

Trastorno neurocognitivo asociado al virus de inmunodeficiencia humana

Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders (HAND)

Erik Guevara-Silva^{1,a}, Nilton Custodio^{2,3,a}, David Lira^{2,3,a}, Eder Herrera-Pérez^{3,4,b},
Sheila Castro-Suárez^{3,5,a}, Liza Nuñez del Prado^{3,6,a}, Rosa Montesinos^{2,3,7,c}

¹ Departamento de Medicina, Hospital San Juan de Lurigancho, Lima, Perú.

² Unidad de Prevención de Deterioro Cognitivo y Demencia, Departamento de Neurología, Clínica Internacional, Lima, Perú.

³ Unidad de Investigación, Instituto Peruano de Neurociencias, Lima, Perú.

⁴ Centro de Investigación para el Desarrollo Integral y Sostenible (CIDIS), Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

⁵ Servicio de Neurología de la Conducta, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú.

⁶ Departamento de Neurología, Clínica Maisson de Santé, Lima, Perú.

⁷ Unidad de Medicina Física y Rehabilitación, Clínica Internacional, Lima, Perú.

^a Médico Neurólogo; ^b Médico Epidemiólogo; ^c Médico Fisiatra.

Resumen

El trastorno neurocognitivo asociado a VIH (TNAV) es una complicación poco conocida pero de elevada prevalencia e impacto en los pacientes con VIH. El término TNAV agrupa un espectro de complicaciones progresivas del sistema nervioso central (SNC), desde un compromiso neurocognitivo asintomático y un trastorno neurocognitivo leve hasta una demencia asociada a VIH (DAV). Mientras que la incidencia de DAV ha disminuido significativamente con el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), las formas más leves de TNAV se han incrementado. En esta revisión, describimos la nomenclatura actualizada y definiciones de caso para orientar el diagnóstico del TNAV. También, resumimos las manifestaciones clínicas, diagnóstico y recomendaciones para el tratamiento. Finalmente, mientras que el deterioro cognitivo es típicamente diagnosticado con una evaluación neuropsicológica completa, la interpretación de los resultados se basa en la comparación entre el rendimiento del paciente con valores normalizados en poblaciones ajustadas culturalmente y según edad; así, los resultados de estas pruebas son válidos solo si existen datos representativos normalizados adecuadamente para un paciente. Por lo tanto, proponemos un grupo de pruebas neuropsicológicas breves validadas en nuestra población peruana, que pueden ser utilizadas para la detección temprana del TNAV no solo por los neurólogos sino también por el médico tratante del paciente con VIH o en centros de escasos recursos.

Palabras clave: Función neurocognitiva, demencia, demencia asociada a VIH, test neuropsicológico, VIH.

Abstract

HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) is not a well recognized entity but has high prevalence and impact in individuals infected with HIV. The term HAND encompasses a spectrum of progressive central nervous system (CNS) involvement, ranging from asymptomatic neurocognitive impairment and minor neurocognitive disorder through to the most severe form of HIV-associated dementia (HAD). While the incidence of HAD has declined significantly with highly active antiretroviral treatment (HAART), the milder forms of HAND have increased. In this review, updated nomenclature and research case definitions to guide HAND diagnosis are described. Clinical manifestations, diagnosis and treatment recommendations are also outlined. Finally, while neurocognitive impairment is typically diagnosed with full neuropsychological evaluation, the interpretation of test results is based on comparing the patient's performance to age and culturally adjusted population based normal values; thus, test results are valid only if adequate representative normative data exist for a given patient. Therefore, we propose a group of brief neuropsychological tests validated in Peruvian population that could be used to detect HAND opportunely not only by neurologists but also by a primary HIV-care provider or in resource-poor settings.

Keywords: Dementia, HIV, HIV-associated dementia, neurocognitive function, neuropsychological test.

INTRODUCCIÓN

Una de las complicaciones poco conocidas en los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es el deterioro cognitivo (llamado también deterioro de las funciones mentales o de las funciones superiores), que puede llegar a la demencia, complicación que se presenta generalmente en fases avanzadas de la enfermedad, y es de causa multifactorial ⁽¹⁻³⁾. En la década pasada se discutía si este problema se puede presentar tempranamente. Al respecto, varios estudios, aunque en poblaciones pequeñas, han encontrado que el deterioro cognitivo se puede presentar en pacientes con VIH asintomáticos ^(4,5). Además, la falta de anormalidades cognitivas en estudios transversales no excluye la posibilidad que existan algunos cambios cognitivos en las fases iniciales de la infección ⁽⁶⁾.

La terminología ha ido evolucionando a medida que las investigaciones han permitido entender cada vez mejor esta enfermedad. Inicialmente se hablaba de encefalitis aguda, desorden cognitivo motor asociado al VIH y complejo demencia-sida ^(7,8). Actualmente, en base a una actualización nosológica publicada por Antinori, en 2007, las manifestaciones neurocognitivas que reflejan la encefalopatía por el VIH han sido agrupadas en un solo término: trastorno neurocognitivo asociado a VIH (TNAV, o HAND en inglés), el cual comprende a su vez tres condiciones, el deterioro neurocognitivo asintomático (DNA), trastorno cognitivo leve asociado a VIH (TCLV) y la demencia asociada a VIH (DVIH) ⁽⁹⁾. Las definiciones respectivas se detallan más adelante.

Si bien es cierto existen revisiones exhaustivas en diferentes idiomas en relación al TNAV, que se han ido publicando a medida que se entiende mejor esta complicación, y donde se describe una serie de herramientas de evaluación neuropsicológica adecuadamente validadas y estandarizadas a sus respectivas poblaciones ^(4,8,9-11), consideramos oportuno discutir este tema

en nuestro país, como ya fue realizado el 2006 ⁽¹²⁾, debido a que la infección por VIH es un problema de salud pública y el deterioro cognitivo asociado es subreportado. Además, la asociación con factores socioeconómicos dificultan a los países con menos recursos en poder combatir este problema de salud pública. Y, finalmente, faltan pruebas neuropsicológicas validadas en el Perú, lo que nos hace depender de publicaciones extranjeras. Por lo tanto, queremos presentar una revisión actualizada en base a estadísticas nacionales, pero también en base al avance en el entendimiento de la fisiopatología, la clínica y evolución del tratamiento antirretroviral que ha modificado significativamente la presentación de la demencia por VIH. También, queremos presentar y recomendar pruebas neuropsicológicas validadas en nuestra población que contribuirán al diagnóstico temprano de esta entidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por VIH es un problema de salud global que afecta aproximadamente a 33 millones de personas en el mundo. El número de personas con VIH en Estados Unidos, Europa del Oeste y Oceanía representan solo el 4 % del total de infectados, ya que la mayoría de personas con VIH vive en los países en desarrollo; es así que 66% se encuentra en África y Europa del Este, 20% en Asia y 6% en América Latina y el Caribe ⁽¹³⁾.

La elevada incidencia y prevalencia de VIH en América Latina, y particularmente en el Perú, donde tenemos 22 549 casos de sida y 32 932 casos de infección por VIH, con una incidencia de 2,65 por 100 000 habitantes ⁽¹⁴⁾, reafirman la importancia de esta infección y sus implicancias a nivel del sistema nervioso, particularmente el trastorno neurocognitivo asociado a VIH. Antes de la introducción de los antirretrovirales, 20 a 30% de pacientes desarrollaban diferentes grados de deterioro de las funciones cognitivas; sin embargo, desde que en 1996 se utiliza la terapia

antirretroviral combinada, se ha experimentado un reducción dramática de la demencia asociada a VIH, llegando a menos del 5% en estudios poblacionales en otros países ^(15,16).

NEUROPATOGÉNESIS

El virus de inmunodeficiencia humana es un virus ARN, miembro de la subfamilia de los lentivirus, que a su vez pertenece a la familia de los retrovirus ⁽¹⁷⁾. Luego del sistema inmune, el sistema nervioso es el más afectado. Aproximadamente 60% de pacientes con VIH-1 manifiestan alguna forma de disfunción neurológica, y los cambios neuropatológicos han sido encontrados en 80 a 90% de autopsias ⁽¹⁹⁾. Aunque en los últimos años se ha comprendido mejor la neuropatogénesis del TNAV, las alteraciones anatómicas y fisiológicas exactas que dan lugar a esta complicación no están bien definidas, pero se presume que es el resultado de la alteración del circuito neuronal; en este sentido, existe evidencia sobre la correlación entre en el TNAV y la carga viral neuronal, la patología dendrítica neuronal, la muerte neuronal y la acumulación de macrófagos en el sistema nervioso.

La neuroinvasión viral ocurre entre la primera a segunda semana en que el virus ingresa al torrente sanguíneo, luego de que el paciente se ha infectado, a través de macrófagos y linfocitos infectados y persiste principalmente en la microglia. Se ha propuesto tres vías de entrada: a) mediante leucocitos infectados (hipótesis del 'caballo de Troya'), b) pasaje de virus libres al cerebro; y, c) liberación de virus por células endoteliales infectadas ⁽¹⁸⁻²⁰⁾. La presencia del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) altera la permeabilidad de la membrana favoreciendo el ingreso constante de macrófagos infectados. Una vez en el sistema nervioso, la proteína gp120 de la envoltura viral se adhiere a receptores de quemoquina CCR5 y CXCR4 expresados por la microglia y recientemente se sabe que también la neurona puede ser infectada por medio de estos receptores ⁽²¹⁾. Bajo ciertas condiciones,

el virus latente en los astrocitos puede ser reactivado por estimulación del TNF alfa y la interleuquina beta. La encefalopatía por VIH no se explica por la cantidad de células infectadas en el sistema nervioso sino, principalmente, por la activación de una cascada inflamatoria desencadenada por las proteínas virales. El excesivo número de biomoléculas inflamatorias (TNF alfa, factor activador de plaquetas, prostaglandina E2 y óxido nítrico) conlleva a la neurotoxicidad viral, alteración de la neurotransmisión y apoptosis ^(22, 23). Por otro lado, el oligodendrocito es mínimamente afectado y tiene poca participación en la patogenia del TNAV, mientras que el astrocito se constituye en el principal reservorio viral.

Diversas investigaciones han demostrado que una forma particular de células monocito/macrófago, y no la carga viral, es el principal factor en la neuropatogénesis. Inicialmente, nuestro sistema inmune controla la infección por los macrófagos, pero a medida que se desarrolla la inmunosupresión y las células T CD4 disminuyen, la capacidad de las células CD8 y linfocitos B para prevenir la invasión de estas células infectadas también se viene a menos, y estos macrófagos infectados activan a otros macrófagos del entorno. Finalmente, los productos virales, citoquinas y quemoquinas liberadas de los macrófagos infectados y/o activados atraen y activan a una gran cantidad de monocitos; este ciclo de atracción, activación, infección y estimulación incesante de macrófagos, sin un mecanismo que elimine el estímulo disparador, es lo que se ha denominado como disregulación de los macrófagos y parece ser el principal sustrato del amplio espectro de trastornos neurológicos asociados al VIH ⁽²⁴⁾.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La disfunción cognitiva en los pacientes con VIH puede presentarse desde las primeras fases de la infección ^(5,25) y en pacientes neurológicamente asin-

tomáticos ^(6,25); esta complicación está asociada a la cantidad de virus en sangre al ingreso al sistema nervioso desde los primeros días de la infección y a la duración de la enfermedad. Por otro lado, esta disfunción es una de las manifestaciones más importantes de la encefalopatía por VIH y puede llegar a la demencia progresiva subcortical, caracterizada por cambios motores, cognitivos (alteración de la memoria, lentitud psicomotora, déficit de atención y disfunción ejecutiva) y conductuales ⁽²⁾. Sin embargo, existen otros factores, como patologías psiquiátricas, uso de drogas ilegales y el abuso de alcohol, que parecen afectar las capacidades cognitivas en mayor grado que el VIH ^(26,27). Cuando se ha comparado con grupos controles, los pacientes con TNAV también pueden presentar anomalías cognitivas menos severas demostradas por evaluaciones neuropsicológicas. A esto se ha denominado disfunción cognitivo-motora mínima (DCMM) ⁽⁸⁾. Este último síndrome, que ha llegado a ser más común con el uso de la terapia antirretroviral, se caracteriza porque la pérdida de memoria y el compromiso de otras funciones cognitivas es menos pronunciada y no progresa a la demencia; además, se ha estimado que la DCMM compromete alrededor de 30% de pacientes adultos con VIH, muy superior a la demencia por VIH, que ha sido estimada entre 5 y 10% ^(28,29). Por otro lado, la presencia de DCMM está asociada a cambios patológicos en el sistema nervioso central que son característicos de la invasión por el VIH (conocido como encefalitis asociada a VIH) y también está asociada a un peor pronóstico en estos pacientes ⁽³⁰⁾.

El grupo de investigadores del Centro de Investigación Neuroconductual para VIH de la universidad de California, liderados por Antinori, ha publicado una propuesta de la clasificación de los trastornos cognitivos por VIH ⁽⁹⁾ que reemplaza y mejora la clasificación publicada por la Academia Americana de Neurología ⁽⁸⁾. Esta nueva clasificación es detallada a continuación.

CRITERIOS DE INVESTIGACIÓN PARA TNAV, REVISADOS

Deterioro neurocognitivo asintomático asociado a VIH

- Deterioro de las funciones cognitivas que involucran al menos dos dominios, documentado por al menos 1 desviación estándar por debajo de la media en los tests neuropsicológicos estandarizados ajustados según edad y educación. La evaluación neuropsicológica debe explorar al menos las siguientes habilidades: verbal/lenguaje, memoria de trabajo/atención, función ejecutiva/abstracción, velocidad de procesamiento de información, habilidades motoras y sensorio-perceptuales.
- El deterioro cognitivo no debe interferir con el funcionamiento cotidiano.
- El deterioro cognitivo no debe cumplir criterios para delirio o demencia.
- Falta de evidencia de otra causa pre-existente para deterioro cognitivo.

Trastorno neurocognitivo leve asociado a VIH

Deterioro de las funciones cognitivas que involucran al menos dos dominios, documentado por al menos 1 desviación estándar por debajo de la media en los tests neuropsicológicos estandarizados ajustados según edad y educación. La evaluación neuropsicológica debe explorar al menos las siguientes habilidades: verbal/lenguaje, memoria de trabajo/atención, función ejecutiva/abstracción, velocidad de procesamiento de información, habilidades motoras y sensorio-perceptuales.

- El deterioro cognitivo produce al menos una leve interferencia con las actividades de la vida diaria.
- Auto reporte de reducción de la agudeza mental, ineficiencia en el trabajo, tareas de casa, o desempeño social.

- c. Observación de otros testigos de que el paciente ha experimentado al menos una leve disminución en la agudeza mental, teniendo como resultado ineficiencia en el trabajo, tareas de casa o desempeño social.
- d. Falta de evidencia de otra causa pre-existente para deterioro cognitivo.
- e. El deterioro cognitivo no cumple criterios para delirio o demencia.

Demencia asociada a VIH

- a. Marcado deterioro en las funciones cognitivas, incluyendo al menos dos dominios; típicamente el deterioro es en múltiples dominios, especialmente en el aprendizaje de nueva información, enlentecimiento del procesamiento de información y defectos en la atención/concentración. El deterioro cognitivo debe ser objetivado por evaluaciones neuropsicológicas.
- b. El deterioro cognitivo produce una marcada interferencia en la funcionalidad cotidiana (trabajo, tareas de casa, actividades sociales).
- c. Falta de evidencia de otra causa pre-existente para demencia.
- d. El deterioro cognitivo no cumple criterios para delirio.

En líneas generales, el estadio de demencia asociada a VIH es fácil de reconocer cuando el paciente con infección por VIH presenta declinación de las habilidades cognitivas en un periodo de semanas o meses, y se presenta en el contexto de la clásica triada de disfunción cognitiva, conductual y motora. En estadios tempranos, el examen neurológico es normal con la excepción de leves dificultades en la concentración y atención sostenida. En ese sentido, los pacientes afectados pueden quejarse de dificultades para realizar actividades de vida diaria instrumentales debido a que ellos son muy fáciles de distraerse y pierden la capacidad de realizar a una velocidad esperada, tanto tareas motoras, como de secuenciación mental; por lo que dichas tareas se tornan

lentas, se realizan en largos periodos de tiempo, y son más laboriosas. Los síntomas motores son frecuentemente leves y se caracterizan por enlentecimiento de los movimientos repetitivos o problemas del equilibrio. Es notoria la ausencia de signos corticales focales, como apraxias, agnosias o afasias; los cuales son frecuentes en la enfermedad de Alzheimer. Asimismo, es característica la dificultad en el aprendizaje de nueva información, como la prueba de la lista de palabras; sin embargo, no muestran dificultades para recuperar la información (se evidencia al mejorar la cantidad de palabras recordadas al inducir con claves o pistas) típico de la enfermedad de Alzheimer. Cuando la enfermedad progresa, la disfunción cognitiva y motora suelen ser distintas. Los pacientes tienen un severo compromiso en las actividades de la vida diaria, sobre todo en la realización de tareas complejas, las cuales toman más tiempo o no pueden ser completadas. La fluidez del lenguaje puede ser reducida, el contenido de pensamiento y las manifestaciones emocionales usualmente están alteradas conduciendo a una pérdida de espontaneidad e iniciativa. Las anomalías motoras se demuestran por el enlentecimiento de los movimientos finos, torpeza, inestabilidad para la marcha y pérdida del equilibrio. El examen neurológico con frecuencia muestra signos de liberación frontal, como espasticidad e hiperreflexia, particularmente en los miembros inferiores ⁽³¹⁾.

DIAGNÓSTICO

La demencia por VIH se caracteriza por un deterioro de las funciones cognitivas de inicio insidioso y curso progresivo que compromete el desempeño del paciente y lo hace dependiente hasta en sus actividades más básicas para vivir. Sin embargo, no debe dejarse de lado la posibilidad de que esta complicación se explique mejor por la presencia de neuroinfecciones oportunistas o consumo de drogas, lo cual modifica sustancialmente el tratamiento. Sea cual

fuere la causa, será el paciente y/o los familiares más cercanos o cuidadores quienes manifiesten al médico tratante (generalmente un infectólogo) sobre problemas de memoria y/o conducta; en este momento es pertinente que el paciente reciba una evaluación neurológica completa.

Se recomienda que todo paciente infectado con VIH con compromiso cognitivo deba tener un estudio de neuroimágenes (tomografía o resonancia magnética) para descartar la presencia de infecciones oportunistas que expliquen este problema; aunque también se puede evidenciar una atrofia cerebral difusa y/o cambios subcorticales en la sustancia blanca en las fases avanzadas de la infección ⁽³²⁾. Por otro lado, el estudio del líquido cefalorraquídeo es también importante principalmente en pacientes febriles o encefalopáticos; cuando este no fuera el caso, el siguiente paso es la evaluación neuropsicológica, que nos sirve para confirmar y establecer el grado de compromiso cognitivo.

La evaluación neuropsicológica es un elemento muy importante, porque puede evaluar el deterioro cognitivo comparándolo con valores estandarizados y puede ayudar al diagnóstico de demencia; también nos sirve para monitorizar la respuesta al tratamiento. Los trastornos neurológicos se caracterizan por deterioro de la atención, enlentecimiento de los procesos mentales, déficit ejecutivo, leve deterioro de memoria. Los pacientes con sida pueden distinguirse de los pacientes sanos mediante los tests de solución de problemas (test del trazo o *trail making test*), habilidades visuoespaciales (test del diseño de bloque). Estas herramientas también ayudan a encontrar diferencias entre pacientes con VIH en estadio sida y aquellos que no están en este estadio ⁽³³⁾. El test de minimal es una herramienta que mide la orientación, memoria, concentración, lenguaje y praxia. El test del trazo, parte A y B, requiere que una persona dibuje una línea conectando círculos en una

secuencia específica. La parte A evalúa la velocidad psicomotora y de reconocimiento de secuencias; la parte B evalúa la habilidad de intercambiar entre dos categorías ⁽⁶⁾.

El *National Institute of Mental Health* (NIMH) de los Estados Unidos recomienda que los procesos atencionales y de velocidad de procesamiento deben recibir especial atención dentro de la exploración neuropsicológica. Esta exploración debe incluir pruebas que detecten cambios sutiles del funcionamiento cognitivo en las fases iniciales de la infección por el VIH y se debe incluir también medidas para la evaluación de depresión y ansiedad. Entre los tests que recomienda el NIMH están el span de dígitos (atención concentración y memoria inmediata) y codificación de símbolos y dígitos (memoria visual y velocidad psicomotora) tomados del WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*), test del trazo A y B (velocidad psicomotora y abstracción), test de fluidez de categorías y letras (lenguaje) tomado del NEUROPSI y la escala de depresión de Hamilton ⁽³⁴⁾.

El *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS) es un estudio epidemiológico para evaluar la historia natural de la infección del VIH; recomienda en su batería neuropsicológica el test del trazo A y B, el test de aprendizaje verbal auditivo de Rey (memoria auditiva inmediata), entre otros; y también recomienda la evaluación de síntomas depresivos mediante inventario abreviado de síntomas ⁽³⁵⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), por su parte, realizó un estudio para explorar la naturaleza y prevalencia de las alteraciones neurológicas, psiquiátricas y neuropsicológicas en la infección por VIH en diferentes áreas geográficas y contextos socioculturales; algunas de las pruebas sugeridas son las siguientes: test del trazo A y B, span de dígitos, test de aprendizaje verbal auditivo de Rey, test de fluidez de categorías y letras ⁽³⁶⁾. La mayoría de estas herramientas pertenece a baterías neuropsicológicas más completas (WAIS

y NEUROPSI) que han sido validadas en poblaciones de habla castellana en Sudamérica y México ^(37,38). La mayoría de las investigaciones que miden la función cognitiva relacionada al VIH se ha basado en la escala del WAIS ^(3,6,15,39,40).

A pesar de la variedad de pruebas neuropsicológicas recomendadas a nivel internacional, ninguna de ellas ha sido validada y normalizada en nuestra población, por lo que su uso en investigaciones peruanas tendría el sesgo de la estandarización y los puntajes normales siempre serían cuestionables en la aplicación clínica. En nuestro país han sido validadas algunas pruebas neuropsicológicas que no demandan mucho tiempo, como el *Addenbroke's cognitive examination* (ACE) para detectar demencia ⁽⁴¹⁾, la prueba del dibujo del reloj para cribado de demencia ⁽⁴²⁾, y el test de alteración de memoria (TAM) como prueba de cribado para deterioro cognitivo leve (validación no publicada); y, finalmente, el test del minimental que ha sido adaptado a nuestra población tomando como modelo la versión validada en Argentina ⁽⁴³⁾. Estas pruebas podrían formar parte de una batería psicométrica sensible para aplicada a los pacientes con VIH, ya que evalúan los dominios comprometidos en el deterioro cognitivo asociado a esta infección (memoria, función ejecutiva, lenguaje y atención). Sin embargo, debe recordarse que estas son pruebas de cribado y en caso de detectarse anomalías deben de pasar a evaluación neuropsicológica completa para su confirmación.

Recomendamos además que la evaluación neuropsicológica debe ser realizada desde el momento del diagnóstico de la infección por el VIH y en forma periódica cuando el paciente exprese problemas de memoria o desempeño en sus actividades cotidianas, o luego de una neuroinfección oportunista.

TRATAMIENTO

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) tiene diferentes efectos sobre la función cerebral en el

tratamiento de los pacientes con VIH; entre ellos, mejora la función cognitiva ^(9,15,16,26), incluso luego de pocas semanas de tratamiento ^(40,44). El beneficio del TARGA para la mejoría de la demencia asociada a VIH se explica por su capacidad de alcanzar altas concentraciones a nivel del sistema nervioso central y su efectividad contra la infección del VIH a nivel de linfocitos, macrófagos y microglia ⁽⁴⁵⁾. A pesar de sus indiscutibles beneficios, el deterioro cognitivo puede observarse en pacientes que reciben TARGA; esto es debido a la resistencia del virus a los antirretrovirales a nivel del líquido cefalorraquídeo, aunque sensibles a nivel sérico; o a que algunos antirretrovirales como los inhibidores de proteasa alcanzan concentraciones bajas en LCR ⁽¹⁶⁾. No obstante este beneficio, no debe olvidarse de la potencial neurotoxicidad de algunos antirretrovirales, como el efavirenz, estavudina, zidovudina y abacavir ⁽³²⁾. Finalmente, ambos factores, la continua replicación viral en el tejido nervioso en pacientes recibiendo TARGA y la neurotoxicidad de estos fármacos pueden explicar por qué algunos de los pacientes empeoran su función cognitiva a pesar de no exponerse a otros factores que expliquen esta complicación (infecciones oportunistas del sistema nervioso central, drogas, depresión, entre otros).

El deterioro cognitivo, en pacientes que reciben TARGA, no solo afecta la calidad de vida y empobrece el pronóstico de estos pacientes, sino que, como se ha demostrado, conlleva una pobre adherencia a este tratamiento, empeorando aún más la situación del paciente ⁽²⁶⁾.

A la fecha no existe evidencia que el empleo de inhibidores de la acetilcolinesterasa en pacientes con DVIH sea efectivo, por lo que se realiza solo tratamiento medicamentoso sintomático para las complicaciones. Asimismo, en estos pacientes se debe realizar rehabilitación cognitiva que permitiría mantener y mejorar parcialmente su desempeño.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El deterioro cognitivo que incluye a la demencia en su forma más severa es una manifestación de la infección por VIH que puede presentarse desde las primeras fases de la infección. Dependerá de la atención que se ponga a estos síntomas y la sensibilidad de las pruebas neuropsicológicas aplicadas para poder detectarlos a tiempo. Esta complicación empeora la calidad de vida del paciente y complica el estado de salud debido a la menor adherencia a los antirretrovirales en pacientes con TNAV. A pesar del innegable beneficio del tratamiento antirretroviral, la presencia del deterioro cognitivo durante el TARGA o empeoramiento de este podría sugerir al médico tratante cambiar el antirretroviral con posible efecto neurotóxico. Actualmente, ya se cuenta con pruebas neuropsicológicas breves validadas en nuestra población y que pueden ser utilizadas en este tipo de pacientes. El enfoque terapéutico es multidisciplinario y compromete al infectólogo, neurólogo, fisiatra, psicólogo clínico, neuropsicólogo y terapeuta ocupacional.

Detectar el TNAV tempranamente es también importante, debido a que estos pacientes pueden ser futuros candidatos cuando se implementen ensayos clínicos con drogas para el tratamiento de la demencia por VIH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Tross S, Price RW, Navia B, Navia B, Thaler HT, Gold J, et al. Neuropsychological characterization of the AIDS dementia complex: a preliminary report. *AIDS*. 2008;2:81-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00002030-198804000-00002>
- McArthur JC, McClernon DR, Cronin MF, Nancesproson TE, Saah AJ, St Clair M, et al. Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Ann Neurol*. 1997;42:689-98. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410420504>
- Stern Y, Liu X, Marder K, Todak G, Sano M, Ehrhardt A, et al. Neuropsychological changes in a prospectively followed cohort of homosexual and bisexual men with and without HIV infection. *Neurology*. 1987;45:467-72. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.45.3.467>
- Grant I, Atkinson JH, Hesselink JR, Kennedy CJ, Richman DD, Spector SA, et al. Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. *Ann Int Med*. 1987;107:828-36. doi: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-107-6-828>
- Poutiainen E, Livanainen M, Elovaara I, Valle S-L, Landevirta J. Cognitive changes as early signs of HIV infection. *Act Neurol Scand*. 1988;78:49-52. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1988.tb03618.x>
- Grassi MP, Perin C, Borella M, Mangoni A. Assessment of cognitive function in asymptomatic HIV-positive subjects. *Eur Neurol*. 1999;42:225-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000008112>
- Levy RM, Rothholtz V. HIV-1-related neurologic disorders: neurosurgical implications. *Neuroimaging Clin North Am*. 1997;3:527-59.
- Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology*. 1991;41:778-85. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.41.6.778>
- Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69:1789-99. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b>
- Casanova-Sotolongo P, Casanova-Carrillo P. Demencia asociada al sida. *Rev Neurol*. 2002;34(8):781-7.
- Rosca EC, Rosca O, Chirileanu RD, Simu M. Neurocognitive disorders due to HIV infection. *HIV AIDS Rev*. 2011;10(2):33-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hivar.2011.02.003>
- Custodio N, Escobar J, Altamirano J. Demencia asociada a infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1. *An Fac med*. 2006;67:243-54.
- Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S. Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. *AIDS*. 2006;20(16):13-23. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/01.aids.0000247564.73009.bc>
- Valdez W, Ramos W, Miranda J, Tovar JC. Análisis de la situación de Salud. MINSa. *Bol Epid*. 2010;2:39.
- Robertson KR, Robertson WT, Ford S, Watson D, Fiscus S, Harp A, et al. Highly active antiretroviral therapy improves neurocognitive functioning. *J AIDS*. 2004;36:562-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00126334-200405010-00003>
- Sacktor N, Nakasujja N, Skolasky R, Robertson K, Wong M, Musisi S, et al. Antiretroviral therapy improves cognitive impairment in HIV+ individuals in sub-Saharan Africa. *Neurology*. 2006;67:311-4. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000225183.74521.72>
- Turner BG, Summers MF. Structural biology of HIV. *J Mol Biol*. 1999;285:1-32. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/jmbi.1998.2354>
- Kramer-Hammerle S, Rothenaigner I, Wolff H, Bell JE, Brack-Werner R. Cells of the central nervous system targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus. *Virus Res*. 2005;111:194-213. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2005.04.009>
- Petito CK, Cho ES, Lemann W, Navia BA, Price RW. Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an autopsy review. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1986;45:635-46. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00005072-198611000-00003>
- Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, Dal Canto MC, Pezeshkpour GH, Yungbluth M, et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science*. 1986;233:1089-93. doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.3016903>
- Canto-Nogues C, Sanchez-Ramon S, Alvarez S, Lacruz C, Muñoz-Fernández MA. HIV-1 infection of neurons might account for progressive HIV-associated encephalopathy in children. *J Mol Neurosci*. 2005;27:79-89. doi: <http://dx.doi.org/10.1385/JMN:27:1:079>
- Gendelman HE, Lipton SA, Tardieu M, Bukrinsky MI, Nottet HS. The neuropathogenesis of HIV-1 infection. *J Leuk Biol*. 1994;56:389-98.
- Munoz-Fernandez MA, Fresno M. The role of tumour necrosis factor, interleukin 6, interferon-gamma and inducible nitric oxide synthase in the development and pathology of the nervous system. *Pro Neurobiol*. 1998;56:307-40. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00045-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00045-8)
- Williams K, Hickey W. Central nervous system damage, monocytes and macrophages, and neurological disorders in AIDS. *Annu Rev Neurosci*. 2002;25:537-62. doi: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142822>
- Guevara-Silva E. Perfil cognitivo en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana neurológicamente asintomáticos. *An Fac med*. 2013;74(1):31-6.
- Hinkin C, Castellon S, Durvasula R, Hardy D, Lam M, Mason K, et al. Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology*. 2002;59:1944-50. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000038347.48137.67>
- Vázquez-Justo E, Rodríguez-Álvarez M. Influencia de factores no relacionados con la infección en el rendimiento neuropsicológico de seropositivos al VIH. *Rev Neurol*. 2002;35:474-80.
- McArthur JC. HIV dementia: an evolving disease. *J Neuroimmunol*. 2004;157:3-10. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2004.08.042>
- Ellis RJ, Calero P, Stockin MD. HIV infection and the central nervous system: a primer. *Neuropsychol Rev*. 2009;19:144-51. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-009-9094-1>
- Cherner M, Masliah E, Ellis RJ, Marcotte TD, Moore DJ, Grant I, et al. Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of HIV encephalitis. *Neurology*. 2002;59:1563-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000034175.11956.79>
- McArthur JC, Grant I. HIV neurocognitive disorders. En: Gendelman HE, Lipton SA, Epstein L, Swindells S, editors. *The neurology of AIDS*. 1st ed. New York; 1998: 499-523.
- Tucker KA, Robertson KR, Lin W, Smith JK, An H, Chen Y, Aylward SR, Hall CD. Neuroimaging in human immunodeficiency virus infection. *J Neuroimmunol*. 2004;157:153-62. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2004.08.036>
- Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta E, Goodkin K, Tashima K, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Int Med*. 2005;143:714-21. doi: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00008>
- Butters N, Grant I, Haxby J, Judd LL, Martin A, McClelland J, et al. Assessment of aids-related cognitive changes: Recommendations of the NIMH Workshop on neuropsychological assessment approaches. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1990;12:963-78. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/01688639008401035>
- Selnes O, Miller E, McArthur J. HIV-1 infection: No evidence of cognitive decline during the asymptotic

- matic stages. *Neurology*. 1990;40:204-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.40.2.204>
36. Maj M, Starace F, Sartorius N. Neuropsychiatric aspects of HIV-1 infection: data collection instrument for a WHO cross-cultural study. *WHO Bull*. 1991;69:243-5.
 37. Marta H. La Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS): Manual. Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Psicología. Chile; 1982.
 38. Ostrosky-Solis F, Ardila A, Rossell, M. NEUROPSI evaluación neuropsicológica breve en español: manual e instructivo. México: Publingenio. 1999.
 39. Hoffman C, Rockstroh J, Kamps B. (Ed). *HIV Medicine*. Paris: Flying Publisher. 2006.
 40. Marra CM, Lockhart D, Zunt JR, Perrin M, Coombs RW, Collier AC. Changes in CSF and plasma HIV-1 RNA and cognition after starting potent antiretroviral therapy. *Neurology*. 2003;60:1388-90. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000058768.73358.1A>
 41. Custodio N, Lira D, Montesinos R, Gleichgericht E, Manes F. Utilidad del Addenbrooke's Cognitive Examination versión en español en pacientes peruanos con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Rev Arg Psiquiat*. 2012;12:165-72.
 42. Custodio N, García A, Montesinos R, Lira D, Ben-dezú L. Validación de la prueba de dibujo del reloj – versión de Manos – como prueba de cribado para detectar demencia en una población adulta mayor de Lima, Perú. *Rev peru med exp salud publica*. 2011;28(1):29-34. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1726-46342011000100005>
 43. Butman J, Arizaga RL, Harris P, Drake M, Baumann D, de Pascale A, et al. El "Mini – Mental State Examination" en español. Normas para Buenos Aires. *Rev Neurol Arg*. 2001;26:11-5.
 44. Guevara-Silva E. Deterioro cognitivo y tratamiento antirretroviral en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana en una población peruana. *Neurología*, en prensa.
 45. Brew B. *HIV Neurology*. (Ed), *AIDS Dementia Complex*. New York: Oxford University Press. 2001:53-85.

Artículo recibido el 3 de febrero de 2014 y aceptado para publicación el 17 de marzo de 2014.

Fuente de financiamiento: propia de los autores.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Correspondencia:

Dr. Erik Guevara-Silva

Departamento de Medicina, Hospital San Juan de Lurigancho, Av. Canto Grande s/n. San Juan de Lurigancho, Lima, Perú

Teléfono: 976301197

Correo electrónico: eralgues@yahoo.com