicionales a la infección con VIH. Los resultados mostraron que las afectaciones de la memoria son más frecuentes ante la presencia de comorbilidades, aunado a esto dichas afectaciones fueron también más severas. Además, la presencia de comorbilidades en general produjo deficiencias en el lenguaje (repetición) y en el razonamiento (analogías). Particularmente, la leucoencefalopatía explicó las deficiencias del lenguaje (repetición). Debe destacarse que los dominios de COGNISTAT donde puntuaron más bajo los pacientes con comorbilidades no se relacionaron con los síntomas depresivos evaluados con el IDB, por lo que podemos sugerir que este es un efecto producto de la interacción entre la infección por VIH y la presencia de otras patologías del SNC.

Trece de los 18 pacientes de la muestra total presentaron déficits en la memoria verbal, el déficit más común en la presente investigación. Esto es consistente con la peculiar afectación múltiple del hipocampo reportada en la literatura. Nuestros resultados coinciden plenamente con lo reportado en otras investigaciones sobre las afectaciones mnésicas, este tipo de déficit puede presentarse -y se presenta con frecuencia- en cualquier paciente con VIH. Sin embargo aún queda pendiente

esclarecer porque este déficit en específico es más frecuente y severo en los pacientes con comorbilidades. Una hipótesis inicial propondría que las neuronas del hipocampo de los pacientes con VIH y comorbilidades presentan afectaciones provenientes de múltiples frentes: por un lado reducción de la potenciación a largo plazo (Fitting et al. 2013), reducción de la neurogénesis provocada por la proteína viral Tat (Ferrell & Giunta, 2014) y del funcionamiento de sistemas de neurotransmisión en el hipocampo (Marks et al. 2016), y por el otro una doble respuesta integrada al estrés (ISR), una disparada por el VIH y otra por toxoplasmosis, tuberculosis o leucoencefalopatía (Akay et al. 2012) -según sea el caso- En síntesis, el hipocampo es el área con una funcionalidad neuropsicológica específica que recibe más agresiones en la condición de vih+comorbilidades; las neuronas del hipocampo que sobreviven a la doble ISR (activada por dos infecciones del SNC) presentan daño estructural y funcional (provocado por el VIH y las proteínas que lo envuelven).

De acuerdo con nuestros resultados, los déficits en el lenguaje (repetición) y el razonamiento (analogía) fueron más severos en los pacientes con comorbilidades. Cabe destacar que los déficits más severos en repetición se presentaron en el grupo de pacientes con Leucoencefalopatía, este hecho merece especial atención, pues todos los pacientes de este subgrupo presentaron déficits en atención, función que presentó correlaciones fuertes y positivas (ver anexo 1) con los puntajes en comprensión ( $r=.812$ ,  $p=.002$ ) y repetición ( $r=.800$ ,  $p=.003$ ), lo cual puede sugerir que los déficits atencionales explican al menos en parte los déficits observados en repetición. Dado que para la exploración precisa de la repetición se deben omitir las frases que excedan el span atencional verbal inmediato de cada paciente evaluado (Mesulam, 2000), nuestros resultados sobre este tópico en particular deben ser asumidos como provisionales. Investigaciones posteriores pueden implementar un diseño con las condiciones necesarias para determinar si existe propiamente un déficit en la repetición.

Es aceptado que los procesos de atención y razonamiento dependen en gran medida de los circuitos frontoestriatales, mismos que se encuentran alterados en los pacientes infectados con VIH (Melrose et al. 2008; Kumar et al. 2009; DeVaughn et al. 2015). En el caso específico de los pacientes con VIH y leucoencefalopatía, estos se ven afectados por las proteínas neurotóxicas del VIH, Tat y gp120 que producen apoptosis de las neuronas estriatales (Jones et al. 1998) y por el decremento significativo en los niveles de dopamina en el núcleo caudado, putamen, globo pálido y en la sustancia negra (Kumar et al. 2009) propios del VIH, a lo cual se añade el proceso degenerativo de los oligodendrocitos que lleva a la desmielinización de la sustancia blanca que conecta la corteza frontal con los

núcleos basales; dando como resultado una afectación estructural y funcional severa de los circuitos frontoestriatales (Berger et al. 1998). Dado que dichos circuitos tienen una participación importante en procesos de atención y razonamiento, es plausible que los severos déficits en dichos procesos sean explicados por las lesiones características de este subgrupo de pacientes.

En el caso de los pacientes con toxoplasmosis, a los efectos ya mencionados del VIH sobre los circuitos frontoestriatales, hay que añadir el patrón característico de múltiples lesiones en forma de anillo, las cuales frecuentemente involucran los núcleos de la base y las uniones sustancia blanca-sustancia gris. Esta doble afectación de los circuitos frontoestriatales constituye, al igual que en la leucoencefalopatía, un correlato anatomofuncional consistente con la severidad de los déficits observados en tareas de razonamiento (particularmente en analogía).

#### -Tiempo de evolución y nivel de ejecución

De acuerdo con los datos obtenidos, hubo correlaciones positivas entre el tiempo de evolución y los puntajes en orientación, memoria, cálculo, analogía y juicio. Al realizar esta comparación se esperaba una correlación negativa, ya que los menores tiempos de evolución, que implican cronicidad más corta, podrían producir menores afectaciones. Sin embargo, de acuerdo con nuestros resultados, el inicio inmediato de ART (que se dio prácticamente en todos los participantes una vez que fueron diagnosticados) aparentemente tiene un efecto protector contra el deterioro progresivo del funcionamiento cognitivo. Sin embargo, estos resultados también pueden explicarse por la neuroplasticidad; los pacientes con más tiempo de evolución, que están familiarizados con sus propios déficits, han tenido más oportunidades para generar estrategias de compensación, tanto a nivel conductual (darse autoinstrucción frecuentemente, esforzarse para prestar atención, utilizar los dedos para contar, etc.) que a su vez implican en el nivel celular un incremento en la actividad metabólica y/o el reclutamiento de zonas más extensas u otras áreas. (DeVaughn et al. 2015).

#### - Carga viral y comprensión

Según los datos de la muestra la carga viral únicamente se correlacionó negativamente con los puntajes de la subescala de comprensión, es decir, a mayor número de copias, menor puntaje en la subescala de comprensión, mientras que el resto de los dominios no mostraron correlaciones significativas. Tomando en cuenta la evidencia que sugiere que al reducir la carga viral mediante ART (Sacktor, et al. 2002) los déficits cognoscitivos también son aminorados es posible inferir que en caso de reducir la carga viral en los pacientes con comorbilidades de la presente

muestra se lograrían reducir no solo los déficits en comprensión, sino también los déficits en orientación, atención, repetición y juicio. Esta inferencia se apoya en un hecho empírico y en el análisis neuropsicológico de las tareas utilizadas: por un lado los datos obtenidos del grupo con comorbilidades (véase Anexo 1), los puntajes de este grupo mostraron correlaciones positivas y medianas-fuertes entre las subpruebas de comprensión y: orientación ( $r=.835$ ,  $p=.001$ ), atención ( $r=.812$ ,  $p=.002$ ), repetición ( $r=.702$ ,  $p=.016$ ) y juicio ( $r=.627$ ,  $p=.039$ ). Correlación no implica causalidad, sin embargo, en este caso está claro que una adecuada comprensión del lenguaje es indispensable para una ejecución competente en las tareas de orientación, atención, repetición y juicio.

- Ausencia de relación entre escolaridad y desempeño cognitivo

A diferencia de lo que otras investigaciones han sugerido (Scarmeas & Stern, 2004; Evans et al. 1997), nuestros datos no muestran una correlación significativa entre la escolaridad de los pacientes y su desempeño cognitivo. Esta divergencia probablemente se explica por las características de la prueba, la cual tiene como objetivo la detección expedita de probables alteraciones cognoscitivas, y no la gradación precisa del desempeño del evaluado (por ejemplo una escala Wheschler de inteligencia). Por otro lado, hay cierta controversia sobre este tópico, pues existe evidencia que sugiere que la escolaridad no decrementa la tasa con la que evoluciona el deterioro neurocognitivo, sino que establece un punto inicial más alto en el que comienza el deterioro (Zahodne et al. 2011).

- Ausencia de relación entre síntomas depresivos y déficits

Teniendo presente que las alteraciones neurocognitivas asociadas a VIH son consideradas una alteración primaria, debe descartarse que los déficits observados se expliquen por la presencia de sintomatología depresiva. Los datos de la presente muestra indican una ausencia de relación entre los puntajes en IDB y COGNISTAT. Este hallazgo permite establecer con mayor solidez las relaciones ya descritas entre la presencia de VIH/comorbilidades y la presencia de déficits cognoscitivos en la muestra.

## **5.2. Conclusiones**

El objetivo de la presente investigación fue determinar si la presencia de comorbilidades que afectan al SNC incrementan la frecuencia y severidad de los déficits cognoscitivos en pacientes con VIH. Los datos obtenidos muestran que los pacientes con comorbilidades presentan con mayor frecuencia déficits en la memoria verbal y cuyo nivel de severidad es significativamente mayor que los presentados por pacientes sin comorbilidades. Esto es consistente con la evidencia de que el hipocampo es atacado por múltiples frentes, condición que se ve acentuada por la doble activación de ISR (Respuesta Integrada al Estrés) en la condición VIH+comorbilidades. Por otro lado, aunque los déficits del lenguaje (repetición) y razonamiento (analogías) no difirieron en términos proporcionales de frecuencia, si fueron significativamente más severos en el grupo de comorbilidades. Los déficits en el razonamiento pueden ser explicados por la predilección de las lesiones típicas de la leucoencefalopatía y la toxoplasmosis, las cuales afectan los circuitos frontosubcorticales.

## **5.3. Limitaciones**

-Sesgo hacia población masculina: Dada la forma típica de transmisión del VIH (relaciones sexuales hombre-hombre), la población femenina infectada es mucho menor que la masculina. En esta investigación únicamente participó una mujer y esto puede sesgar de manera importante los datos. Se ha establecido en modelos con animales que las fluctuaciones en los niveles de estrógeno propios del ciclo menstrual femenino se relacionan con cambios en la estructura y función del hipocampo, a la fecha dicha relación parece sostenerse en humanos (Barth et al. 2016). Dado que la afectación más importante de la presente muestra estuvo relacionada con el hipocampo y los procesos mnésicos, la presencia del ciclo hormonal femenino introduce un factor que podría interactuar de manera importante con dicho fenómeno, haciendo poco plausible la generalización de nuestros resultados hacia la población femenina.

-Tamaño de la muestra: el tamaño de la muestra del que se dispuso en esta investigación limitó de manera importante el rango de opciones para el uso de estadísticos. Herramientas paramétricas habrían permitido un análisis más fino de las variables investigadas. Aunado a esto, las muestras grandes propician mayor validez externa.

-Instrumento: Aunque el uso del COGNISTAT permitió una exploración neuropsicológica general confiable y breve, no fue posible obtener mayor detalle y profundidad en la evaluación del funcionamiento cognitivo. Futuras investigaciones

podrían evaluar minuciosamente aspectos específicos de la memoria y el lenguaje para establecer fehacientemente los componentes que se alteran con mayor severidad por la presencia de patologías comórbidas. Sólo deberá considerarse que este tipo de pacientes tienen tendencia a la fatiga, dificultades motrices y baja motivación, por lo que deberían planearse sesiones de evaluación cortas y en las mejores condiciones posibles.

#### **5.4. Perspectivas**

-Medidas repetidas: dado que la evaluación de los pacientes con comorbilidades se realizó de manera próxima a eventos críticos propios de la comorbilidad, es probable que el deterioro cognoscitivo haya sido modificado con el paso del tiempo. Es decir, una segunda evaluación 6 meses después nos daría una perspectiva más clara de las secuelas a mediano plazo. Existe la posibilidad de que lo observado en esta investigación sea en buena medida el reflejo del estado cognitivo próximo a un estado crítico de salud.

-Complementación con estudios de neuroimagen. Las dificultades mnésicas más acentuadas de los pacientes con comorbilidades coinciden con los mecanismos fisiopatológicos implicados. Sin embargo, en investigaciones posteriores se podría refinar esta información al ser contrastada con estudios de neuroimagen: tanto estudios de volumetría como de resonancia magnética funcional nos brindarían más información sobre las condiciones estructurales y funcionamiento del hipocampo de los pacientes con estas características.

#### **5.5. Perspectivas conceptuales**

El presente trabajo se ha enmarcado dentro de la concepción cognoscitivista del comportamiento humano. Sin embargo, dicha perspectiva no está exenta de inconsistencias y errores importantes. Es preciso conocer la evolución histórica de las teorías que actualmente pretenden explicar la relación entre el cerebro y lo psicológico. Kantor (1947) realizó dicha indagatoria en el brillante trabajo titulado "*Problems of Physiological Psychology*". En él plantea que el alma o espíritu fue sustituido por la mente, es decir, las propiedades intrínsecas y divinas del alma cristiana se convirtieron en facultades mentales. A su vez, la mente fue sustituida por el cerebro y las facultades mentales se transformaron en procesos neurocognitivos. Es decir, existe una línea directa que conecta las explicaciones actuales con las antiguas explicaciones de tipo ocultista y metafísico, compartiendo por lo tanto una lógica explicativa implícita que persiste y enmarca las

investigaciones actuales. La devastadora conclusión de Kantor es que cuando se considera que los fenómenos fisiológicos son la causa del comportamiento psicológico, o que son la base de procesos psicológicos, inevitablemente se está cayendo en alguna forma de dualismo. Por ejemplo, durante una tarea de reconocimiento de imágenes las neuronas de la corteza visual que se activan y liberan neurotransmisores activando a su vez neuronas del lóbulo temporal es una descripción adecuada y objetiva, pero cuando se pretende explicar el reconocimiento de una imagen planteando que la corteza visual envía información para que sea procesada en el lóbulo temporal, siendo este último el que busca y recupera la etiqueta adecuada a la información visual recibida, esto es un ejemplo claro de dualismo. Es imposible afirmar que un incremento en el metabolismo de un grupo de neuronas es al mismo tiempo el procesamiento de la información. Asimismo, es absurdo afirmar que el incremento en el metabolismo es en realidad la base del proceso cognoscitivo, pues aun quedaría pendiente explicar cómo un proceso fisiológico da lugar a un proceso no fisiológico.

Por otro lado, debe reconocerse que las neurociencias han avanzado en el estudio sistemático de los fenómenos de su interés. Pues a pesar de cargar con un bagaje conceptual contaminado por el misticismo judeo-cristiano, los investigadores en neurociencias se han dedicado a observar meticulosamente la relación entre lo biológico y lo psicológico en condiciones normales y patológicas. Es opinión del que escribe que dichos avances pueden llegar a ser compatibles con una concepción de campo como la propuesta por J.R. Kantor. El reto es retomar los datos separando la intrusión de conceptos no sustentados en la observación, lo que implica abandonar la doctrina que transforma al sistema nervioso en el agente causal de procesos hipotéticos que se encuentran detrás del comportamiento observable:

“Ya sea que se trate de la ocurrencia de casos específicos de conducta o de sumatorias estadísticas de la conducta, la perspectiva interconductual invariablemente hace hincapié en el campo total. Percibir, aprender, recordar o sentir son complejos eventos de campo. Es solo la doctrina tradicional del alma traducida a términos biológicos la que sirve como base para la noción de que aprender, sentir, razonar, recordar o percibir es algo que ocurre en o a un organismo. El interconductista al contrario, sostiene que todos los cambios conductuales ya sean adquisiciones o pérdidas son cambios de los campos en su totalidad. La evolución o devolución psicológica es una modificación de un campo completo, no solo un cambio en un organismo.” (Kantor, 1963, 1971, p. 533)

Siguiendo esta tónica, el autor Zing-Yang Kuo (1976) puede llevarnos a una concepción más sofisticada de la relación entre lo biológico y lo psicológico. Así, en vez de asumir que cierta área (cerebral o no) del organismo es responsable de cierta “función” psicológica, el autor propuso una alternativa en su teoría de gradientes conductuales:

“El término de gradientes conductuales expresa las diferencias en intensidad y extensión en el involucramiento de diferentes partes y órganos del cuerpo en la respuesta del animal al ambiente. La característica primordial del concepto de gradiente conductual es que en cualquier respuesta del organismo a su ambiente - ya sea interno o externo- y en cualquier etapa del desarrollo, la totalidad del organismo está involucrada.”

Por último es preciso enfatizar que la exposición realizada en este apartado es sumamente escueta. Una discusión detallada y precisa simplemente sale de los alcances de la presente tesis. El que escribe deja pendiente una interpretación más armónica y sólida para trabajos posteriores cuyas condiciones de desarrollo sean más propicias para un análisis enmarcado en la psicología naturalista.

## **Capítulo 6: Lineamientos generales para la evaluación y rehabilitación de pacientes con VIH y comorbilidades.**

La neuropsicología no se limita únicamente a la descripción de las afectaciones cognitivas derivadas del daño al SN. Una de sus facetas más relevantes consiste en el diseño e implementación de programas dirigidos a mejorar la calidad de vida de los pacientes con daño cerebral, favoreciendo el ajuste a las nuevas circunstancias que enfrentan, así como la reorganización de su comportamiento. A continuación se presenta una serie de lineamientos básicos para la evaluación y rehabilitación de los pacientes con VIH y comorbilidades.

### ***6.1. Fluctuaciones y dinámica del deterioro neurocognitivo en el VIH y sus comorbilidades.***

-Un punto de partida para la evaluación de estos pacientes es tener presente que en un mismo individuo se pueden presentar dos tipos de déficits: reversibles y no reversibles. Cuando la carga viral es alta los déficits cognoscitivos observados pueden remitir o disminuir al recibir ART, sin embargo, esta remisión no es absoluta, y de hecho el uso de ART es un factor que va en detrimento del funcionamiento cognoscitivo a largo plazo (Giunta et al. 2011), esto aunado al proceso de envejecimiento provoca un declive más pronunciado de la cognición (Chang et al. 2013; Moore et al. 2013). Es por esto que un programa de intervención neuropsicológica diseñado para intervenir en un paciente con VIH debe partir de un sólido diagnóstico donde se identifique que déficits son transitorios, que déficits se mantienen estables y cuales tienden a aumentar. Para esto es necesario dar seguimiento puntual a las intervenciones farmacológicas y quirúrgicas que reciba el paciente, por ejemplo, el cambio en un fármaco antirretroviral, el uso de un fungicida, el drenado de líquido cefalorraquídeo; estos procedimientos médicos podrían traer cambios positivos en la cognición de un paciente. Por otro lado, la extirpación de masas y el uso de tratamientos como quimio y radioterapia y sus conocidos efectos neurotóxicos, e incluso el uso a largo plazo de ART, son factores que juegan en contra del funcionamiento cognitivo del paciente. Es por esto que la rehabilitación de estos pacientes deberá auxiliarse de mediciones frecuentes, que permitan documentar los cambios y así tener elementos sólidos para redireccionar el programa de rehabilitación. A su vez la evaluación de los resultados de la intervención deberá ser multifactorial y contextualizada; además de modificarse a partir de la estimulación cognitiva, el funcionamiento intelectual del paciente fluctuará en función de los cambios propios de las patologías y su tratamiento.

## **6.2. Identificar el tipo de intervención adecuado: rehabilitación, mantenimiento cognitivo o medidas compensatorias.**

Comorbilidades como la leucoencefalopatía se caracterizan por una progresión acelerada -y en ocasiones irreversible- de los síntomas físicos y cognitivos. Propiamente hablando, la mayoría de estos pacientes no serán rehabilitables. Dada la alta tasa de mortalidad en esta patología, en muchos casos solo se pueden ofrecer medidas paliativas en el periodo de sobrevivencia. En los pacientes que crucen esta barrera inicial habrá que diferenciar los déficits propios del VIH, de las secuelas de la leucoencefalopatía, pues extensas zonas de la corteza podrían haber quedado desconectadas. Los déficits severos en atención que presentan los pacientes con esta patología, que no se presentan de manera tan severa en pacientes infectados solo con VIH, se suman a los déficits en las 4 fases de la memoria propios del VIH, afectando de manera especial la fase de registro, dificultando de esta manera el proceso mnésico desde su etapa inicial. Dado lo anterior es probable que el uso de medidas compensatorias sea más viable en estos pacientes. Otra variable importante que juega en contra de los pacientes con leucoencefalopatía es la anosognosia y bajos niveles de automonitoreo. Pacientes con esas características requieren de una motivación y trato distinto que aquellos que son conscientes de su deterioro; sin embargo, el aprendizaje y los cambios en el comportamiento no requieren forzosamente ser conscientes ni voluntarios, solo se debe tener presente que ambas condiciones facilitan el proceso.

## **6.3. El establecimiento de objetivos de rehabilitación**

El objetivo universal, primordial y con mayor valor ecológico es que el paciente recupere o mantenga funcionalidad. El establecimiento de objetivos específicos debe llevarse a cabo tomando en cuenta lo que perciben todos los implicados como problema. Tanto el paciente como los familiares son la fuente de información principal de las actividades que están siendo afectadas por las condiciones actuales del paciente. La labor del neuropsicólogo en esta etapa consiste en propiciar el consenso, modular las expectativas del paciente y los familiares, así como establecer acuerdos y compromisos.

La construcción de un objetivo de rehabilitación debe seguir el principio SMART (*specific, measurable, achievable, realistic and time based*): específico, medible, alcanzable, realista y limitado en el tiempo. (Wilson, en Bruna et al. 2011) Se debe procurar además, que el objetivo sea redactado de forma clara y sencilla, de manera que el paciente lo comprenda y adopte como propio. Por ejemplo: Juan

tomará 2 veces al día su medicamento sin que sus familiares tengan que recordárselo, al final de 6 semanas deberá hacerlo 80% del tiempo.

Es preciso enfatizar que aunque los objetivos de rehabilitación deben seguir cierta lógica preestablecida, estos tienen que ser altamente individualizados. Un buen objetivo de rehabilitación siempre deberá tomar en cuenta el papel específico de factores tales como la personalidad del paciente, el funcionamiento intelectual premórbido, ocupación previa, formación académica, grupo sociocultural de origen, recursos económicos disponibles y red de apoyo.

#### **6.4. Técnicas y ejercicios de rehabilitación**

En los siguientes párrafos se describen a *grosso modo* algunas técnicas para la rehabilitación neuropsicológica.

**6.4.1. Atención:** Rovira, Ríos y Lapedriza (en Bruna et al. 2011) explican el programa *Attention Process Training*, diseñado para ejercitar los componentes de la atención. A continuación algunas de sus propuestas.

-Rehabilitación de la atención sostenida: las tareas propias para este componente requieren del paciente que responda consistentemente a información presentada visual o auditivamente durante un lapso determinado. Un ejemplo para la modalidad visual sería la tarea de cancelación de números, letras o dibujos. Un ejemplo para la modalidad auditiva sería que el paciente de un leve golpe en la mesa cada vez que escuche la palabra objetivo durante una conversación realizada por el terapeuta y un familiar.

-Rehabilitación de la atención selectiva: las tareas de este tipo son efectivas para aquellos pacientes que presentan dificultades para llevar a cabo determinada actividad cuando se encuentran rodeados de estímulos distractores. Se pueden utilizar tareas similares a las utilizadas para la atención sostenida, a las que se añadirían estímulos distractores, por ejemplo: solicitar al paciente que golpee la mesa cada vez que escuche la palabra mueble durante un diálogo entre el terapeuta y un familiar, se haría énfasis en que el golpe será correcto solo para esa palabra y no para su diminutivo (mueblecito), ni para el plural (muebles), etcétera.

-Rehabilitación de la atención alternante: este tipo de tareas requieren que el paciente ajuste su respuesta en función de las demandas establecidas con respecto a señales específicas. Por ejemplo, se puede diseñar una presentación en computadora que contenga dos números por cada diapositiva, la tarea del paciente consistirá en realizar la operación matemática correspondiente en función del color del fondo de la diapositiva (verde para suma, rojo para resta, amarillo para división).

-Rehabilitación de la atención dividida: en la vida cotidiana existen diversas actividades que requieren que la persona atienda simultáneamente a múltiples estímulos. Un ejemplo de una tarea de este sería pedir al paciente que lea un párrafo breve en voz alta mientras cuenta cuantas letras aparecen en el texto. Otro ejemplo sería solicitar que el paciente tache lo más rápido que pueda la letra Z en una plantilla que contiene números y letras, mientras que con la mano desocupada da un golpe en la mesa cada vez que el terapeuta de dos golpes en la mesa, y dos golpes cada que el terapeuta de un golpe.

-Compensación de los déficits en la atención: Cuando los déficits atencionales del paciente son muy severos, o no dan muestra de mejoría, se puede recurrir a las modificaciones del entorno como forma de auspiciar la compensación cognitiva. Por ejemplo, se puede establecer un sistema de clasificación de la ropa del paciente, dedicando un cajón para cada tipo de prenda, el cual deberá estar debidamente etiquetado. Así mismo se deberán eliminar estímulos distractores, a fin de reducir la carga en las capacidades atencionales del paciente, por ejemplo se le puede pedir que prepare algún platillo sencillo como cereal con leche y azúcar, previamente colocados en una mesa vacía todos los ingredientes necesarios, así como un plato y una cuchara; este arreglo de estímulos particular disminuye la carga del sistema atencional del paciente, puesto que elimina estímulos distractores (se evita la búsqueda activa de la cuchara entre otros cubiertos) y mantiene al alcance inmediato todos los elementos necesarios para la actividad meta, de este modo al paciente solo le corresponde encontrar la secuencia adecuada de acciones para llegar a la meta. Esta misma lógica puede ser aplicada para múltiples actividades dependiendo de las necesidades del paciente.

#### **6.4.2. Aprendizaje y memoria.**

Se puede utilizar la técnica de aprendizaje sin errores, la cual consiste básicamente en proporcionar estímulos acompañados de numerosas pistas durante el entrenamiento, a manera que el paciente solo pueda dar respuestas correctas. Estas pistas son retiradas gradualmente y de manera secuencial, en cuanto el paciente comienza a cometer errores se retrocede un paso, regresando a la tarea la última pista que fue retirada (Hildebrand et al. 2006).

Por ejemplo, para memorizar el nombre de un cuidador nuevo podrían seguirse los siguientes pasos:

-En una presentación en power point se coloca una foto del cuidador junto a su nombre completo "Juan"

- Se pide al paciente que observe la imagen y lea en voz alta el nombre.
- Después de unos minutos se presenta nuevamente la imagen, esta vez acompañada de las letras “Jua”.
- Se pide al paciente que observe la imagen y complete el nombre.
- En sesiones subsiguientes se siguen retirando letras hasta llegar al punto en el que solo se presenta la imagen. Si el paciente tiene dificultades para recordar el nombre se tiene que reintroducir la letra “J”, si aún no logra recordarlo se introduce una letra más “Ju”, y así sucesivamente. Este procedimiento puede ser adaptado para memorizar prácticamente cualquier cosa, mientras el arreglo de estímulos siga la secuencia lógica apropiada.

Ehlhard y colaboradores (en Bruna et al. 2011) proporcionan 7 pautas para enseñar nueva información a pacientes con déficits de memoria:

- Los objetivos a intervenir deben estar claramente delimitados: se puede utilizar el principio SMART.
- Se deben evitar los errores: los pacientes con déficits mnésicos no se benefician del método de aprendizaje por ensayo y error, pues en esta población los errores tienden a fortalecerse y no a desaparecer como en la población normal.
- Se debe realizar suficiente práctica. Para que un nuevo aprendizaje sea consolidado, cada individuo requerirá de un diferente número de ensayos. Por lo tanto, la cantidad adecuada de práctica se determinará a partir de los avances del paciente, y no a partir de un número preestablecido por un programa.
- La práctica debe estar espaciada: el método de recuperación o ensayo espaciado consiste en presentar el material que debe ser memorizado e inmediatamente realizar una prueba de lo aprendido. A continuación, se realizan más pruebas, cada una en un intervalo de tiempo creciente.
- Se deben facilitar múltiples ejemplos para evitar la hiperespecificidad en el aprendizaje y facilitar la generalización: los objetos que se utilicen para trabajar deben tener un valor ecológico, es decir ser objetos que el paciente utilice en uno o más contextos cotidianos. Hay dos formas para facilitar la generalización: una es variar los objetos con los que se trabaja con una misma estrategia. La segunda consiste en llevar a cabo los ejercicios de rehabilitación en diferentes contextos (consultorio, habitación, cocina, parque, etcétera).

- Se deben utilizar estrategias para promover un procesamiento más efectivo: se pueden enseñar, dependiendo el caso y su severidad, estrategias como el uso de nemotecnias.
- Los nuevos aprendizajes se deben focalizar en objetivos que resulten significativos para el paciente: aunque las evaluaciones de seguimiento sean una forma confiable de documentar el progreso de la rehabilitación, el terapeuta no debe caer en el error de enfocar exclusivamente sus esfuerzos para que el paciente obtenga un mejor puntaje en pruebas de memoria. El objetivo primordial siempre debe ser que el paciente se adapte de manera más efectiva a su medio ambiente y recupere funcionalidad. Seleccionar temas que interesen y resulten relevantes al paciente es fundamental para mantener la motivación y facilitar la adaptación.

#### **6.4.3. Estrategia compensatoria para la memoria prospectiva.**

Existe evidencia de que el uso de estrategias compensatorias como el uso de calendarios y alarmas a manera de señales para la iniciación o término de actividades relevantes tiene un efecto positivo en el funcionamiento cotidiano de pacientes con VIH (Faytel et al. 2016). Esta estrategia por simple que parezca no debe ser desestimada, pues el hecho de ayudar a reorganizar la actividad de los pacientes tiene grandes implicaciones en diversos rubros: de entrada favorece una mayor adherencia terapéutica, permitiendo el uso indicado de fármacos, la asistencia a citas médicas, el establecimiento de horarios regulares de sueño/vigilia y favoreciendo la realización de actividad física moderada. Todo lo anterior facilita un mejor funcionamiento cognoscitivo, pues además de que ayuda a regular diversos procesos fisiológicos que intervienen en el funcionamiento cognitivo, propicia que el paciente retome actividades provechosas, enfrente y solucione problemas, sea consciente de restricciones temporales y establezca prioridades.

Algunas estrategias para la compensación de la memoria prospectiva son las siguientes:

-Colocar un calendario en algún objeto de uso frecuente (puerta, refrigerador, espejo). Cada mañana observar la fecha exacta (se pueden ir tachando las casillas de cada día que pasa), así como los compromisos y/o actividades programadas para ese día (para esto se puede utilizar una agenda de papel o electrónica).

-Para organizar varias actividades en un día se pueden utilizar múltiples alarmas y recordatorios en el celular; es importante que el recordatorio vaya acompañado de una palabra o frase clave. Si el paciente no recuerda en que consiste exactamente puede referirse directamente a la agenda.

-Aunque en un inicio la organización de las actividades será vigilada estrechamente por el terapeuta y los familiares, la finalidad es que en el mediano plazo sea el mismo paciente quien por iniciativa propia utilice los recursos y estrategias de organización. Para esto es necesario que el paciente asuma el compromiso de participar desde el principio en el reparto de actividades, así como en la ejecución regular de las actividades programadas.

-Es importante incluir espacio para el ocio y el esparcimiento. Esto eleva el bienestar y la calidad de vida, así como la motivación para realizar otras actividades que son poco estimulantes o monótonas.

-Un punto clave es que el paciente ejecute las actividades programadas a pesar de no tener ganas de hacerlo en el momento. Es decir, que el paciente siga el programa a pesar de cambios motivacionales o afectivos. Cuando se identifiquen actividades que provoquen poco entusiasmo o incluso cierta aversión, se puede establecer el siguiente contrato: realizar la actividad por un minuto al día, sin importar cuantas ganas se tenga de evitarla. La cantidad de tiempo se irá incrementando semana con semana hasta lograr un tiempo aceptable de ejecución.

#### **6.4.4. Funcionamiento ejecutivo**

-Actividad orientada a metas: se enseña al paciente a detenerse unos minutos antes de iniciar una actividad, dedicar tiempo a pensar que es lo que se va a hacer, identificar una meta específica, planear una serie de pasos que permitan conseguirla y establecer criterios para evaluar los resultados (Levine et al. 2000).

Al aplicar esta técnica se enseña al paciente a analizar actividades cotidianas y diseñar un plan de ataque para su realización. En las primeras sesiones se explica en que consiste la actividad orientada a metas, se dan algunos ejemplos y finalmente se procede a analizar junto con el paciente una actividad concreta que requiera de planificación. De inicio conviene proporcionar los elementos más importantes, y solicitar aportaciones al paciente. Conforme este avance, el terapeuta irá retirando sus contribuciones para que finalmente sólo se proporcione retroalimentación a las propuestas del paciente.

Para mostrar un ejemplo de esta técnica, en el caso específico de la actividad de comprar los medicamentos puede descomponerse de la siguiente manera:

Meta: comprar la lista de medicamentos que le han sido recetados

Pasos:

- Leer cuidadosamente la receta
- Copiar en una hoja aparte la información relevante (nombre del medicamento, presentación y concentración)
- Revisar en internet los costos aproximados de cada medicamento.
- Sumar los costos. Utilizar calculadora si es necesario.
- Tomar la cartera y asegurarse de que hay suficiente dinero para solventar el costo total.
- Prepararse para salir revisando que se lleva dinero suficiente para el traslado de ida y vuelta, dinero para la compra de los medicamentos, la receta, la lista y un bolígrafo.
- Dirigirse a la farmacia más cercana
- Mostrar la receta al vendedor y solicitar los costos de cada medicamento y el costo total.
- Comparar el monto que se lleva en la bolsa con el costo total proporcionado por el vendedor; si es viable, realizar la compra.
- Cuando le sea entregado el medicamento verificar que coincida la concentración y la presentación con lo especificado en la receta, así como ver la fecha de caducidad.
- Tachar de la lista los medicamentos comprados.
- Verificar que el cambio que le ha sido entregado coincida con lo que marca el ticket.
- Si es necesario, dirigirse a otra farmacia por los medicamentos que no se ha podido conseguir en la primera.

Criterios para la evaluación de resultados:

- 1.-Conseguir todos los medicamentos en una sola salida de casa.
- 2.-Que la presentación sea la indicada por la receta
- 3.-Que la concentración sea la indicada por la receta
- 4.-Que los medicamentos no estén caducos.

## Bibliografía

Akay, C., Lindl, K. A., Shyam, N., Nabet, B., Goenaga-Vazquez, Y., Ruzbarsky†, J., Wang, Y., Kolson, D. L., & Jordan-Sciutto, K.L. (2012). Activation status of integrated stress response pathways in neurons and astrocytes of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) cortex. *Neuropathology and Applied Neurobiology*; 38(2): 175–200.

Albarillo, F. & O’Keefe, P. (2016). Opportunistic Neurologic Infections in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Current Neurology Neuroscience Reports*, 16:10, 1-13.

Al-Kindi, S. G., Chantal ElAmm, C., Ginwalla, M., Mehanna, E., Zacharias, M., Benatti, R., Oliveira, G. H. & Longenecker, C. T. (2016). Heart failure in patients with human immunodeficiency virus infection: Epidemiology and management disparities. *International Journal of Cardiology* , 218, 43-46.

Ances, B.M., Ortega, M., Vaida, F., Heaps, J. & Paul, R. (2012). Independent Effects of HIV, Aging, and HAART on Brain Volumetric Measures. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*.

Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M. & Wojna, V. E. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69(18), 1789–1799.

Arribas, J.R., Storch, G.A., Clifford, D.B. & Tselis, A.C. (1996). Cytomegalovirus encephalitis. *Annals of Internal Medicine*;125(7):577.

Avdoshina, V., Fields, J. A., Castellano, P., Dedoni, S., Palchik, G., Trejo, M., Adame, A. & Rockenstein, E. (2015). The HIV Protein gp120 Alters Mitochondrial Dynamics in Neurons. *Neurotoxicity Research*. 1-11.

Bailes, E., Chaudhuri, R. R., Santiago, M. L., Bibollet-Ruche, F., Hahn, B. H. & Sharp, P. M. (2002) The evolution of primate lentiviruses and the origins of AIDS. In *The Molecular epidemiology of human viruses* (ed. T. Leitner), pp. 65–96. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers.

Baldewicz, T.T., Leserman, J., Silva, S.G., Petitto, J.M., Golden, R.N., Perkins, D.O. & Evans, D.L. (2004). Changes in neuropsychological functioning with progression of HIV-1 infection: Results of an 8-year longitudinal investigation. *AIDS and Behavior*. 2004; 8(3):345–355.

Ball, K., Edwards, J.D., Ross, L.A. (2007). The impact of speed of processing training on cognitive and everyday functions. *Journals of Gerontology Series B: Psychological and Social Sciences*, 62(S1):19–31.

Barth, C., Steele, C.J., Mueller, K., Rekkas, V.P., Arelin, K., Pampel, A., Burmann, I., Kratzsch, J., Villringer, A. & Sacher, J. (2016). In-vivo dynamics of the human hippocampus across the menstrual cycle. *Scientific Reports*. 6:32833 | DOI: 10.1038/srep32833.

Bassel, C., Rourke, S.B., Halman, M.H. & Smith, M.L. (2002). Working memory performance predicts subjective cognitive complaints in HIV infection. *Neuropsychology*;16(3):400–10.

Berger, J. R., & Arendt, G. (2000). HIV dementia: the role of the basal ganglia and dopaminergic systems. *Journal of Psychopharmacology*, 14(3), 214–221.

Berger, J.R., Pall, L., Lanska, D., & Whiteman, M. (1998). Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *Journal of Neurovirology*;4:59–68.

Bertrand, S. J., Hu, C., Aksenova, M. V., Mactutusan, C. F. & Booze, R.M. (2015). HIV-1Tat and cocaine mediated synaptopathy in cortical and midbrain neurons is prevented by the isoflavone Equol. *Frontiers in Microbiology*. doi:10.3389/fmicb.2015.00894.

Bharti, A. R., Woods, S. P., Ellis, R. J., Cherner, M., Rosario, D., Potter, M., Heaton, R. K., Everall, I. P., Masliah, E., Grant, O., LLetendre, S. (2016). Fibroblast growth factors 1 and 2 in cerebrospinal fluid are associated with HIV disease, methamphetamine use, and neurocognitive functioning. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*:8.

Bhatia, N. S. & Chow, F.C. (2016). Neurologic Complications in Treated HIV-1 Infection. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16:62. DOI 10.1007/s11910-016-0666-1.

Branson, B. M., Owen, M., Wesolowski, L. G., Bennett, B., Werner, B. G., Wroblewski, K. E., & Pentella, M. A. (2014). Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. *USA: Centers for Disease Control and Prevention*.

Bruna, O., Roig, T., Puyuelo, M., Junqué, C. & Ruano, A. (2011). Rehabilitación neuropsicológica. Intervención y práctica clínica. Elsevier España.

Carvour. M. L., Harms, J. P., Lynch, C. F., Mayer, R. R., Jeffery L. Meier, J. L., Liu, D. & James C. Torner, J. C. (2015). Differential Survival for Men and Women with HIV/AIDS-Related Neurologic Diagnoses. *PLoS ONE* 10(6): 1-11.

Cattie, J. E., Doyle, K., Weber, E., Grant, I., Woods, S. P. & the HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP), G. (2012). Planning deficits in HIV-associated neurocognitive disorders: component processes, cognitive correlates, and implications for everyday functioning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(9),906–918.

Chang, L., Holt, J. L., Yakupov, R., Jiang, C. S. & Ernst, T. (2013). Lower cognitive reserve in the aging human immunodeficiency virus-infected brain. *Neurobiology of Aging*, 34(4), 1240–1253.

Chang, L., Løhaugen, G. C., Douet, V., Miller, E. N., Skranes, J. & Ernst, T. (2016). Neural correlates of working memory training in HIV patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 17:62 DOI 10.1186/s13063-016-1160-4

Chang, L., Speck, O., Miller, E.N., Braun, J., Jovicich, J. & Koch, C. (2001). Neural correlates of attention and working memory deficits in HIV patients. *Neurology*, 57(6), 1001–1007.

Chow, F.C., Regan, S., Feske, S., Meigs, J.B., Grinspoon, S.K., & Triant, V.A. (2012). Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a US health care system. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*; 60:351–8.

Cohen, R. A., Harezlak, J., Schifitto, G., Hana, G., Clark, U., Gongvatana, A., Paul, R., Taylor, M., Thompson, P., Alger, J., Brown, M., Zhong, J., Campbell, T., Singer, E., Daar, E., McMahon, D., Tso, Y., Yiannoutsos, C.T. & Navia, B. (2010). Effects of nadir CD4 count and duration of human immunodeficiency virus infection on brain volumes in the highly active antiretroviral therapy era. *Journal of Neurovirology*. 16:25–32.

Compston, J. (2016). HIV infection and bone disease. *The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine*, 1, 1-9.

Crabtree-Ramírez, B., Caro-Vega, Y., Shepherd, B. E., Grinsztejn, B., Wolff, M., Cortes, C. P., Padgett, D., Carriquiry, G., Fink, V., Jayathilake, K., Person, A. K., McGowan, C., Sierra-Madero, J. (2016). Time to HAART Initiation after Diagnosis and Treatment of Opportunistic Infections in Patients with AIDS in Latin America. *PLOS ONE*, 1-11.

Custodio, N., Escobar, J., & Altamirano, J. (2006). Demencia asociada a infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1. *Anales de la Facultad de Medicina Lima*, 67(3), 243-254.

DeVaughn, S., Müller-Oehring, E. M., Markey, B., Brontë-Stewart, H. M. & Schulte, T. (2015). Aging with HIV-1 Infection: Motor Functions, Cognition, and Attention – A Comparison with Parkinson's Disease. *Neuropsychology Review*, 1-15.

Efsen, A., Panteleev, A. & Grint, D. (2013). TB meningitis in HIV-positive patients in Europe and Argentina: clinical outcome and factors associated with mortality. *BioMed Research International*; vol. 2013, Article ID 373601, 9 pages.

Elbirt, D., Mahlab-Guri, K., Bezalel-Rosenberg, S., Gill, H., Attali, M. & Asher, I. (2015). HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND). *The Israel Medical Association Journal* , 17, 54–59.

Elicer, M., Byrd, D., Clark, U.S., Morgello S. & Robinson-Papp, J. (2018). Motor function declines over time in human immunodeficiency virus and is associated with cerebrovascular disease, while HIV-associated neurocognitive disorder remains stable. *Journal of Neurovirology*, 1538-2443 (Online).

Eugenin, E. A. & Berman, J. W. (2013). Cytochrome c dysregulation induced by HIV infection of astrocytes results in bystander apoptosis of uninfected astrocytes by an IP3 and calcium-dependent mechanism. *Journal of Neurochemistry*, 127(5): 644–651. doi:10.1111/jnc.12443.

Evans, D.A., Beckett, L.A., Albert, M.S. (1993). Level of education and change in cognitive function in a community population of older persons. *Annals of Epidemiology*;3:71–77.

Faytell, M.P., Doyle, K., Naar-King, S., Outlaw, A., Nichols, S., Twamley, E. & Woods, S.P. (2016). Calendaring and alarms can improve naturalistic time-based prospective memory for youth infected with HIV. *Neuropsychological Rehabilitation*, DOI: 10.1080/09602011.2016.1236733 .

Ferrell, D. & Giunta, B. (2014). The impact of HIV-1 on neurogenesis: Implications for HAND. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 71(22): 4387–4392. doi:10.1007/s00018-014-1702-4.

Ferris, M.J., Mactutus, C.F., & Booze, R.M., (2008). Neurotoxic profiles of HIV, psychostimulant Cdrugs of abuse, and their concerted effect on the brain: current status of dopamine system vulnerability in NeuroAIDS. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 32, 883–909.

Fields, J. A., Dumaop, W., Crews, L., Adame, A., Spencer, B., Metcalf, J., He, J., Rockenstein, E., & Masliah, E. (2015). Mechanisms of HIV-1 Tat Neurotoxicity

via CDK5 Translocation and Hyper-Activation: Role in HIV-Associated Neurocognitive Disorders. *Current HIV Research*; 13(1): 43–54.

Fitting, S., Ignatowska-Jankowska, B.M., Bull, C., Skoff, R.P., Lichtman, A.H., Wise, L.E., Fox, M.A., Su, J., Medina, A.E., Krahe, T.E., Knapp, P.E., Guido, W. & Hauser, K.F. (2013). Synaptic dysfunction in the hippocampus accompanies learning and memory deficits in human immunodeficiency virus type-1 Tat transgenic mice. *Biological Psychiatry* 73:443–453.

Foley, J., Ettenhofer, M., Wright, M., & Hinkin, C. H. (2008). Emerging Issues in the Neuropsychology of HIV Infection. *Current HIV/AIDS Reports*, 5(4), 204–211.

Gelman, B.J., Chen, T., Lisinicia, J.G., Soukup, V.M., Carmicam, J.R., Starkey, J.M., Masliah, E., Commins, D.L., Brandt, D., Grant, I., Singer, E.J., Levin, A.J., Miller, J., Winkler, J.M., Fox, H.S., Luxon, B.A. & Morgello, S. (2012). The national neuroAIDS tissue consortium brain gene array: two types of HIV-associated neurocognitive impairment. *PLoS One* 7: e46178.

Ghosh, S., Chandran, A. & Jansen, J.P. (2012). Epidemiology of HIV-related neuropathy: a systematic literature review. *AIDS Research and Human Retroviruses*;28:36–48.

Giunta, B., Ehrhart, J., Obregon, D.F., Lam, L., Le, L., Jin, J. & Fernandez, F., Tan, J. & Shytle, D. (2011). Antiretroviral medications disrupt microglial phagocytosis of b-amyloid and increase its production by neurons: Implications for HIV-associated neurocognitive disorders. *Molecular Brain*, 4(23).

Gulick, R.M., Hirsch, M.S., Lane, H.C., Pau, A.K., Aberg, J., Adimora, A., Agwu, A., Bedimo, R., Carmichael, J.K., Cu-Uvin, S., Gandhi, R., Gange, S.J., Gardner, E., Giordano, T., Glidden, D., Hicks, C., Hunt, P., Kantor, R., Keller, M.J., Kozal, M., Lennox, J., Naggie, S., Price, R.W., Raper, J., Reirden, D., Scarsi, K., Spundich, S., Swindells, S., Tebas, P., Temesgen, Z., Thompson, M., Tien, P., Walensky, R., Campbell, D., Evans, D., Horn, T., Kaytes, A., Taylor, J., Vargas, S., Brooks, J.T., Cheever, L., Hazra, R., Masur, H., Sherwat, A., Struble, K., Kurioakose, S., Siberry, G. & Boyd, S. (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents) (2017). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, 2017.

Gupta, R.K., Soni, N., Kumar, S. & Khandelwal, N. (2012). Imaging of central nervous system viral diseases. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 35(3):477–491.

Hakun, J. G., Zhu, Z., Johnson, N. F., & Gold, B. T. (2015). Evidence for reduced efficiency and successful compensation in older adults during task switching. *Cortex*, *64*, 352–362.

Halpain, S. (2003). Actinina supporting role. *Nature Neuroscience*. *6*, 101–102. doi: 10.1038/nn0203-101

Heaton, R.K., Franklin, D.R., Ellis, R.J., McCutchan, J.A., Letendre, S.L., Leblanc, S., Corkran, S.H., Duarte, N.A., Clifford, D.B., Woods, S.P., Collier, A.C., Marra, C.M., Morgello, S., Mindt, M.R., Taylor, M.J., Marcotte, T.D., Atkinson, J.H., Wolfson, T., Gelman, B.B., McArthur, J.C., Simpson, D.M., Abramson, I., Gamst, A., Fennema-Notestine, C., Jernigan, T.L., Wong, J. & Grant, I. (2011). HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *Journal of Neurovirology*; *17*:3–16.

Heaton, R.K., Marcotte, T.D., Mindt, M.R., Sadek, J., Moore, D.J., Bentley, H. (2004). The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society*; *10*(3):317–31.

Hinkin, C. H., Castellon, S. A., Hardy, D. J., Granholm, E., & Siegle, G. (1999). Computerized and traditional stroop task dysfunction in HIV-1 infection. *Neuropsychology*, *13*(2), 306–316.

Hinkin, C.H., Hardy, D.J., Mason, K.I., Castellon, S.A., Lam, M.N., & Stefaniak, M. (2002). Verbal and spatial working memory performance among HIV-infected adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*; *8*(4):532–8.

Huildebrandt, H., Bussmann-Mork, B., & Schwendermann, G. (2006). Group therapy for memory impaired patients: a partial remediation is possible. *Journal of Neurology*. *253*, 512–519.

Ipser, J. C., Brown, G. G., Bischoff-Grethe, A., Connolly, C. G., Ellis, R. J., Heaton, R. K., & Grant, I. (2015). HIV infection is associated with attenuated frontostriatal intrinsic connectivity: a preliminary study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *21*(3), 203–213.

Jones, M., Olafson, K., Del Bigio, M. R., Peeling, J., & Nath, A. (1998). Intraventricular injection of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) tat protein causes inflammation, gliosis, apoptosis, and ventricular enlargement. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *57*(6), 563–570.

Jurado, S., Villegas, M.E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V. & Varela, R. (1998). La estandarización del inventario de depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental*, 21(3), 26-31.

Kallail, K.J., Downs, D., Scherz, J., Sweet, D. & Zackula, R.E. (2014). Prevalence of communication disorders in HIV-infected adults. *Journal of the international association of providers of AIDS care*, 13(1), 8-11.

Kantor, J.R. (1947). *Problems of Physiological Psychology*. Bloomington, IN: Principia Press.

-(1963). Behaviorism: Whose image? *The Psychological Record*, 13, 499-512.

Kaur, J., Dodson, J.E., Steadman, L. & Vance, D.E. (2014). Predictors of improvement following speed of processing training in middle-aged and older Adults with HIV: a pilot study. *J Neurosci Nurs*, 46(1), 23-33.

Khodr, C. E., Chen, L., Dave, S., Al-Harathi, L. & Hu, X. (2016). Combined chronic blockade of hyper-active L-type calcium channels and NMDA receptors ameliorates HIV-1 associated hyper-excitability of mPFC pyramidal neurons. *Neurobiology of Disease* 94, 85–94.

Koff, W. C. (2014). Status of HIV Vaccine Research & Development. *Global Vaccine Immunization Research Forum* (1, 1-13) Bethesda, Maryland: international AIDS vaccine initiative.

Korber, B., Muldoon, M., Theiler, J., Gao, F., Gupta, R., Lapedes, A., Hahn, B. H., Wolinsky, S. & Bhattacharya, T. (2000). Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 288, 1789–1796.

Krogh, K.A., Lyddon, E., & Thayer, S.A. (2015). HIV-1 Tat activates a Rho signaling pathway to reduce NMDA-evoked calcium responses in hippocampal neurons via an actin-dependent mechanism. *Journal of Neurochemistry*. 132, 354–366. doi: 10.1111/jnc.12936

Kumar, A. M., Fernandez, J. B., Singer, E. J., Commins, D., Waldrop-Valverde, D., Ownby, R. L., & Kumar, M. (2009). Human immunodeficiency virus type 1 in the central nervous system leads to decreased dopamine in different regions of postmortem human brains. *Journal of Neurovirology*, 15(3), 257–274.

Lam, R.W., Kennedy, S.H., McIntyre, R.S. & Khullar, A. (2014). Cognitive dysfunction in major depressive disorder: Effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 59(12), 649-654

Levine, B., Robertson, I.H., Clare, L., Carter, G., Hong, J. & Wilson, B.A. (2000). Rehabilitation of executive functioning: an experimental-clinical validation of goal management training. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6,299–312.

Li, S.T., Matsushita, M., Moriwakai, A., Saheki, Y., Lu, Y.F., Tomizawa, K., Wun, H.Y., Terada, H. & Matsui, H. (2004). HIV-1 Tat inhibits long-term potentiation and attenuates spatial learning [corrected]. *Annals of Neurology* 55: 362–37.

Lopez, E. & Morales, G. (2009). Cognistat-Versión en español (NCSE): Una opción para realizar la exploración Cognoscitiva en la población. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*; 9(1), 65-74.

Ludicello, J.E., Woods, S.P., Deutsch, R., Grant, I. & The HIV Neurobehavioral Research Program (2012). Combined effects of aging and HIV infection on semantic verbal fluency: A view of the cortical hypothesis through the lens of clustering and switching, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34:5, 476-488.

Luft, B. & Remington, J. (1992). Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clinical Infectious Diseases*;15(2):211–22.

Marks, W. D., Paris, J. J., Schier, C. J., Denton, M. D., Fitting, S., McQuiston, A. R., & Knapp, P. E., & Hauser, K. F. (2016). HIV-1 Tat causes cognitive deficits and selective loss of parvalbumin, somatostatin, and neuronal nitric oxide synthase expressing hippocampal CA1 interneuron subpopulations. *Journal of NeuroVirology*, 1-16.

Martin, E.M., Sullivan, T.S., Reed, R.A, Fletcher, T.A., Pitrak, D.L., & Weddington, W. (2001). Auditory working memory in HIV-1 infection. *Journal of the International Neuropsychological Society*;7(1):20–6.

McCombe, J.A., Vivithanaporn, P., Gill, M.J. & Power, C. (2013). Predictors of symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders in universal health care. *HIV Medicine*, 14 (2), 99-107.

McRae, M. P. (2016): HIV and viral protein effects on the blood brain Barrier. *Tissue Barriers*, DOI: 10.1080/21688370.2016.1143543.

Melrose, R. J., Tinaz, S., Castelo, J. B., Courtney, M. G., & Stern, C. E. (2008). Compromised fronto-striatal functioning in HIV: an fMRI investigation of semantic event sequencing. *Behavioural Brain Research*, 188(2), 337–347.

Mesulam, M.M. (2000). Principles of behavioral and cognitive neurology. Oxford University Press.

Moore, R., Moore, D., Thompson, W., Vahia, I., Grant, I., & Jeste, D. (2013). A case-controlled study of successful aging in older HIVinfected adults. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(5), 417–423.

Mupawose, A. & Broom, Y. (2010). Assessing cognitive-linguistic abilities in South African adults living with HIV: the cognitive linguistic quick test. *African Journal of AIDS Research*, 9(2), 147-152.

Nath, A. (2014). Eradication of human immunodeficiency virus from brain reservoirs. *Journal of NeuroVirology*. DOI 10.1007/s13365-014-0291-1.

Navia, B.A., Jordan, B.D. & Price, R.W. (1986). The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Annals of Neurology* 19: 517–524.

Park, B.J., Wannemuehler, K.A., & Marston, B.J. (2009). Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*;23:525–30.

Pekkurnaz, G. (2014). Glucose regulates mitochondrial motility via milton modification by O-GlcNAc transferase. *Cell* 158:54–68. doi:10.1016/j.cell.2014.06.007.

Pfefferbaum, A., Rogosa, D. A., Rosenbloom, M. J., Chu, W., Sasson, S. A., Kemper, C. A., Deresinski, S., Rohlfing, T., Zahr, N. M. & Sullivan, E. V. (2014). Accelerated Aging of Selective Brain Structures in HIV Infection: A controlled, Longitudinal MRI Study. *Neurobiology of Aging*; 35(7): 1755–1768.

Reger, M., Welsch, R., Razani, J., Martin, D.J. & Boone, K.B. (2002). A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3): 410–424.

Sacktor, N. & Robertson, K. (2014). Evolving clinical phenotypes in HIV-associated neurocognitive disorders. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 9(6), 1-7.

Sacktor, N., McDermott, M.P., Marder, K., Schifitto, G., Selnes, O.A., McArthur, J.C., Stern, Y., Albert, S., Palumbo, D., Kieburtz, K., De Marcaida, J.A., Cohen, B. & Epstein, L. (2002). HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. *Journal of NeuroVirology*, 8: 136-142.

Sankaranarayanan, S., Atluri, P. P., & Ryan, T. A. (2003). Actin has a molecular scaffolding, not propulsive, role in presynaptic function. *Nature Neuroscience* 6,127-135.doi:10.1038/nn1002.

Sankaranarayanan, S., Atluri, P.P. & Ryan, T.A. (2003). Actin has a molecular scaffolding, not propulsive, role in presynaptic function. *Nature Neuroscience*, 6,127-135.doi:10.1038/nn1002.

Scarmeas, N. & Stern Y. Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease (2004). *Current Neurology and Neuroscience Reports*;4:374–380.

Selnes, O.A. (2002). Neurocognitive aspects of medication adherence in HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*;31 Suppl 3:S132–5.

Sharp, P. M., Bailes, E., Chaudhuri, R. R., Rodenburg, C. M., Santiago, M. O. & Hahn, B. H. (2001). The origins of AIDS viruses: where and when? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 356, 867–876.

Sharp, P.M. & Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1:a006841, 1-22.

Sharp, P.M. & Hahn, B. H. (2010). The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 365, 2487–2494.

Simon, P., Baszczyński, O., Saman, D., Stepan, G., Hu, E., Lansdon, E. B., Jansa, P., & Janeba, Z. (2016). Novel (2,6-difluorophenyl)(2-(phenylamino)pyrimidin-4-yl) methanones with restricted conformation as potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors against HIV-1. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 122, 185-195.

Skiest, D. (2002). Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical Infectious Diseases*;34(1):103–15.

Vidal, N., Peeters, M., Mulanga-Kabeya, C., Nzilambi, N., Robertson, D., Ilunga, W., Sema, H., Tshimanga, K., Bongo, B. & Delaporte, E. (2000). Unprecedented degree of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M genetic diversity in the Democratic Republic of Congo suggests that the HIV-1 pandemic originated in Central Africa. *Journal of Virology* 74: 10498–10507.

Wiley, C.A., Soontornniyomkij, V., Radhakrishnan, L., Masliah, E., Mellors, J. & Hermann, S.A. (1998). Distribution of brain HIV load in AIDS. *Brain Pathology* 8(2):277–284.

Woods, S. P., Moore, D. J., Weber, E. & Grant, I. (2009). Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychology Review*, 19(2), 152–168.

World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809\\_eng](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng).

Wu, R.F., Gu, Y., Xu, Y.C., Mitola, S., Bussolino, F. & Terada, L.S. (2004). Human immunodeficiency virus type 1 Tat regulates endothelial cell actin cytoskeletal dynamics through PAK1 activation and oxidant production. *Journal of Virology*. 78, 779–789. doi:10.1128/JVI.78.2.779-789.2004

Zahodne, L.B., Glymour, M.M., Sparks, C., Bontempo, D., Dixon, R.A., MacDonald, S.W.S & Manly, J.J. (2011). Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the Victoria longitudinal study. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 17(6): 1039-1046.

Zgaljardic, D. J., Foldi, N. S., Mattis, P. J., Gordon, M. F., Feigin, A. & Eidelberg, D. (2006). An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of clinical and Experimental Neuropsychology*, 28 (7), 1127-1144.

Zing-Yang, K. (1976). *The Dynamics of Behavior Development: An Epigenetic View*. Plenum Press.

ANEXO 1: Correlación de ejecución entre subpruebas. Grupo VIH+COMORBILIDES

		Orientación	Atención	Comprensión	Repetición	Nominación	Construcción	Memoria	Cálculo	Analogía	Juicio
Orientación	Coeficiente	1.000	.674*	.835**	.385	.191	-.041	.321	.609*	.448	.541
	Significancia	.	.023	.001	.242	.575	.904	.336	.047	.167	.086
Atención	Coeficiente	.674*	1.000	.812**	.800**	.378	-.225	.136	.459	.307	.402
	Significancia	.023	.	.002	.003	.252	.506	.689	.156	.359	.220
Comprensión	Coeficiente	.835**	.812**	1.000	.702*	.219	.156	-.025	.594	.493	.627*
	Significancia	.001	.002	.	.016	.518	.647	.942	.054	.124	.039
Repetición	Coeficiente	.385	.800**	.702*	1.000	.660*	.093	-.121	.538	.374	.523
	Significancia	.242	.003	.016	.	.027	.787	.722	.088	.257	.099
Nominación	Coeficiente	.191	.378	.219	.660*	1.000	-.102	.100	.604*	.551	.505
	Significancia	.575	.252	.518	.027	.	.764	.769	.049	.079	.113
Construcción	Coeficiente	-.041	-.225	.156	.093	-.102	1.000	-.273	.230	.074	.259
	Significancia	.904	.506	.647	.787	.764	.	.417	.496	.828	.443
Memoria	Coeficiente	.321	.136	-.025	-.121	.100	-.273	1.000	.293	-.008	.247
	Significancia	.336	.689	.942	.722	.769	.417	.	.382	.982	.464
Cálculo	Coeficiente	.609*	.459	.594	.538	.604*	.230	.293	1.000	.748**	.916**
	Significancia	.047	.156	.054	.088	.049	.496	.382	.	.008	.000
Analogía	Coeficiente	.448	.307	.493	.374	.551	.074	-.008	.748**	1.000	.834**
	Significancia	.167	.359	.124	.257	.079	.828	.982	.008	.	.001
Juicio	Coeficiente	.541	.402	.627*	.523	.505	.259	.247	.916**	.834**	1.000
	Significancia	.086	.220	.039	.099	.113	.443	.464	.000	.001	.

ANEXO 2: Correlación de ejecución entre subpruebas. Grupo VII.

		Orientación	Atención	Comprensión	Repetición	Nominación	Construcción	Memoria	Cálculo	Analogía	Juicio
Orientación	Coefficiente	1.000	.431	.369	.426	.128	.634	.407	.885**	.659	.837*
	Significancia	.	.334	.416	.341	.785	.126	.365	.008	.107	.019
Atención	Coefficiente	.431	1.000	.181	.904**	.707	.472	.221	.522	.183	.642
	Significancia	.334	.	.697	.005	.076	.285	.633	.230	.695	.120
Comprensión	Coefficiente	.369	.181	1.000	.337	.625	.277	.660	.500	.373	.516
	Significancia	.416	.697	.	.460	.133	.547	.107	.253	.410	.236
Repetición	Coefficiente	.426	.904**	.337	1.000	.833*	.520	.592	.625	.323	.681
	Significancia	.341	.005	.460	.	.020	.231	.161	.133	.480	.092
Nominación	Coefficiente	.128	.707	.625	.833*	1.000	.200	.592	.337	.065	.468
	Significancia	.785	.076	.133	.020	.	.667	.161	.460	.891	.289
Construcción	Coefficiente	.634	.472	.277	.520	.200	1.000	.451	.832*	.558	.532
	Significancia	.126	.285	.547	.231	.667	.	.310	.020	.193	.219
Memoria	Coefficiente	.407	.221	.660	.592	.592	.451	1.000	.660	.569	.553
	Significancia	.365	.633	.107	.161	.161	.310	.	.107	.182	.198
Cálculo	Coefficiente	.885**	.522	.500	.625	.337	.832*	.660	1.000	.820*	.885**
	Significancia	.008	.230	.253	.133	.460	.020	.107	.	.024	.008
Analogía	Coefficiente	.659	.183	.373	.323	.065	.558	.569	.820*	1.000	.791*
	Significancia	.107	.695	.410	.480	.891	.193	.182	.024	.	.034
Juicio	Coefficiente	.837*	.642	.516	.681	.468	.532	.553	.885**	.791*	1.000
	Significancia	.019	.120	.236	.092	.289	.219	.198	.008	.034	.