

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE MEDICINA

**PREVALENCIA DE DEMENCIA Y SU RELACION CON ASPECTOS CLINICOS DEL VIH EN PACIENTES
AMBULATORIOS DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL DE PVV DEL HOSPITAL GENERAL
ENRIQUE GARCÉS EN NOVIEMBRE - DICIEMBRE DE 2013.**

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO/A CIRUJANO/A

AUTORES:

BURBANO VIZCAÍNO CARLA ESTEFANÍA

SILVA CÁRDENAS JULIO CÉSAR

DIRECTOR: DR. NELSON CEVALLOS

QUITO, 2014

**PREVALENCIA DE DEMENCIA Y SU RELACION CON ASPECTOS CLINICOS DEL VIH EN PACIENTES
AMBULATORIOS DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL DE PVV DEL HOSPITAL DR. ENRIQUE
GARCÉS EN NOVIEMBRE - DICIEMBRE DE 2013.**

AGRADECIMIENTOS

Estas pocas líneas no me alcanzan para agradecer a las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños.

Gracias mami por tu amor incondicional cada día, por tu deseo de ayudarme para que siga la profesión que amo y sobre todo por tus sacrificios.

Gracias abuelita por ser como una madre, por sus cuidados y cariño.

Gracias a toda mi familia: mi hermana, tíos y primos que siempre han estado junto a mí.

Gracias a mis amigas del colegio y de la universidad que han sido como hermanos, gracias por compartir conmigo la alegría de terminar este logro y por la ayuda en los momentos más difíciles en la realización de este trabajo.

Finalmente gracias al Dr. Nelson Cevallos y a la Dra. Karen Pesse porque sin su esfuerzo y ayuda esta tesis no hubiera sido posible.

ESTEFANÍA

Quiero dejar constancia de mi más profundo agradecimiento a las siguientes personas, sin el apoyo de cada una de ellas, me hubiese sido imposible lograr este objetivo.

Primero a mis padres, hermanos y abuelitos por todo su amor y apoyo incondicional, constituyen el pilar fundamental en mi vida personal y académica. A mi familia cercana quienes constituyen mi motivación y ejemplo a seguir.

Gracias a mi amiga, compañera, y ahora colega Fefy, por su amistad, paciencia, risas, buenos y malos momentos, por su dedicación, profesionalismo y entrega a esta investigación.

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Nelson Cevallos, director de esta tesis, un verdadero modelo a seguir tanto en el ámbito médico como en lo personal; gracias por la comprensión, paciencia y cariño mostrado y hacer de sus alumnos un tanto menos bobos. A la Dra. Karen Pesse quien nos asesoró en todo lo referente a la metodología.

Finalmente a todas las personas que aportaron de una u otra forma para que mi sueño de hace 6 años finalmente se haga posible.

JULIO

DEDICATORIA

Este estudio está dedicado a todos los pacientes con VIH que ayudaron en la investigación, ya que su participación ha sido vital para nuestro aprendizaje.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I	20
1.1. INTRODUCCIÓN:.....	20
1.2. JUSTIFICACIÓN	22
CAPÍTULO II	24
2.1. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	24
2.1.1. HISTORIA	24
2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	25
2.1.3. AGENTE CAUSAL.....	29
2.1.3.1. Estructura del VIH:	30
2.1.3.2. Ciclo de vida del VIH.....	32
2.1.3.3. Inmunopatogenia.....	34
2.1.4. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH	36
2.1.4.1. Transmisión del VIH	36
2.1.4.2. Fases de la Enfermedad	37
2.1.4.3. Estadiaje.....	40
2.1.5. DIAGNÓSTICO	43
2.1.6. TRATAMIENTO	46
2.1.6.1. Normativa del esquema terapéutico en Ecuador	48
2.2. MANIFESTACIONES NEUROCOGNITIVAS DE LA INFECCIÓN POR VIH.....	51
2.2.1. HISTORIA	52
2.2.2. PRESENTACIONES CLÍNICAS DE LAS MANIFESTACIONES NEUROCOGNITIVAS	54
2.2.2.1. ALTERACIÓN NEUROCOGNITIVA ASINTOMÁTICA	54
2.2.2.2. TRASTORNO NEUROCOGNITIVO LEVE	55
2.2.2.3. DEMENCIA ASOCIADA A VIH (HAD)	56
2.2.2.3.1. Perfil Neurocognitivo en HAND	57
2.2.2.3.2. Factores de riesgo.....	58
2.2.2.3.2.1. Relación con TARMA.....	60
2.2.3. PATOGENIA	63

2.2.3.1. Estrés oxidativo.....	66
2.2.3.2. Formación de radicales en células directamente infectadas.....	67
2.2.3.3 Formación de radicales en células no infectadas	68
2.2.4. DIAGNÓSTICO DE HAD	69
2.2.5. TRATAMIENTO DE HAD	70
3.1. Formulación del Problema de Investigación:.....	73
3.2. Objetivos de la investigación:	73
3.2.1. Objetivo General:	73
3.2.2. Objetivos Específicos:	73
3.3. Hipótesis de la investigación:.....	74
3.4. Operacionalización de Variables:.....	74
3.4.1 Definición y categorización de variables:.....	74
3.4.2. Identificación de variables:	74
3.5. Diseño	78
3.6. Universo y Muestra.....	79
3.6.1. Criterios de inclusión y exclusión:.....	79
3.7. Métodos e instrumentos de recolección de dato:.....	81
3.7.1. Procedimiento de Recolección de la Información:	81
3.8. Análisis de Datos	81
3.9. Aspectos Bioéticos	82
CAPÍTULO IV	83
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	83
4.1.1 CONSUMO PASADO DE DROGAS	84
4.1.2. ESTADIO CLÍNICO DE LOS PACIENTES	85
4.1.3. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN LA POBLACIÓN	87
4.2. DEMENCIA.....	88
4.2.1. Relación entre edad, sexo biológico y Demencia.	90
4.2.2. Relación entre consumo de drogas y Demencia.....	91
4.2.3. Relación entre estadio clínico y Demencia.	94
4.2.4. Relación entre uso de TARMA y Demencia.....	96

5. CAPÍTULO V	99
6. CAPÍTULO VI	108
6.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	108
6.2. RECOMENDACIONES Y APLICACIONES EN LA PRÁCTICA MÉDICA	109
ANEXOS	116

LISTA DE TABLAS

Tabla N°	Nombre	Página
1	Número de Casos notificados de VIH y SIDA en 2009 por región.	28
2	Categoría clínica A. Clasificación del CDC con respecto a la infección del VIH (1993).	41
3	Categoría clínica B: Infección crónica sintomática, sin condiciones definitorias de SIDA. Clasificación del CDC con respecto a la infección del VIH (1993).	41
4	Categoría C: Enfermedades definitorias de SIDA. Clasificación del CDC con respecto a la infección del VIH (1993).	42
5	Clasificación del CDC con respecto a la infección del VIH (1993).	43
6	Métodos de diagnóstico de la infección por VIH.	44
7	Tipos de ELISA.	45
8	Indicaciones del uso de TARMA en el Ecuador.	49
9	Clasificación de fármacos existentes en el Ecuador.	49
10	Esquemas recomendados para tratamiento inicial de TARMA.	50
11	Operacionalización de variables.	75
12	Criterios de inclusión y exclusión.	79
13	Relación entre sexo biológico y demencia.	90
14	Relación entre edad y demencia.	91
15	Relación entre antecedentes de drogas y demencia	91
16	Relación entre tipo de consumo de drogas y demencia.	92
17	Relación entre tiempo de consumo de drogas y demencia.	93
18	Relación entre tipo de droga y demencia.	94

19	Relación entre carga viral y demencia.	94
20	Relación entre estadiaje y demencia	95
21	Relación entre contaje de CD4 y demencia.	95
22	Relación entre tiempo de diagnóstico y demencia.	96
23	Relación entre uso de TARMA y Demencia.	97
24	Relación entre tipo de TARMA y demencia.	97
25	Relación entre abandono del tratamiento y demencia.	99
26	Prevalencia de HAD en estudios previos.	101

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico N°	Nombre	Página
1	Tendencias de los casos nuevos de VIH/SIDA/Defunciones en Ecuador entre 1984-2009.	27
2	Casos notificados de SIDA por sexo y grupo etario en Ecuador año 2010.	29
3	Estructura del VIH-1.	31
4	Organización genómica de VIH-1.	32
5	Replicación del VIH-1.	34
6	Asociación de los eventos virológicos, inmunológicos y clínicos con el tiempo de infección por VIH.	40
7	Distribución de la Población de acuerdo a su sexo biológico.	83
8	Tipo de consumo de drogas por lo pacientes VIH.	84
9	Tipo de drogas consumidas por la población del estudio.	85
10	Distribución de la población en estudio por Estadíaje de la enfermedad según CDC.	86
11	Prevalencia de Demencia en los pacientes del estudio.	88
12	Porcentaje de afectación de los dominios cognitivos que valora la Escala Internacional de Demencia.	89

RESUMEN

1.- Título: Prevalencia de demencia y su relación con aspectos clínicos del VIH en pacientes ambulatorios de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital General Enrique Garcés en el período Noviembre - Diciembre de 2013.

2.- Autores: BURBANO CARLA, SILVA JULIO, Dr. CEVALLOS NELSON.

3.- Palabras clave: VIH/SIDA, Demencia, Trastornos neurocognitivos, Escala Internacional de Demencia.

4.- Introducción: La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) puede causar alteraciones neurológicas que incluyen: disminución de la memoria, lentitud mental y alteraciones de la marcha. Estas son clasificadas en tres grandes grupos: trastorno neurocognitivo asintomático (ANI); desorden motor y neurocognitivo menor (MND); y demencia asociada a VIH (HAD). Todas ellas agrupadas bajo el nombre de desórdenes neurocognitivos asociados a VIH (HAND). La alteración en la demencia asociada a VIH se relaciona con una disminución de sinapsis neuronales y apoptosis. Los factores solubles secretados hacia el Sistema Nervioso Central (SNC); como citocinas, quimiocinas, aminoácidos excitatorios, óxido nítrico, ácido araquidónico y proteínas virales, causan daño directo o indirecto en las células neuronales.^{(1) (2) (3)}

5.- Materiales y métodos: El presente es un estudio descriptivo, transversal. El procedimiento metodológico adoptado permitió valorar la prevalencia de demencia en pacientes con VIH/SIDA. Se definió como universo el total de pacientes que son atendidos en la Unidad

Integral de PPV del Hospital General Enrique Garcés, es decir 900 pacientes, y se tomó una prevalencia del 6% de demencia asociada a VIH. Este valor se obtiene al considerar que, de acuerdo a estudios previos, el 30% de los pacientes con VIH tiene trastornos neurocognitivos y de estos, el 20% tiene demencia. El tamaño muestral fue de 86 pacientes, a quienes se realizó una entrevista con preguntas sobre edad, género y uso de drogas. De la historia clínica se recogieron los datos sobre TARMA, niveles de CD4+ y carga viral; mismos que fueron anotados en un formulario realizado por los autores de la investigación. Posteriormente se aplicó la Escala Internacional de Demencia (IHDS) para pacientes con VIH. El análisis estadístico se realizó en EPI INFO y se usó OR, CHI^2 y ANOVA.

6.- Resultados: La población de este estudio tiene un promedio de 35 años ($\text{DE}=\pm 10.4$), siendo el 90% de los pacientes menores de 50 años. Los pacientes mayores de 50 años presentaron mayor prevalencia de demencia que los pacientes menores, siendo OR de 4.2, pero el IC= 0,9-19.2, por lo que no es factor de riesgo concluyente. El Chi cuadrado da una p fue de 0.10 por lo que esta diferencia no es estadísticamente significativa.

En nuestra muestra el 68% fueron hombres y 32% mujeres, teniendo los hombres 1.4 veces más riesgo de presentar demencia. La $p=0.62$ no da un valor estadísticamente significativo que permita asociar al sexo con mayor prevalencia de demencia, ni es concluyente como factor de riesgo.

La prevalencia de demencia en nuestro estudio fue 31.40%, siendo más alta que en otros estudios. La IHDS valora 3 dominios cognitivos, en este estudio el promedio del valor de la memoria retentiva fue 3.5 ($\text{DE}=\pm 0.5$); el promedio de la velocidad psicomotora fue 3.2 ($\text{DE}=\pm 1.1$) y el promedio de la velocidad motora fue 3.8 ($\text{DE}=\pm 0.44$). Al valorar el porcentaje de

afectación de cada dominio, la velocidad psicomotora fue la más afectada. Además, fue un factor predictor importante, ya que la presencia de demencia es 15.5 veces más probable cuando está afectado este dominio.

En este estudio los pacientes que no tuvieron historia de consumo de drogas presentaron un menor porcentaje de demencia (32.76%), con OR= 0.82 (IC= 0.30-2.20), y $p=0.88$; por lo que no se puede concluir que represente un factor de protección.

En cuanto al tipo de consumo, los pacientes que tuvieron abuso de drogas presentaron mayor porcentaje de demencia, seguidos del grupo que tenía dependencia a drogas; lo que concuerda con la hipótesis de que el tipo de consumo afecta al desarrollo de demencia, sin poder demostrar significancia estadística.

Variables como el tiempo de consumo (mayor de 2 años), cantidad y tipo de drogas consumidas (más de tres o cocaína) presentaron una posible asociación con un mayor porcentaje de demencia, sin ser estadísticamente significativas.

El 25% de los pacientes de este estudio presentaron criterio de SIDA según es estadiaje del CDC en el momento del diagnóstico. Además, el 66% de los pacientes presentaba carga viral indetectable y 51% se encontraron en estadio A2.

Se vio mayor prevalencia de HAD en pacientes con contajes de CD4 menores a 500 cel./mm³, sin ser un valor estadísticamente significativo.

La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico en nuestra población fue de 3.1 años ($P_{25}=1.2$ años; $P_{75}= 6.1$ años) siendo el valor máximo 20 años. Y la mediana de uso de TARMA fue 1.8 años ($P_{25}=4$ meses, $P_{75}=4.15$ años).

De los 86 pacientes estudiados 87,21% se encontraban recibiendo terapia antirretroviral, de estos (74.67%) tuvieron carga viral indetectable, por lo que se puede decir que el TARMA ha sido efectivo en la mayoría de la población. Sin embargo, 20% de los pacientes que recibían TARMA tenían carga viral detectable, siendo el promedio de carga viral 22930 copias ($\log_{10} = 4.36$), lo que es alto. En el estudio no se encontró asociación entre uso de TARMA y demencia.

8.- Conclusiones:

- La prevalencia de demencia en nuestro estudio fue de 31.40%, más alta que la encontrada en otros estudios.
- El estudio mostró posible asociación entre edad, sexo biológico y desarrollo de Demencia asociada a VIH, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- Nuestro estudio no demostró asociación entre desarrollo de demencia asociada a VIH y el consumo de drogas, la carga viral, el uso de TARMA o la adherencia al tratamiento.
- El tipo de consumo de drogas mostró asociación, siendo más prevalente cuando hay abuso y dependencia a drogas; cuando se consume más de dos años, si se consume cocaína o más de dos drogas. Sin embargo; estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

- Tuvieron más demencia los pacientes que presentaron criterio de SIDA para ser clasificados en estadio SIDA al momento del diagnóstico, y los que tuvieron valores menores de CD4.
- Los pacientes que usaban TDF+FTC+EFV, que es el esquema preferencial según el MSP, tuvieron un menor prevalencia de demencia.

ABSTRACT

1.- Title: Prevalence of dementia and its relationship with clinical aspects of HIV among outpatients attending the Comprehensive Healthcare Unit for People Living with HIV (PVV) of the General Hospital Enrique Garcés in the period November- December 2013.

2.- Authors: BURBANO CARLA, SILVA JULIO, Dr. CEVALLOS NELSON.

3. - Keywords: HIV/AIDS, Dementia, Neurocognitive Impairment, International Dementia Scale (IHDS).

4.-Introduction: Infection with human immunodeficiency virus (HIV) can cause neurological disorders that include impaired memory, mental slowness and gait disturbances. These are classified into three groups: asymptomatic neurocognitive disorder (AND); minor cognitive motor disorder (MCMD); and HIV-associated dementia (HAD). They are all grouped under the name of neurocognitive disorders associated with HIV (HAND). Alteration in HIV-associated dementia is due to decreased neuronal synapses and apoptosis. Furthermore, many soluble factors such as cytokines, chemokines, excitatory amino acids, nitric oxide, arachidonic acid and viral proteins are secreted into the Central Nervous System (CNS) and cause direct or indirect neuronal cell damage.

(1) (2) (3)

5.-Materials and methods: This cross-sectional study assessed the prevalence of dementia in patients with HIV. A total of 86 patients were studied. After giving their informed consent, all participants were asked to complete a questionnaire on information regarding their age, gender and former drug use. Researchers collected additional data on CD4, viral load, scheme of HAART, clinical staging and time since the diagnosis of HIV from medical records; afterwards

the International Dementia Scale (IHDS) was applied to all patients. Statistical analysis was performed on EPI INFO. Odds Ratio, Chi² and ANOVA were used.

6.-Results:the patients in this study had an average age of 35 years (SD± 10.4), 90% of patients were younger than 50 years. Patients older than 50 years had a higher prevalence of dementia than younger patients (OR= 4.2, p=0.10) [CI = 0.9-19.2]; thus, age was not conclusive as risk factor and the difference is not statistically significant.

In our sample, 68% were male and 32 % female; men tended to develop more dementia (OR=1.4, p = 0.62), this difference was not statistically significant.

The prevalence of dementia in our study was 31.40%, higher than the one found in other studies. The three cognitive domains of IHDS were assessed; the average value of the retentive memory was 3.5 (SD ± 0.5); average of psychomotor speed was 3.2 (SD ± 1.1) and the average of motor speed was 3.8 (SD ± 0.44). The degree in psychomotor speed domain was an important predicting factor.

In this study, patients who had no history of drug use had less dementia (32.76 %) than the ones who didn't consume drugs: OR was 0.82, [CI = 0.30-2.20] and p = 0.88 therefore it is not statistically significant.

Regarding the type of intake, the patients who had drug abuse had a higher percentage of dementia, followed by the group with drug dependence; which is consistent with the hypothesis that the type of consumption affects the development of dementia, but the data showed no statistical significance.

Variables like time of intake (over 2 years), amount and type of drugs used (more than three or cocaine) showed association with a higher percentage of dementia, although they weren't statistically significant.

25% of the patients in this study had AIDS using the CDC's criteria for staging at the time of diagnosis. In addition, 66% of patients had undetectable viral load and 51% were in stage A2. Higher prevalence of HAD was seen with CD4 counts less than 500 cells/mm³, although this wasn't a statistically significant value.

The median time since diagnosis in our population was 3.1 years (1.2 years = P25, P75 = 6.1 years) being the maximum 20 years. The median of time using HAART was 1.8 years (P25 = 4 months P75 = 4.15 years).

In addition, 87.21% of the 86 patients studied were receiving antiretroviral therapy; from those 74.67% had undetectable viral load. It could be concluded that HAART has been effective in the majority of the population. However, 20% of patients receiving HAART had detectable viral load, with an average of 22,930 viral copies (log₁₀ = 4.36).

8. - Conclusions:

- The prevalence of dementia in our study was 31.40%, higher than the ones found in other studies.
- The study showed possible association between age, gender and the development of HIV-associated dementia, although these differences were not statistically significant.
- Our study showed no association between the development of HIV-associated dementia and drug use, detectable viral load, use of HAART, and treatment adherence.

- The type of drug consumption showed association with dementia prevalence, being more when there is drug abuse and dependence; when the intake lasted for more than two years, when cocaine or more than one drug were used. However, these differences were not statistically significant.
- Patients with AIDS criteria at the time of diagnosis and those who had lower CD4 counts had more dementia.
- Patients using the TDF + FTC + EFV therapeutic scheme had a lower percentage of dementia.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN:

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) puede causar alteraciones neurocognitivas que incluyen: disminución de la memoria, lentitud mental y alteraciones de la marcha. La Academia Americana de Neurología definió tres niveles de alteraciones neurocognitivas asociadas a VIH: Trastorno neurocognitivo asintomático (ANI), Desorden motor y cognitivo menor (MCMD) y Demencia asociada a VIH (HAD).⁽¹⁾

La alteración en la demencia asociada a VIH se relaciona con la disminución de sinapsis neuronales y apoptosis. Los factores solubles secretados hacia el Sistema Nervioso Central (SNC); como citocinas, quimiocinas, aminoácidos excitatorios, óxido nítrico, ácido araquidónico y proteínas virales, causan daño directo o indirecto en las células neuronales.⁽²⁾⁽³⁾

El papel del VIH en el parénquima cerebral se debe a la acción de la proteína gp120, que actúa sobre los monocitos produciendo apoptosis al causar bloqueo CXCR4 y alteración sobre los canales de voltaje de potasio al producir caspasa 3. Esto, al inducir un estado proinflamatorio, crea predisposición ante enfermedades cardiovasculares y la presencia de trastornos cognitivos.⁽²⁾⁽⁴⁾

A nivel celular, los trastornos neurocognitivos(HAND) se caracterizan por astrocitosis reactiva, activación de células de la microglia, infiltración por células monocíticas circulantes,

inflamación perivascular, células gigantes multinucleadas, afectación dendrítica, muerte celular, tanto de astrocitos como de neuronas.

Existen datos contradictorios en cuanto a asociación de niveles de carga viral a nivel cerebral y la presencia de HAD; varios estudios sugieren que existe asociación, mientras otros argumentan que es el aumento en el número de células de la microglia y las exotoxinas que estas producen las que causan el daño neuronal selectivo a nivel cerebral.⁽⁴⁾

El diagnóstico de las alteraciones cognitivas en los pacientes con VIH constituye un reto para el clínico, en general los síntomas se relacionan con los recuentos de CD4+ y el tiempo de inmunodepresión.⁽⁴⁾

Según la OMS, se estima que entre un 2% y 8% de la población general de 60 o más años sufre demencia, lo que corresponde a 35,6 millones de personas.⁽⁵⁾

Esto, comparado con la prevalencia de demencia en pacientes infectados de VIH, donde las manifestaciones neurológicas se encuentran en un 30% de los pacientes asintomáticos infectados por el VIH y en el 50% de los pacientes que adquieren el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA); nos indica que hay una mayor afectación en esta población. Los trastornos neurocognitivos se distribuyen de la siguiente manera en estos pacientes: 50% de trastorno neurocognitivo asintomático (ANI), 30% de trastorno motor y cognitivo menor (MCMD) y 20% de demencia asociada a VIH (HAD).⁽⁶⁾

La alta prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con VIH está relacionada con una gran variedad de factores, incluyendo: efecto directo del virus, condiciones psiquiátricas preexistentes, trastornos afectivos, y relación con adicciones. Sin embargo,

estudios recientes han demostrado que el diagnóstico temprano y el inicio de terapia antiretroviral de máxima actividad (TARMA) mejoran la calidad de vida de estos pacientes.⁽⁷⁾

A pesar de las altas cifras de incidencia de HAD, no todos los pacientes infectados por VIH muestran afectación neurocognitiva. Se han identificado varios factores de riesgo que predisponen al desarrollo de HAD, los cuales son edad avanzada (mayores de 55 años), género femenino, infección avanzada por VIH (cuenta de células < 100 cells/mL), carga viral plasmática elevada, carga viral en el SNC elevada, tipo de TARMA que recibe el paciente, comorbilidades (especialmente Hepatitis C) e historia de abuso de drogas.⁽⁷⁾

La escala usada en pacientes con VIH es la Escala Internacional de Demencia (IHDS). En este estudio se usará esta escala (IHDS) validada para población ecuatoriana; para la cual un meta-análisis demostró que la Escala Internacional de Demencia en VIH (IHDS) tiene mejor sensibilidad que la Escala de Demencia en VIH (HDS) que tiene una pobre sensibilidad.⁽⁸⁾

La Escala Internacional de Demencia para VIH (IHDS), solo se usa para tamizaje de demencia asociada a VIH (HAD); no se considerarán los casos con trastorno neurocognitivo asintomático (ANI), ni desorden motor y cognitivo menor (MCMD).

1.2. JUSTIFICACIÓN

En general, la demencia causada por VIH, genera consecuencias emocionales en el paciente y la familia; produciendo depresión. El paciente con VIH necesita apoyo psicosocial, que juega un papel importante en la adherencia al tratamiento; además el mantenimiento de los antirretrovirales incluso puede devolver capacidades cognitivas. El incremento de personas con demencia producida por VIH ha generado varios problemas sociales y económicos. En los

países desarrollados, la demencia es la patología con más costos financieros para la sociedad, causados por la falta de trabajo de los pacientes y el alto costo para sus cuidadores.⁽⁹⁾

Además el CDC afirma que el uso TARMA ha disminuido la prevalencia de demencia producida por VIH; por lo que se deben estudiar estos factores en la realidad de nuestro país.⁽¹⁰⁾

La presencia de afectación neurocognitiva al inicio de uso del TARMA es un predictor fuerte para continuo deterioro neurocognitivo a pesar de que se logre supresión viral tanto a nivel plasmático como en LCR (Líquido Cefalorraquídeo), por lo que debe ser motivo de estudio en el paciente con diagnóstico de VIH.⁽¹¹⁾

Las persistentes cifras de alta prevalencia de las formas moderadas de HAD en la era post TARMA sugieren un cambio en la distribución de los subtipos de HAD. En pacientes que presentan incluso las formas moderadas de HAD, su calidad de vida se ve tremendamente afectada; son individuos los cuales pueden presentar dificultades importantes para ejecutar actividades de la vida diaria, y más importante aún, baja adherencia al tratamiento antirretroviral. Esto genera un círculo vicioso que acelera el proceso de degeneración neurocognitiva, de ahí la gran importancia de identificar precozmente a estos individuos y realizar intervenciones tanto a nivel biológico como psicosocial.⁽¹¹⁾

Debido a la escasa información que existe en nuestro país sobre este tema, y que no se realiza tamizaje para demencia, se decide realizar esta investigación. Se pretende que este estudio sirva de base para futuros algoritmos diagnósticos y manejo de Demencia Asociada a VIH (HAD), ya que existen instrumentos validados y adaptados que son fáciles de aplicar y sirven para el screening de HAD.⁽¹¹⁾

CAPÍTULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

2.1.1. HISTORIA

Los primeros casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA) se reportan en 1981, con la descripción de casos inusuales de Neumonía por *Pneumocystiscarinii* y Sarcoma de Kaposi en pacientes homosexuales masculinos. ⁽¹²⁾

La identificación de un retrovirus citopático se da en 1983, y en 1985 se empiezan a desarrollar técnicas para el diagnóstico, siendo en 1986 cuando se crea un anticuerpo que reconoce el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), acuñando el nombre que se utiliza hasta la actualidad. ⁽¹²⁾

Posteriormente, el tratamiento fue dramáticamente modificado por la introducción de drogas antirretrovirales en el año 1987, que se revolucionó nuevamente con el tratamiento combinado en 1996. ⁽¹²⁾

El Estudio EuroSIDA, comparó la terapia sola con la terapia combinada, en los períodos entre 1998 y 2002, encontrando menor mortalidad y progresión hacia SIDA en los pacientes que recibieron terapia combinada. ⁽¹³⁾

2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Desde los primeros casos reportados de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1981, la infección por VIH ha crecido a niveles de pandemia.⁽¹⁴⁾

La pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha distribuido por cada país del mundo y ha infectado aproximadamente 50 millones de personas, incluyendo a 20 millones de personas que han muerto. Llegando así a ser un problema de salud pública a nivel mundial.⁽¹⁵⁾

El VIH continúa afectando de manera desproporcionada a ciertas regiones geográficas, sobre todo al Caribe y la región Sub Saharaana de África.⁽¹⁶⁾

El 10% de la población mundial vive en África, pero es el hogar de aproximadamente el 64% de la población que vive con VIH.⁽¹⁴⁾ La transmisión se produce principalmente por contacto heterosexual, y la subpoblación más afectada son las mujeres. El Sur de África es el epicentro de la epidemia de Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA) con una prevalencia de VIH mayor al 10%; Sudáfrica con una prevalencia de 18.8% y 5.5 millones de personas viviendo con VIH es el país con mayor número de infectados, junto con India.⁽¹⁵⁾

Los casos de VIH en Asia se atribuyen principalmente a conductas de alto riesgo tales como: relaciones sexuales sin protección con trabajadoras sexuales y uso de drogas intravenosas. De los 8.3 millones de personas infectadas con VIH en Asia, 5.7 millones viven en India. Al menos el 80% de los casos son adquiridos por vía heterosexual. Hasta el año 2006 la prevalencia de mujeres embarazadas con VIH disminuyó en países como China, Tailandia y Cambodia. En

cuanto al tratamiento, solo el 16 % de pacientes que requieren Terapia Antirretroviral (TARMA) la recibe. ⁽¹⁵⁾

Brasil, el segundo país más poblado en América, tiene una prevalencia de 0.5% y hospeda 30% de la población que vive con VIH en toda América Central y del Sur; los factores de riesgo que más se presentan son actividad sexual antes de los 15 años y más de 10 parejas sexuales. En Haití la prevalencia ha disminuido en las regiones urbanas. Aproximadamente el 68% de personas que necesitan TARMA la reciben. En Estados Unidos, los afroamericanos e hispanos juntos representan el 69% de los casos reportados de VIH, el 55% de las personas que necesitan TARMA la reciben. ⁽¹⁵⁾

En el Ecuador, según menciona el Informe UNGASS 2010, desde el año 1984 en que se notificó el primer caso de infección por VIH hasta diciembre de 2009, se habían registrado 21.810 personas con VIH y/o SIDA, de las cuales se han reportado 4.970 personas fallecidas a causa de enfermedades asociadas con SIDA. ⁽¹⁷⁾

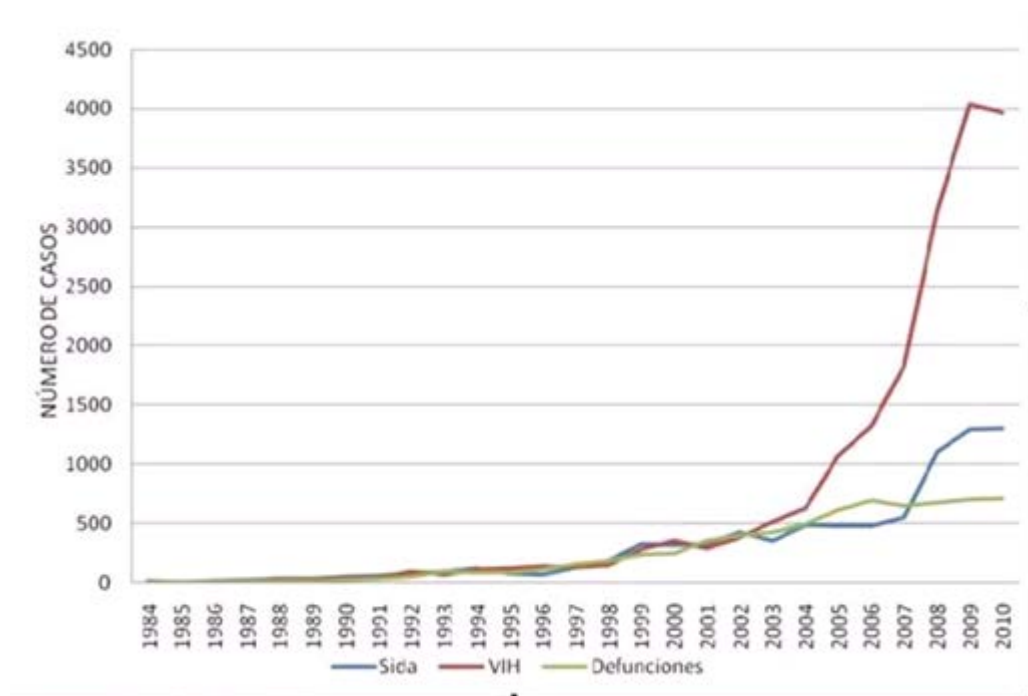
El Ministerio de Salud Pública del Ecuador indica que la epidemia de VIH/SIDA está concentrada en poblaciones más expuestas al virus por sus prácticas sexuales de riesgo, tales como los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, personas Trans y trabajadores del sexo, conforme a estudios de prevalencia y de comportamiento realizados en los años 2011 y 2012. ⁽¹⁸⁾

El MSP estima que a finales del 2009 existían en el país más de 37.000 personas que vivían con VIH, de las cuales el 42% desconocía su estado serológico.

La tendencia al aumento de casos de VIH y SIDA, que se venía observando desde principios de la década en el país, presentó un marcado incremento en los años 2008 y 2009. ⁽¹⁷⁾

(Ver Gráfico 1)

Gráfico 1.- Tendencias de los casos nuevos de VIH/SIDA/Defunciones en Ecuador entre 1984-2009



Fuente: Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), Programa Nacional de Control y Prevención de VIH/SIDA-ITS (2010). "Informe Nacional sobre los Progresos realizados en la Aplicación del UNGASS Ecuador 2010". Página 11

Los últimos datos del Ministerio de Salud Pública del Ecuador en 2013, indican una tasa de 23.15 personas con VIH/SIDA por 100000 habitantes. En el 2012 las provincias más afectadas fueron Guayas, Pichincha y Esmeraldas. Además se registra un incremento en todas las provincias de la Costa en el período 2009 a 2012. ⁽¹⁸⁾(Ver tabla 1.)

Tabla 1.- Número de Casos notificados de VIH y SIDA en 2009 por región.

Región	Casos Sida		Casos VIH	
	N	%	N	%
	2008			
Costa	948	73.2%	3424	84.7%
Sierra	338	26.1%	547	13.5%
Oriente	9	0.7%	54	1.3%
Insular	0	0.0%	5	0.1%
	2009			
Costa	936	84.9%	2663	84.6%
Sierra	156	14.2%	347	11.0%
Oriente	10	0.9%	44	1.4%
Insular	0	0.0%	4	0.1%
SD			91	2.9%

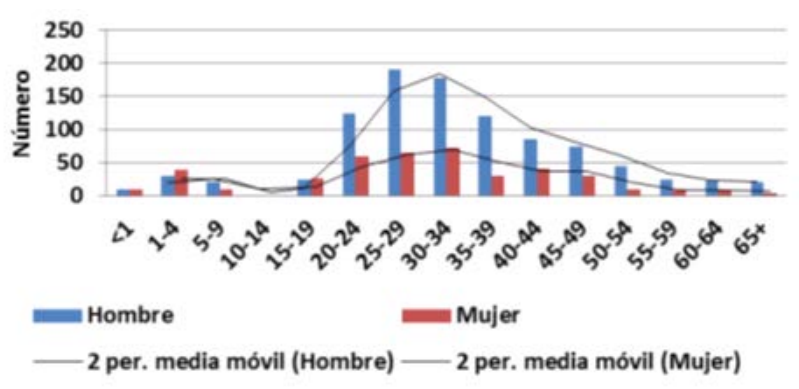
Fuente: PNS. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Estadísticas de la ENS-MSP sobre VIH/sida del período 1984-2011, disponible en: (<http://www.coalicionecuatoriana.org/cepvvs.php>) ingreso: 10 Febrero 2014

El grupo de personas entre 20 y 44 años de edad continua siendo el segmento poblacional más afectado, representando el 72.5% de casos de VIH y el 78.3% de casos de SIDA en el 2009.

Entre la población menor de 15 años, el grupo de 1 a 4 años presenta el mayor número de infecciones, con el 70.6% de casos de VIH y el 52% de los casos de SIDA. ⁽¹⁸⁾

En el 2012 se ve un incremento de casos de VIH/SIDA en el grupo etario entre 15 a 49 años, en comparación con el 2011. ⁽¹⁸⁾ (Ver gráfico 2)

Gráfico 2.- Casos notificados de SIDA por sexo y grupo etario en Ecuador año 2010



Fuente: PNS. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Estadísticas de la ENS-MSP sobre VIH/sida del período 1984-2011, disponible en: (<http://www.coalicionecuatoriana.org/cepvvs.php?c=1289>) ingreso: 10 Febrero 2014

2.1.3. AGENTE CAUSAL

El Síndrome de Inmunodeficiencia Humana es causado por dos virus, el VIH-1 y VIH-2 que difieren en un 30% en la estructura de la envoltura celular. Estos virus están envueltos en ácido ribonucleico (ARN) y pertenecen a la familia Retroviridae y la subfamilia de Lentiviridae. ⁽¹⁹⁾

El VIH-1 se lo ha dividido en tres grupos principales: M (mayor), O (atípico) y N (nuevo). Los subtipos pertenecientes al grupo M son: A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, O, con una diversidad genética entre ellos del 20 – 30 %. ⁽²⁰⁾

El subtipo B se presenta con mayor frecuencia en los países industrializados, especialmente Estados Unidos. Aparece en el 98% de los casos. El subtipo C es el más común a nivel mundial, 50 % de individuos infectados lo está por este subtipo. Sin embargo, su mayor frecuencia de presentación se localiza en África y el Sur de Asia. El subtipo D se presenta en el Este y Centro de África. ⁽²⁰⁾

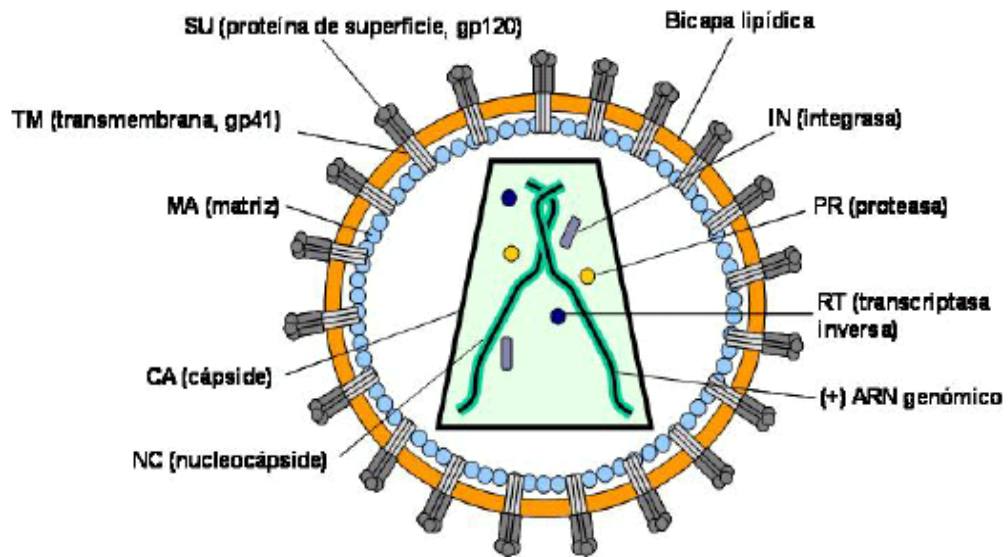
VIH-1 y VIH-2 son retrovirus con genes estructurales y accesorios. El VIH-2 tiene baja transmisión, menos patogenicidad, baja activación inmune y cantidades menores de virus en fluidos corporales, como se ve en las infecciones asintomáticas de los monos africanos. Todo esto es debido a la presencia de antígeno de subtipo A en la envoltura. El VIH-1, en cambio, contiene antígeno de subtipo M que se replica 100 veces mejor que los subtipos O y A. ⁽²⁰⁾

Las células dianas del VIH son los linfocitos T CD4+. Los virus que se unen a los CD4+, mediante el correceptor CCR5 se denominan virus R5; y los que se unen mediante el correceptor CXCR4 son conocidos como virus X4. Existen otros tipos de correceptores como el CCR3 y CCR2b, pero comúnmente no están relacionados con la infección. ⁽²¹⁾

2.1.3.1. Estructura del VIH:

El VIH está compuesto por cápside, matriz y nucleocápside; esta es una envoltura formada por una doble capa lipídica que contiene las proteínas virales gp120 y gp41. La matriz formada por proteína p17; y la nucleocápside central o core contiene a la proteína p24, que envuelve dos cadenas de ARN y a las enzimas necesarias para la integración en el genoma del huésped (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa). ⁽¹⁹⁾ *(Ver gráfico 3)*

Gráfico 3.- Estructura del VIH-1



Fuente: Campus Esther. [Online]. 2014 [citado 2014 Febrero 19. Disponible en: (www.campus Esther.com)

El virus está formado por 3 genes esenciales: gag, env y pol; los dos primeros codifican proteínas estructurales y el último codifica proteínas para el ciclo replicativo del virus. Contiene además 6 genes accesorios: Tat, Rev, Nef, Vif, Vpr, Vpu, que codifican proteínas reguladoras. ⁽¹⁹⁾

(Ver gráfico 4)

3.- Integración: Se produce la integración en el genoma de la célula hospedera mediante las enzimas endonucleasa, ligasa e integrasa, creando así un provirus.

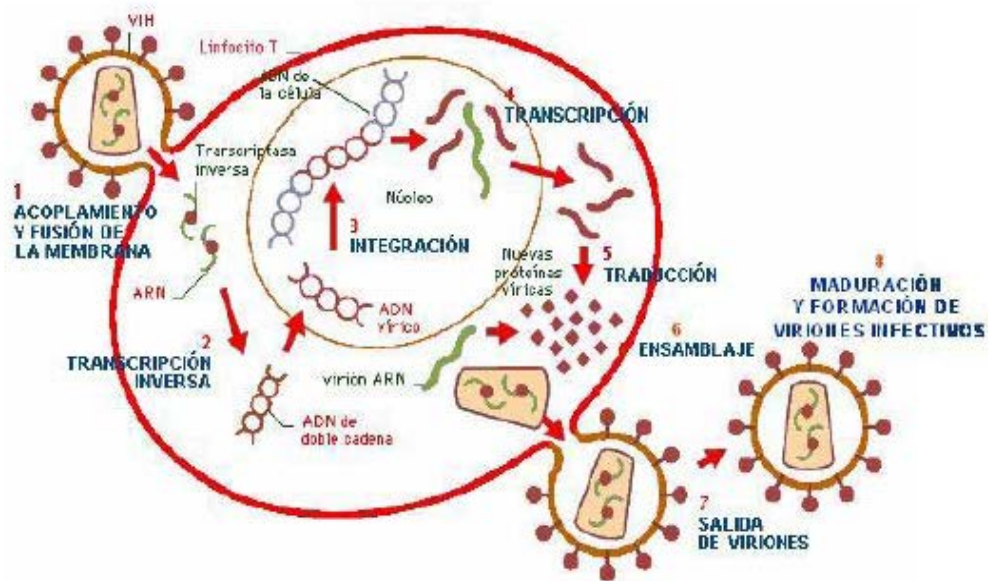
4.- Transcripción: se realiza la transcripción del provirus, produciendo ARN viral y ARNm viral, posteriormente se da la traducción de los ARNm a proteínas virales en el citoplasma.

5.- Ensamblaje: Algunos transcritos procesados de manera múltiple son transportados precozmente al citoplasma, donde estos ARN mensajeros codificarán las proteínas Nef, Tat y Rev. Sin embargo otros transcritos, procesados de manera simple o no procesados se mantienen en el núcleo. Estos transcritos virales codifican las proteínas estructurales, enzimáticas y accesorias y se convierten en los ARNs genómicos virales indispensables para el ensamblaje de los viriones infecciosos. Ambos factores virales y celulares intervienen en la regulación de la expresión genética del VIH. La unión de Rev a su lugar de unión específico en el ARN viral denominado elemento de respuesta de Rev (RRE), favorece la exportación de ARNs virales que contienen intrones (secuencias parcialmente o no procesadas) desde el núcleo hacia el citoplasma. La proteína Tat se une a una estructura en el extremo 5' de los ARN virales, llamado elemento de respuesta de transactivación (TAR). La fusión de Tat a TAR activa la transcripción de la secuencia repetida terminal (LTR) del VIH en al menos 1000 veces, promoviendo la fase de elongación de la transcripción del VIH-1 para que puedan ser producidos los transcritos completos. En conclusión, las proteínas Tat y Rev, actúan directamente sobre estructuras del ARN viral, jugando un rol importante en el ensamblaje viral.

6.- Gemación: Salida del virión de la célula por gemación, e incorporación de lípidos de la membrana de la célula infectada y de las glicoproteínas virales de envoltura gp41 y gp120.

7.- Maduración: maduración del virión fuera de la célula huésped por medio de la acción de la proteasa viral, que corta las poliproteínas precursoras en proteínas maduras, formando el virión infectivo. ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

Gráfico 5: Replicación del VIH-1



(modificado del Manual del Sida 2007)

Fuente: infoSIDA. [Online]. 2014 [citado 2014 Febrero 19]. Disponible en:

(www.aidsinfo.nih.gov)

2.1.3.3. Inmunopatogenia

La acción principal del VIH-1 es la destrucción de los linfocitos CD4, en la que influyen varios factores como: efectos directos del VIH y sus proteínas en los CD4 y sus células progenitoras, alteración de la permeabilidad de la membrana celular y fragilidad en los CD4, activación de la vía de apoptosis, destrucción de la médula ósea (células madres y estromales), citotoxicidad

por citoquinas, destrucción de tejido linfoideo, activación de citotoxicidad celular (CD8, CD4 y Natural Killers-NK) y anticuerpos anti CD4. La destrucción de los linfocitos CD4 causa inmunodeficiencia; este deterioro de la inmunidad depende de factores del huésped y del virus.⁽²²⁾

Probablemente el mecanismo más importante es la activación inmune crónica, debido a la producción de citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α que puede conducir a una mayor producción de VIH y pérdida de CD4 y CD8 por apoptosis. En este aspecto, la citoquina pro-inflamatoria IL-17 afecta especialmente a los CD4, que son las células que ayudan a combatir infecciones bacterianas y fúngicas sobretodo en el tracto gastrointestinal a través del MALT (tejido linfoide asociado a mucosas).⁽²²⁾

Linfocitos B: Aunque los CD4 son las células diana, todas las poblaciones linfocitarias se ven afectadas, los mecanismos más importantes de los linfocitos B son:

- Hiperactivación de las células B: en los pacientes con VIH se observa hiperglobulinemia, aumento de anticuerpos en sangre, expansión de las células B a tejidos linfoides, aumento en la expresión de marcadores celulares para activación, proliferación y diferenciación en linfocitos B circulantes. Esto incluye aumento del tamaño de los linfocitos B infectados, pérdida de expresión de CD20 y CD21, y aumento de la expresión de CD38 y CD27.⁽²³⁾
- Cambio en las subpoblaciones de linfocitos B: el porcentaje de poblaciones inmaduras en sangre periférica aumenta en relación con individuos sin VIH-1; en los cuales la proporción de linfocitos inmaduros en sangre periférica normalmente es del 1%, mientras que en pacientes con VIH puede llegar a ser entre 10 y 30%. Otra población

afectada son los linfocitos B activados, que en individuos sanos es del 5%, y en individuos con VIH llega a 25%.⁽²³⁾

- Linfopenia de los linfocitos B de memoria: esto supone pérdida de la memoria serológica, debido a activación de los sistemas de apoptosis a los niveles bajos de anticuerpos presentes en pacientes con VIH.⁽²³⁾

Linfocitos NK: estas células juegan un papel importante en las infecciones virales, mediante la destrucción celular directa o indirecta, mediado por la célula o por anticuerpos. Los NK no requieren sensibilización previa para actuar debido a que poseen varios receptores para reconocer proteínas virales mediante el Complejo Principal de Histocompatibilidad tipo I (MCHI).⁽²³⁾

El VIH-1 crea mecanismos de escape, produciendo citotoxicidad de células NK, disminución de los receptores MCH-I, alteración de las citocinas activadoras de NK y estabilización en la expresión de HLA-A y HLA-G.⁽²³⁾

2.1.4. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH

2.1.4.1. Transmisión del VIH

La transmisión del VIH se da de forma horizontal (contacto sexual y parenteral) y vertical (perinatal); esta depende directamente de la cantidad de carga viral, del tipo de virus y de las defensas propias del huésped.⁽²⁴⁾

Aproximadamente el 80 % de las transmisiones del VIH en el mundo son por contacto sexual, ya sea heterosexual u homosexual.⁽²⁵⁾ Siendo este último el más riesgoso. También intervienen

otros factores, como presencia de enfermedades de transmisión sexual (ETS), circuncisión, número de veces de contacto y uso de preservativo. ⁽²⁶⁾

La transmisión parenteral constituye la segunda causa más común de contagio, siendo 8 al 15 % de todos los casos; dentro de este tipo de transmisión encontramos transfusiones sanguíneas, exposición por uso de drogas intravenosas y exposición percutánea con cuerpos contaminados en personal de salud (0.03%). ⁽²⁵⁾

El riesgo de transmisión vertical se da en los tres períodos: embarazo, parto y lactancia; se da en el 35 a 49% de los casos sin intervención, pero con el uso de TARMA el riesgo de transmisión vertical es tan bajo como del 1% al 2%. ⁽²⁷⁾

2.1.4.2. Fases de la Enfermedad

La infección por VIH cursa de forma lenta, llegando a provocar inmunodepresión. En esta evolución de la enfermedad pueden diferenciarse tres fases:

- Infección aguda o primoinfección
- Infección crónica o período asintomático
- Fase de SIDA o sintomática

Infección aguda o primoinfección: Tras la infección, la fase inicial puede ser asintomática; pero en el 70% de los casos la infección es sintomática, parecida a la mononucleosis infecciosa. Está caracterizada por fiebre, mialgias, diaforesis, anorexia, náusea, diarrea, odinofagia, eritema faríngeo, adenopatías cervicales, occipitales, axilares y un exantema máculopapular.

La clínica de este síndrome, que se presenta en un período de 1 a 6 semanas luego de la exposición viral, es muy variada. En esta fase hay elevación de la carga viral y disminución brusca de los CD4. ⁽²⁸⁾

La severidad de la sintomatología, el nivel de viremia, el aclaramiento viral y el nivel de ADN proviral durante la infección aguda son factores pronósticos. ⁽²⁸⁾

El período ventana está dado por ausencia en la detección de anticuerpos séricos frente al VIH-1; no obstante, con las pruebas de cuarta generación este período se ve disminuido a 8 semanas. ⁽²⁸⁾

Infección crónica o período asintomático: Inicialmente, y hasta que se genera una respuesta inmune específica, se produce elevación de la viremia en plasma; esta situación coincide con una depleción de linfocitos CD4+. En la fase crónica, tras desarrollarse una respuesta inmune humoral y celular específica, la carga viral desciende. Este descenso de la carga viral determina lo que se ha denominado “set point” o carga viral estable, que corresponde al equilibrio que se establece entre el virus y el huésped. ⁽²⁹⁾

En esta etapa, la cantidad de virus en sangre y tejidos linfoides disminuye, igual que su replicación. Los CD4 se mantienen en 350×10^6 células/L durante aproximadamente 10 años. ⁽²⁹⁾

Los pacientes en fase crónica pueden presentar linfadenopatía generalizada persistente por al menos 3 meses, en dos sitios extra inguinales y sin ninguna otra causa confirmada. ⁽²⁹⁾

Fase de SIDA o sintomática: la progresión de la infección por VIH es el resultado de la disminución de la competencia inmunológica que ocurre por aumento de la replicación viral en sitios donde estaba latente. Los linfocitos CD4 disminuyen notablemente, incluso a $<200/\text{mm}^3$,

y las personas infectadas pueden sufrir problemas de pérdida de peso, piel, boca y trastornos hematológicos.⁽²⁹⁾

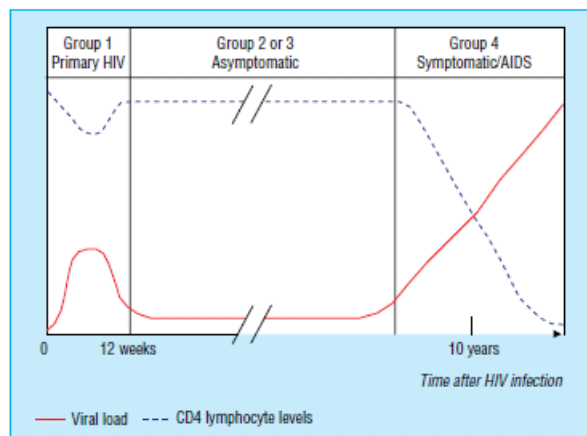
Cuando un paciente llega a fase de SIDA, clínicamente se producen infecciones oportunistas definitorias de SIDA, precedidas o no de síntomas constitucionales. En esta fase de la enfermedad es frecuente encontrar el Síndrome de Desgaste, cuyo diagnóstico se establece por la presencia de manifestaciones constitucionales severas como fiebre mayor a 38.3 °C, diarrea y pérdida de peso mayor al 10 % del peso de base, en un período de evolución mayor a un mes.⁽²⁹⁾

También se hacen evidentes tumores relacionados con la inmunodepresión, como por ejemplo el sarcoma de Kaposi (KS), que es una neoplasia causada por el VHS-8. Aunque el KS afecta a los órganos viscerales, el hallazgo característico es la presencia de placas o nódulos cutáneos de color rojo violáceo que se distribuyen en piernas, pies, mucosas, paladar duro, nariz, tronco y cuero cabelludo. Estas lesiones son difíciles de distinguir a simple vista de las lesiones producidas por la angiomatosis bacilaris, y es necesaria la realización de una biopsia de piel para un correcto diagnóstico.⁽²⁹⁾

Se estima que el riesgo de contraer la infección por Mycobacterium tuberculosis en sujetos seropositivos se incrementa en 25 veces en comparación con los seronegativos; y que el riesgo de morir aumenta al doble en los individuos coinfectados en comparación con los sujetos solamente con VIH. Esta coinfección es extremadamente frecuente y se presenta tanto con recuentos altos como bajos de linfocitos T CD4+; la diferencia radica en la severidad de la sintomatología.⁽²⁹⁾

El apareamiento de ciertas infecciones oportunistas está relacionado con el conteo de linfocitos T CD4+; así con valores inferiores a 200 células/mm³ se reportan frecuentes infecciones por *Pneumocystis jirovecii* y coccidioidomicosis, una cifra menor a 100 células/mm³, la infección por *Toxoplasma gondii* e histoplasmosis, y con un valor menor a 50 células/mm³, se evidencian infecciones por *Mycobacterium avium*, CMV y *Cryptococcus*.⁽²⁹⁾ (Ver gráfico 6)

Gráfico 6: Asociación de los eventos virológicos, inmunológicos y clínicos con el tiempo de infección por VIH.



Association between virological, immunological, and clinical events and time course of HIV infection

Fuente: Mindel A, Tenant M. Natural history and management of early HIV infection. BMJ. 26 MAY 2001. VOLUME 322

2.1.4.3. Estadiaje

La clasificación clínica del paciente al momento del diagnóstico solo progresa no retrocede. La usada actualmente fue propuesta por el CDC en 1993 y se obtiene al combinar la categoría clínica de la persona (de acuerdo a los síntomas y enfermedades clasificados como A, B y C), con la categoría inmunológica (recuento absoluto de Linfocitos CD4).⁽³⁰⁾

Las categorías clínicas A, B y C se exponen en las tablas 2, 3, 4:

Tabla 2: Categoría clínica A

Infección asintomática

Infección aguda

Linfadenopatía generalizada persistente

Fuente: CDC. Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance; Case Definition for AIDS among Adolescents and Adults (1993).

Tabla 3: Categoría clínica B: Infección crónica sintomática, sin condiciones definitorias de SIDA.

Angiomatosis bacilar

Candidiasis orofaríngea

Candidiasis vulvovaginal; persistente, frecuente, o con mala respuesta al tratamiento

Displasia cervical (moderada o severa)/ carcinoma cervical in situ

Síntomas constitucionales, como fiebre (38.5°C) o diarrea de >1 mes de duración

Leucoplasia vellosa oral

Herpes zóster > 1 episodio distinto o > de un dermatoma

Púrpura trombocitopénica idiopática

Listeriosis

Enfermedad pélvica inflamatoria, particularmente si es complicada por abscesos tuboováricos

Neuropatía periférica

Fuente: CDC. Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance; Case Definition for AIDS among Adolescents and Adults (1993)

Tabla 4: Categoría C: Enfermedades definitorias de SIDA.

Candidiasis bronquial, traqueal, o pulmonar

Candidiasis esofágica

Cáncer cervical invasivo

Coccidioidomicosis diseminado o extrapulmonar

Criptococcosis extrapulmonar

Criptosporidiasis crónica intestinal (>1 mes de duración)

Infección por citomegalovirus (otro órgano diferente al hígado, bazo, o ganglios linfáticos)

Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión)

Encefalopatía relacionada a HIV

Herpes simple: ulcera(s) crónica (>1 mes de duración); o bronquitis, neumonía, o esofagitis

Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar

Isosporidiasis crónica intestinal (>1 mes de duración)

Sarcoma de Kaposi

Linfoma de Burkitt

Linfoma primario cerebral

Complejo Mycobacterium avium o M. kansasii, diseminado o extrapulmonar

Mycobacterium tuberculosis, de cualquier sitio (pulmonar o extrapulmonar)

Mycobacterium, otras especies o especies no identificadas, diseminadas o extrapulmonar

Neumonía por Pneumocystis carinii

Neumonía recurrente

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Septicemia por Salmonella, recurrente

Toxoplasmosis cerebral

Síndrome de consumo (wasting syndrome) por VIH

Fuente: CDC. Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance; Case Definition for AIDS among Adolescents and Adults (1993).

El recuento absoluto de linfocitos CD4 es el otro criterio usado para la estadificación; en la *tabla 5* se expone la clasificación propuesta por el CDC, las categorías A3, B3, C1, C2 y C3 se consideran SIDA. ⁽³¹⁾

Tabla 5. Clasificación del CDC con respecto a la infección del VIH (1993).

Linfocitos T CD4+	A	B	C
> 500/ μ L	A1	B1	C1
200 – 499/ μ L	A2	B2	C2
< 200/ μ L	A3	B3	C3

Fuente: CDC. Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance; Case Definition for AIDS among Adolescents and Adults (1993).

2.1.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por VIH sólo se puede establecer por medio de métodos de laboratorio; estas técnicas se pueden clasificar en directas e indirectas. Los métodos indirectos reconocen los anticuerpos que se producen como respuesta inmune a la presencia de VIH-1 y los métodos directos permiten detectar el propio virus o algunos de sus componentes. ⁽²³⁾(Ver Tabla 6)

Tabla 6. Métodos de diagnóstico de la infección por VIH

MÉTODOS INDIRECTOS: Reconocen principalmente anticuerpos o respuesta inmune celular específica frente al VIH
- Detección de anticuerpos anti-VIH específicos
Pruebas de serológicas de cribado o <i>screening</i>: EIA y técnicas de detección rápida (aglutinación, <i>dot-blot</i> , inmunocromatografía capilar)
Pruebas de confirmación: WB, IFI, RIPA, LIA
- Investigación de la inmunidad celular anti-VIH específica
MÉTODOS DIRECTOS: detectan el virus o alguno de sus componentes (material genético/proteínas)
1. Detección molecular del material genético del virus (ARN viral o ADN proviral): PCR y carga viral
2. Cultivo del virus
3. Detección de antigenemia (antígeno p24 viral)

Fuente: Campus Esther. [Online]. 2014 [citado 2014 Febrero 19. Disponible en: (www.campusesther.com)

Los métodos más utilizados para screening y confirmación son: Enzimoimmunoanálisis (ELISA) y Western blot (WB).

2.1.5.1 Enzimoimmunoanálisis (ELISA)

La técnica más utilizada como prueba de screening es el enzimoimmunoanálisis (ELISA), que ha experimentado cambios en cuanto a los antígenos y a su principio técnico, lo que se presenta en la siguiente tabla:(*ver Tabla 7*)

Tabla 7. Tipos de ELISA

tipos	antígeno	principio de detección de anticuerpos	producto detectado
EIA 1ª generación	Lisado viral del VIH-1	EIA indirecto	IgG
EIA 2ª generación	PR/PS del VIH-1 y VIH-2	EIA indirecto competitivo	IgG
EIA/ELFA 3ª generación	PR/PS del VIH-1 y VIH-2 y del grupo O del VIH-1	EIA sándwich	IgG, IgM
EIA/ELFA 4ª generación	PR/PS del VIH-1 y VIH-2 y del grupo O del VIH-1 Anticuerpos anti-p24	Fluorimétrico	IgG, antígeno p24

*EIA: inmunoensayo (corresponde al ELISA), ELFA: *enzymelinked fluorescent assay*, PS: péptido sintético, PR: proteína recombinante.

Fuente: Campus Esther. [Online]. 2014 [citado 2014 Febrero 19]. Disponible en: (www.campus Esther.com)

La evolución de los antígenos incluidos en las pruebas de detección ha permitido mejorar la sensibilidad sin disminuir la especificidad de las pruebas. La mayoría de pruebas aprobadas por bancos de sangre tiene una sensibilidad del 99.5% y una especificidad del 99%. Las pruebas de ELISA de cuarta generación tienen la capacidad adicional de detectar el antígeno p24 del VIH-1 en la misma reacción, acortando el período ventana en una semana.⁽²³⁾

2.1.5.2 Western Blot (WB)

La técnica de inmunoelectrotransferencia es la más utilizada para confirmar resultados positivos del ELISA. Se basa en tiras de nitrocelulosa en las que se han transferido proteínas de virus y péptido sintético específico para la determinación de VIH-2. La técnica consiste en la incubación de estas con el suero del paciente durante 2-4 horas hasta 18 horas, posteriormente se revela la presencia de anticuerpos frente a las diferentes proteínas del virus; el resultado son bandas coloreadas. ⁽²³⁾

Según la OMS se necesitan 2 bandas de la envoltura (gp160, gp120, gp41) coloreadas para considerar que una prueba de Western Blot es positiva. ⁽²³⁾

2.1.6 TRATAMIENTO

Los fármacos antirretrovirales disponibles en la actualidad actúan a nivel del ciclo replicativo del VIH: inhiben la transcriptasa inversa, bloqueando la síntesis de la cadena ADN viral; inhiben la proteasa del VIH, evitando la formación de proteínas estructurales del VIH necesarias para la formación de partículas virales maduras; e inhiben la integrasa. El genoma del VIH está formado por aproximadamente 10.000 nucleótidos, por lo que la transcriptasa inversa (TI) debe completar 20.000 reacciones de incorporación de nucleótido para generar ADN a partir de una molécula de ARN. La inhibición de cualquiera de estos 20.000 pasos conduce a una infección abortiva, por esta razón, la transcripción inversa es una de las dianas terapéuticas más importante. ⁽³²⁾ Los principales medicamentos usados actualmente son:

- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos (ITIAN): Zidovudina (AZT), didanosina (ddl), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (ABC).
- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleótidos (ITIANt): Tenofovir (TDF).
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleósidos (ITINN): Efavirenz (EFV), Nevirapina.
- Inhibidores de la proteasa (IP): Indinavir (IDV), saquinavir (SQV), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV), amprenavir (APV), lopinavir/ritonavir (L/r).
- Inhibidores de la fusión.
- Inhibidores de la integrasa.
- Inhibidores de correceptores.⁽³²⁾

La terapia antirretroviral (TARMA) combinada con tres fármacos constituye el tratamiento inicial de elección para la infección crónica por el VIH. El TARMA se recomienda siempre en los pacientes sintomáticos, en las embarazadas, en las parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión, en la hepatitis B que requiera tratamiento y en caso de existir nefropatía relacionada con el VIH.⁽³³⁾

En los pacientes asintomáticos, el inicio de TARMA se basará en la cifra de linfocitos CD4+, la carga viral plasmática, la edad y las comorbilidades del paciente. Se recomienda TARMA en las siguientes situaciones:

1. Si el número de linfocitos CD4+ es inferior a 500 células/ μ L.
2. Si el número de linfocitos CD4+ es superior a 500 células/ μ L se puede diferir el tratamiento, pero puede considerarse en pacientes con cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, riesgo cardiovascular elevado, carga viral (CV) superior a 105 copias/mL, proporción de linfocitos CD4+ inferior a 14%, trastornos neurocognitivos o edad superior a 55 años. ⁽³³⁾

El esquema terapéutico debe incluir dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido, y un tercer fármaco (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, inhibidor de la proteasa potenciado o inhibidor de la integrasa). El objetivo del TARMA es conseguir una carga viral plasmática indetectable. ⁽³⁴⁾

2.1.6.1. Normativa del esquema terapéutico en Ecuador

En Ecuador, se considera que el inicio de TARMA debe realizarse en todos los pacientes sintomáticos de las categorías B y C y en todos los pacientes asintomáticos con un recuento de $CD4 \leq 500$ células/ mm^3 . ⁽³⁵⁾

Las indicaciones de inicio del tratamiento en el país se describen en la siguiente tabla:

(Ver Tabla 8)

Tabla 8. Indicaciones del uso de TARMA en el Ecuador

En caso de:	Se recomienda:
Síntomas o antecedentes de Sida	Iniciar tratamiento antirretroviral (AI)
CD4 ⁺ ≤ 350 cél/mm ³	Iniciar tratamiento antirretroviral (AI)
CD4 ⁺ ≤ 500 cél/mm ³	Recomendar tratamiento antirretroviral (AII)
CD4 ⁺ > 500 cél/mm ³ y <ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis hepática (AII) • Carga viral más de 100 000 copias • Mayores de 55 años de edad • Riesgo cardiovascular elevado según escala Framingham • Coinfección con hepatitis B cuando esta requiera tratamiento • Coinfección con hepatitis C • Mujer embarazada (AI) • Nefropatía asociada a VIH (AII) • Parejas serodiscordantes 	Iniciar tratamiento antirretroviral (BI)

Fuente: MSP. Guía de Atención Integral para Adultos y Adolescentes con infección por VIH/SIDA, 2013.

La adopción de un régimen combinado de tres fármacos en un comprimido para una toma diaria, representa la forma más simple de optimizar la TARMA. Estos regímenes combinados se asocian a una mejor adherencia, calidad de vida y también a una mejor tasa de supresión virológica. En el Ecuador están disponibles las siguientes antirretrovirales en dosis fija combinada: AZT+ 3TC, ABC+ 3TC, TDF+ FTC y TDF+FTC+EFV. ⁽³⁴⁾(Ver Tabla 9)

Tabla 9. Clasificación de fármacos existentes en el Ecuador

ITRN	ITRNN	IP	Inhibidor de Integrasa
Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Didanosina (ddI) Abacavir (ABC) Te- nofovir (TDF) Emtricitabina (FTC)	Efavirenz (EFV) Nevirapina (NVP) Etravirina (ETV)	Lopinavir + Rito- navir (LPV/RTV) Saquinavir (SQV) Atazanavir (ATV) Darunavir (DRV)	Raltegravir (RLV)

Fuente: MSP. Guía de Atención Integral para Adultos y Adolescentes con infección por VIH/SIDA. 2013.

En el país, se considera que el esquema preferencial de la infección por VIH-1 consiste en una combinación de al menos tres fármacos, que incluyan dos ITRN + un ITRNN, o en el caso de existir contraindicación para este último, dos ITRN + IP/r. Con la mayoría de estas combinaciones se puede conseguir CV <50 copias/ml en más del 70% de los casos a las 48 semanas. La norma especifica que se preferirán los ARV en dosis fijas combinadas. ⁽³⁴⁾

El esquema inicial de elección será TDF/FTC/EFV, con las siguientes alternativas:

- En caso de enfermedad renal preexistente no utilizar TDF. En estos casos el esquema recomendado es ABC/3TC+ EFV.
- Si se encuentra contraindicado el uso de ABC, sustituirlo por AZT.
- En caso de trastornos neuropsiquiátricos, el esquema recomendado es TDF/FTC + ATV/r
- En embarazadas, seguir las guías de Prevención de Transmisión Materno Infantil (PTMI).*(Ver Tabla 10)*

Tabla 10. Esquemas recomendados para tratamiento inicial con TARMA.

I y II fármaco: nucleosidos	III fármaco: no nucleosido o, IP
Preferido: TDF (300 mg diario) + FTC (200 mg diario)	Preferido: EFV 600 mg diario
Alternativo: ABC* (600 mg diario) + 3TC (300 mg diario) o AZT (300 mg BID) + 3TC (150 mg BID)	Alternativo: ATV 300 mg diario/ r 100 mg diario o NVP (200 mg BID con inicio de 200 mg diario por 2 semanas) en mujeres con CD4+ < 250 y en varones con CD4+ < 400

Fuente: MSP. Guía de atención Integral para Adultos y Adolescentes con infección por VIH/SIDA. 2013.

2.2. MANIFESTACIONES NEUROCOGNITIVAS DE LA INFECCIÓN POR VIH

El VIH a más de producir un severo Síndrome de Inmunodeficiencia, está involucrado en el desarrollo de varias enfermedades neurológicas. Se estima que cerca de un 40-70 % de la población infectada con el virus posee alteraciones neurológicas. La afectación puede darse tanto en Sistema Nervioso Central (SNC) como en Sistema Nervioso Periférico (SNP). Las patologías neurológicas producidas por el virus se subdividen en dos grandes grupos: aquellas producidas por infecciones oportunistas que afectan tanto el SNC como el SNP, y en las enfermedades primarias causadas por afectación directa del virus tanto en el SNC (Trastornos Neurocognitivos) como en el SNP (Neuropatías).⁽³⁶⁾

Las alteraciones Neurocognitivas Asociadas al VIH (HAND), consisten en cambios de la función cognitiva que surgen como consecuencias de la presencia del virus en el SNC. El término cognitivo define al conjunto de las funciones superiores de la conducta humana (atención, percepción, memoria, procesamiento de la información, razonamiento, resolución de problemas, nominación, etc.). Se llama neurocognitivo cuando las funciones cognitivas han sido afectadas por una alteración del SNC. Cuando existe un rendimiento deficiente en alguna área del rendimiento cognitivo o motor, se lo denomina déficit neuropsicológico.⁽³⁷⁾

La Academia Americana de Neurología definió tres niveles de alteraciones neurocognitivas asociadas a VIH: Trastorno neurocognitivo asintomático (ANI), Desorden motor y cognitivo menor (MCMD) y Demencia asociada a VIH (HAD).⁽¹⁾

2.2.1 HISTORIA

Durante la epidemia de SIDA a inicios de los años 80, varios médicos notaron síntomas neurológicos en pacientes con enfermedad avanzada, sugiriendo que el patógeno afectaba también de forma directa al SNC.

En 1983 Snider y Colegas describen por primera vez las complicaciones a nivel del SNC atribuidas al SIDA en una serie de casos que incluía a 50 pacientes y de los cuales la mayoría presentaba posible demencia relacionada con SIDA.

En 1987, Grant publicó el primer estudio enfocado en déficit neurocognitivo relacionado con VIH; el cual proveyó fuerte evidencia de la presencia de afectación neurocognitiva en todas las etapas de la infección por VIH (asintomática, sintomática y SIDA).

En 1991 la Academia Americana de Neurología (AAN) estableció criterios para unificar la clasificación de complicaciones neurológicas por la infección de VIH. Se establecieron dos categorías principales:

1. Demencia asociada a VIH, incluye a pacientes con déficit adquirido en al menos dos dominios neurocognitivos, dificultad en el trabajo o actividades en su vida diaria y evidencia de afectación a nivel motor, neurosiquiátrica o psicosocial. (HAD)
2. Desorden Motor Cognitivo Menor (MCMD), incluye a pacientes con una presentación menos severa que no cumplen los criterios de HAD.

Para 1995 Grant y Akinson advirtieron de la presencia de afectación neurocognitiva subsindrómica, que caracteriza a pacientes que muestran leve déficit neurocognitivo y en los cuales no existe afectación importante en las actividades diarias.⁽⁶⁾

En el año 2007, Antinori y colaboradores proponen una nueva clasificación de HAND, enfocada principalmente en añadir una nueva patología que se caracteriza por presentar alteraciones neurocognitivas leves que no modifican las actividades de la vida diaria.

Grant realizó un estudio epidemiológico en el que utilizó una nomenclatura que incluía los nuevos criterios diagnósticos de la Declaración de Consenso de 2007, con el que encontró las siguientes tasas de prevalencia: 25% para la incapacidad neurocognitiva asintomática (ANI), 15% para el trastorno neurocognitivo leve (MND) y 10% para la demencia asociada con el VIH (HAD). Este autor observó que la mitad de los pacientes evaluados no presentaban ningún tipo de alteración neuropsicológica⁽³⁸⁾

Los nuevos criterios propuestos por el grupo de trabajo del Neurocomportamiento (HAND) reconocen las siguientes tres categorías: Alteración Neurocognitiva Asintomática (ANI), Trastorno Neurocognitivo Motor Leve (MND) y Demencia asociada a VIH (HAD).⁽³⁸⁾

2.2.2. PRESENTACIONES CLÍNICAS DE LAS MANIFESTACIONES NEUROCOGNITIVAS

2.2.2.1 ALTERACIÓN NEUROCOGNITIVA ASINTOMÁTICA

Se estima que la mayoría de los casos de HAND se presenta de esta forma. Tiene una prevalencia sobre el 50 % entre los casos diagnosticados de HAND y del 21-30 % en individuos asintomáticos infectados por VIH. ⁽⁴⁰⁾ Según Wojna y colaboradores, un estudio de prevalencia de alteraciones, detectó que el 77.6% de los casos presentaron alteración cognitiva asintomática; un 32.7 % trastorno cognitivo menor; un 16.3 % Demencia asociada a VIH. Este estudio concluye que ANI es la patología más frecuente. ⁽⁴⁰⁾

Según el Grupo de Trabajo del Centro de Investigación del Neurocomportamiento y VIH, actualmente se define a la ANI por la presencia de deficiencias adquiridas en el funcionamiento cognitivo que afectan al menos a dos campo dominantes (atención/velocidad de procesamiento de la información, verbal/lenguaje, abstracción/ejecución, memoria (aprendizaje/recuerdo), rendimiento motor-perceptivo complejo y habilidades motoras). Para el diagnóstico estas deben ser al menos una desviación estándar por debajo de las normas apropiadas para la edad, nivel de educación en los test neuropsicológicos estandarizados. No debe evidenciarse afectación de las actividades de la vida diaria (ADLs), y las alteraciones cognitivas no pueden corresponder a criterios de Delirio (Estado confusional secundario a infecciones oportunistas del SNC, injuria vascular, alteración metabólica, efectos secundarios de los fármacos u otras enfermedades sistémicas) o HAD. Se deben descartar otras comorbilidades como causa de estas alteraciones. ⁽³⁹⁾

2.2.2.2. TRASTORNO NEUROCOGNITIVO LEVE

Está presente en el 20 – 40 % de personas con HAND, comprometiéndose cerca del 5 al 20 % de la población total con VIH/SIDA. La prevalencia de MND está estimada entre el 5-14 % en individuos con síntomas tempranos, y en aproximadamente el 25 % de individuos en fase SIDA.

(39)

Los criterios definidos por el Centro de Investigación del Neurocomportamiento y VIH para MND son: existencia de deficiencias adquiridas leves a moderadas en el funcionamiento cognitivo, que afectan al menos a dos habilidades dominantes (atención/velocidad de procesamiento de la información, verbal/lenguaje, abstracción/ejecución, memoria (aprendizaje/recuerdo), rendimiento motor-perceptivo complejo y habilidades motoras) por al menos 1 desviación estándar por debajo de las normas apropiadas para la edad-educación, en los test neuropsicológicos estandarizados. La alteración cognitiva interfiere levemente con las actividades de la vida diaria (autoconocimiento de la disminución de la destreza mental, ineficiencia en el trabajo, tareas domésticas o funcionamiento social, la observación por otras personas cercanas al sujeto, ya sean familiares o amigos, que el individuo ha sufrido al menos una disminución leve en la destreza mental, con ineficacia en el trabajo, las tareas domésticas o el funcionamiento social). La alteración debe excluir aquellas que se producen como consecuencia de delirio o demencia, y no deben surgir como consecuencia de condiciones comórbidas.⁽⁴⁰⁾

2.2.2.3. DEMENCIA ASOCIADA A VIH (HAD)

La demencia es la forma más severa de HAND, por lo que su presentación es más frecuente en las etapas tardías de la enfermedad. En el período preART se observó que cerca del 9% de los pacientes que presentaron un conteo de linfocitos T CD4+ menor a 200 células/mm³ y una valoración neurocognitiva normal al cabo de 1 año de seguimiento, desarrollaron demencia. Con el advenimiento de ART, la incidencia de HAD disminuyó a un 15 % - 50 %; sin embargo continúa siendo una importante causa de morbilidad en los pacientes infectados con VIH. ⁽³⁾ Por el contrario, la prevalencia ha ido incrementándose paulatinamente, esto debido al incremento del tiempo de supervivencia de los pacientes infectados causado por el advenimiento de ART. ⁽⁴¹⁾

El diagnóstico de HAD requiere del cumplimiento de los siguientes criterios: la presencia de deficiencias adquiridas moderadas a severas en la cognición que afectan al menos a dos habilidades dominantes, documentada por al menos 2 desviación estándar por debajo de las normas apropiadas para la edad educación y medidas por test neuropsicológicos estandarizados. La alteración cognitiva interfiere severamente con las actividades de la vida diaria. Deben excluirse aquellas alteraciones que no se dan como consecuencia de delirio. Estas deficiencias no deben surgir como consecuencia de condiciones comórbidas. ⁽⁴¹⁾

2.2.2.3.1. Perfil Neurocognitivo en HAND

El HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) estableció siete funciones neurocognitivas nucleares, que demuestran que la afectación neurológica del VIH es predominantemente subcortical: velocidad del procesamiento de la información, atención/memoria operativa, funciones ejecutivas, aprendizaje, memoria, fluidez verbal, y destreza y velocidad motora verbal.⁽³⁹⁾

Las deficiencias en la memoria son frecuentes, especialmente en la memoria episódica, encontrando una prevalencia de 40-60 %. Un 30-40 % de los pacientes infectados con VIH presentan alteraciones en los procesos de codificación y recuperación de la memoria. Se ha observado que la afectación más frecuente se localiza en la memoria prospectiva, que está relacionada directamente con el desempeño de las actividades de la vida diaria (desenvolvimiento en el trabajo, actividades domésticas, manejo financiero, desenvolvimiento social, y cuidado de la salud); de modo que la evaluación de este tipo de memoria sirve como factor predictor de la evolución de las ADLs y el manejo de la medicación.⁽⁴⁰⁾

Se ha descrito alteración en el lenguaje, específicamente en la fluidez (capacidad para la generación espontánea de palabras bajo la presión del tiempo), y se estima que cerca del 40 % de los pacientes con HAND posee este trastorno.⁽⁴⁰⁾

La deficiencia en la destreza psicomotriz es común en pacientes con HAND, especialmente en aquellos con enfermedad avanzada. Algunos autores le han considerado como un signo

cardinal en el diagnóstico de HAND. La bradicinesia es el hallazgo más frecuente, observándose movimientos coreicos, mioclonus, distonia y signos de extrapiramidalismo. ⁽³⁾

2.2.2.3.2. Factores de riesgo

Los factores de riesgo que han sido asociados con el desarrollo de HAND incluyen factores virológicos, factores inmunitarios, factores del hospedero y comorbilidades. Los factores de mayor importancia para el deterioro cognitivo provocado por VIH son edad, fase de la enfermedad y la viremia. Además, existen otros factores de riesgo, tales como nivel educativo, contaje bajo de linfocitos CD4 y la orientación sexual (homosexual/bisexual frente a heterosexual). ⁽⁴³⁾ Los factores virológicos incluyen: tipo de virus, carga viral plasmática incontrolada, carga viral elevada en LCR. ⁽⁴⁾ Los estudios que permiten asociar factores con mayor riesgo de HAD se describen con detalle a continuación:

La información epidemiológica obtenida en el estudio HawaiiAging indica que la edad avanzada (mayor a 50 años) se asocia a una mayor prevalencia de HAND, independiente del tiempo de infección por el virus, siendo el factor de riesgo más importante. ⁽⁴⁾ Se estima que más de 3 millones de personas con VIH tienen más de 50 años; según la OMS el 14% de la población con VIH en el mundo es población mayor de 50 años, en Estados Unidos la población mayor de 50 años infectada con VIH llega al 30%. Esto sumado a la mayor prevalencia de Enfermedad de Alzheimer, Demencia Vasculosa y Enfermedad de Parkinson, complica el diagnóstico de HAND. ⁽⁹⁾

El sexo biológico es reportado como otro factor que puede causar HAD; algunos estudios reportan mayor prevalencia en hombres y otros más prevalencia de HAD en mujeres.^{(9) (10)}

Las complicaciones metabólicas asociadas con la infección por VIH tales como obesidad central y Diabetes Mellitus en pacientes de edad avanzada, hipotiroidismo y enfermedad de Adisson, se asocian con un aumento en el riesgo de desarrollar alteración neurocognitiva. La coinfección por el virus de la hepatitis C resulta en una forma más severa de HAND y aumento en la mortalidad; es importante tener este antecedente en consideración ya que se estima que alrededor de un 30% de pacientes infectados por VIH presentan coinfección por Hepatitis C.⁽⁴⁴⁾

El uso de drogas puede contribuir al desarrollo de HAD, sobretodo el uso crónico de estas. En especial se lo ha asociado con: metanfetaminas, opioides y marihuana.⁽⁴⁵⁾

Njamshi et. al. (2009),⁽⁴⁶⁾ realizan un estudio en donde se incluyen 185 pacientes y se establecen como factores predictores de desarrollo de HAD el estadio clínico avanzado según el CDC (OR=7.43, p=0.001), bajos niveles de CD4 especialmente ≤ 200 cel/mL (OR=4.88, p=0.045) y baja concentración de hemoglobina (OR=1.16, p=0.048).

Otro factor de riesgo importante son los biomarcadores antes del inicio de TARMA, que pueden ser predictores de desarrollo de HAD. Se sugiere que un conteo bajo de CD4 y una carga viral alta en plasma y fluido cerebroespinal pueden contribuir al desarrollo de HAD, incluyendo además factores de inflamación como factor de necrosis tumoral (TNF- α), microglobulina - $\beta 2$

y ácido quinolínico. Por lo tanto, es importante el uso de TARMA combinado que mejora la cantidad de CD4, y disminuye el estado proinflamatorio y la carga viral circulante. ⁽⁴⁵⁾⁽¹⁰⁾

Algunos estudios indican que a mayor tiempo de infección y mayor estadiaje de la enfermedad, la HAD se presenta con más deterioro cognitivo, esto debido a la presencia de más comorbilidades que incluyen infecciones oportunistas del SNC, vasculitis y tumores. ⁽⁴³⁾

2.2.2.3.2.1.Relación con TARMA

Previo a la instauración de TARMA, el diagnóstico de HAD se encontraba fuertemente asociado con contajes bajos de linfocitos T, niveles altos de carga viral, y presencia de enfermedades oportunistas. Aunque el inicio de TARMA se asocia con un mejoramiento cognitivo y menor incidencia de HAND, la incidencia anual persiste en 10-25%, lo cual sugiere que intervienen también otros factores inmunológicos, genéticos, psicosociales. ⁽²⁾

Gracias al TARMA, las tasas de mortalidad en los pacientes infectados por VIH han disminuido drásticamente, y, como consecuencia, ha aumentado considerablemente la población de pacientes mayores infectados por VIH. La influencia del envejecimiento sobre la enfermedad es un tema controvertido, debido a que el envejecimiento está asociado con muchos factores de riesgo, tales como hipertensión arterial, otras enfermedades cardiovasculares, y trastornos metabólicos. ⁽²⁾

El estudio CHARTER (CNS HIV Antiretroviral Therapy Effects Research) evaluó, durante un período de cinco años la presentación de las alteraciones neurológicas en pacientes tratados con TARMA. Los resultados fueron similares en lo que respecta al deterioro global, pero diferentes en lo que se refiere al diagnóstico (2% para la demencia, 29% para el TNL y 21% para la INA); lo que refleja la influencia de los nuevos tratamientos. Además, se encontró que en el 25% de los pacientes documentados mediante baterías neuropsicológicas, no existieron quejas de daño cognitivo por parte del paciente o de sus familiares. ⁽²⁾

Otros reportes asocian a HAND con los diferentes estadios de la enfermedad. Así, en el periodo preART los estadios A, B, C reportaron una prevalencia de 25 %, 42%, y 52 % respectivamente, en comparación al 36%, 40%, y 45% en la etapa ART. De igual forma, la incidencia ha mostrado un decremento desde la introducción de ART, ubicándose en un amplio rango, entre el 15 al 50 %. Este éxito se debe al incremento del uso de agentes antiretrovirales, pero existe un incremento en la prevalencia de formas leves de alteración neurocognitiva, debida al perfeccionamiento de los criterios para el diagnóstico de las formas asintomáticas, que previamente no fueron reportadas. ⁽²⁾

Desde la introducción del TARMA ha existido una disminución importante en los índices de mortalidad de pacientes infectados por VIH por su efecto de supresión viral, preservación de la función inmunológica y disminución del riesgo de enfermedades oportunistas. La incidencia de HAND ha disminuido también de manera significativa desde la disponibilidad de la terapia antiretroviral; sin embargo, la prevalencia de HAD ha aumentado, ocasionando dificultades para realizar actividades de la vida diaria y reduciendo su calidad de vida en un gran número de pacientes. ⁽²⁾

Las causas de que se mantengan índices elevados de HAD en la era del TARMA no se han establecido de manera certera; sin embargo, se piensa que los pacientes en tratamiento con antirretrovirales, debido a su mayor tiempo de vida, se ven afectados por la interacción entre el envejecimiento del SNC y la activación crónica del sistema inmune a este nivel. Se han propuesto múltiples etiologías: a) daño cerebral irreversible previo al inicio de TARMA. b) Pobre penetración de ciertas drogas antirretrovirales a nivel del SNC ocasionando supresión viral incompleta. c) Presencia de virus fármaco-resistente a nivel cerebral. d) Daño y disfunción neuronal debido a exposición prolongada a niveles bajos de replicación viral en el SNC y neurotoxicidad producida por el propio TARMA. ⁽⁴²⁾

Los estudios sugieren que a pesar de la administración de la Terapia Antirretroviral se puede producir una discordancia de supresión viral entre el plasma y el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Un estudio demostró que pacientes con niveles de carga viral plasmática indetectable y que mostraban signos clínicos de HAD, presentaban niveles de RNA Viral en LCR en promedio de 880 copias/mL, dejando en evidencia la importancia de supresión viral en ambos niveles. ⁽²⁾

El tratamiento con antirretrovirales que poseen mayor capacidad para penetrar en el SNC se ha asociado con mejoramiento neurocognitivo en pacientes afectados por HAD. El grado en que dichos fármacos penetran al SNC se debe a varios factores que incluyen: grado de ionización, unión a proteínas, tamaño molecular, afinidad por ciertos transportadores transmembranas. ⁽²⁾

La familia de medicamentos que han probado tener mayor grado de penetrabilidad son los Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Nucleósido (NRTI); los Inhibidores de Transcriptasa Inversa No-Nucleósido (NNRTI) muestran moderada capacidad; mientras que, los Inhibidores de Proteasa (IP) muestran el menor grado de penetrabilidad. ⁽³⁸⁾

Dentro de la familia de los NRTIs, tanto la Zidovudina, Estavudina, Didanosin, Abacavir, como la Lamivudina han probado tener buena penetración a nivel del SNC. La evidencia muestra que el fármaco Zidovudina mejora significativamente el estado cognitivo, la función motora, y reduce el antígeno p24 en el LCR. El beneficio está relacionado a la dosis usada; pero la toxicidad hematológica es el mayor limitante para su uso a una dosis adecuada. Los estudios informan que el beneficio persiste tan solo de 6 meses a 1 año, después de su aplicación. Adicionalmente, las autopsias realizadas a pacientes en monoterapia con zidovudina muestran menor daño en el parénquima cerebral. ⁽³⁹⁾

Uno de los agentes de la familia de los NNRTIs, la Nevirapina, alcanza los niveles más altos de concentración en LCR, seguida por el Efavirenz. Ha sido probado que el valor de este último agente en el LCR alcanza tan solo el 0.5% de aquel en plasma, sin embargo es suficiente para suprimir más del 50% de replicación viral. ⁽⁴⁰⁾

La familia de los IPs son los de peor transporte a través de la Barrera Hematoencefálica; poseen buena liposolubilidad pero se unen a proteínas en el 95% por lo que poseen un gran tamaño molecular y presentan gran afinidad por P-gp. Por esto el fármaco Ritonavir, el cual posee la capacidad de inhibir el P-gp, puede ser usado como potenciador en conjunto a otro IP y de esta forma incrementar sus concentraciones a nivel de SNC. ⁽³⁾

2.2.3. PATOGENIA

Se sabe que el VIH provoca daño significativo en el sistema inmunitario, pero no se conoce con certeza el mecanismo de acción exacto por el cual el virus causa daño en el SNC. ⁽³⁾

El virus invade el SNC de forma precoz, probablemente antes de que se produzca la respuesta inmunitaria celular o humoral, y, de forma progresiva, produce neurotoxicidad, neurodegeneración, respuestas inflamatorias (encefalitis) y déficits cognitivos. ⁽³⁾

El daño en el SNC puede ser primario o secundario, como consecuencia de la inmunodepresión, que, a su vez, es responsable de las infecciones oportunistas y neoplasias que afectan al SNC, tales como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), criptococosis, toxoplasmosis y linfomas. ⁽³⁾

Las células infectadas por el virus rápidamente propagan la primoinfección. A pesar de que en la mayoría de los casos no se observan síntomas, el encéfalo puede actuar como santuario inmunológico para la replicación del virus, debido a que la barrera hematoencefálica obstaculiza la penetración de los antirretrovirales, pero por otro lado protege a los macrófagos perivasculares que secuestran el virus en el SNC. ⁽⁴¹⁾

Se cree que el daño producido por el VIH en el SNC es fundamentalmente subcortical, ya que los síntomas suelen estar relacionados con funciones cognitivas en las que se supone que intervienen el tálamo y los ganglios basales. No obstante hay evidencia de que la corteza cerebral también se ve afectada, fundamentalmente debido a la desregulación de redes neuronales muy amplias que dependen de la integridad de las vías del núcleo estriado y del lóbulo frontal (principalmente, los sistemas frontotemporal y frontoparietal), más que de sistemas neuronales aislados. ⁽⁴¹⁾

En teoría, todos los tipos de células del SNC pueden ser infectadas por el virus, siempre y cuando tengan receptores o correceptores (CCRS y CXCR4) que permitan al virus entrar en la célula; pero los tipos celulares afectados con más frecuencia son los macrófagos y microglia. ⁽⁴¹⁾

La causa más probable de la gliosis y de la pérdida neuronal puede ser el aumento de la regulación de las citosinas proinflamatorias, que, a su vez, produciría daño neuronal, fundamentalmente en la corteza frontal. Sin embargo, las alteraciones sinápticas y dendríticas se correlacionan con déficits cognitivos, incluso en los casos en que ese trastorno es de carácter leve o moderado. En aproximadamente el 50% de los pacientes, se observa apoptosis neuronal o lesiones sináptico-dendríticas, estas últimas, al contrario de lo que sucede con la apoptosis neuronal, son reversibles si se instaura el tratamiento. ⁽⁴¹⁾

Los hallazgos más relevantes encontrados por estudios de neuroimagen realizados en todas las fases de la enfermedad, han sido la atrofia, probablemente debida a la pérdida neuronal y a la desmielinización; el ensanchamiento de los ventrículos (combinación de atrofia central y cortical); la intensidad elevada de la señal focal en la sustancia gris subcortical; la confluencia de áreas de aumento de la señal y las áreas aisladas con aumento de la señal; la pérdida del volumen en el núcleo caudado; y alteraciones metabólicas focales en los ganglios basales tálamo y lóbulos temporales. ⁽⁴¹⁾

En la demencia avanzada se ha observado de forma consistente una disminución del marcador neuronal N-acetil aspartato (NAA) en los ganglios basales; un aumento del marcador de los neurogliocitosmioinositol (MI) y un incremento del cociente colina/creatina. Esto sugiere la existencia de lesiones neuronales y de una reducción importante del flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo frontal, lateral y en parte posterior y medial del lóbulo parietal, así como en la sustancia blanca del lóbulo parietal. ⁽⁴¹⁾

Los estudios de autopsia realizados en pacientes con demencia muestran alteraciones características de la sustancia blanca, desmielinización, nódulos de microglíocitos, células gigantes multinucleadas e infiltrado perivascular. La corteza cerebral está afectada en menor grado, pero puede presentar células gigantes, infiltrado de macrófagos, microglíocitos y astrocitosis reactiva. Se ha encontrado un aumento de los niveles de la enzima óxido nítrico sintasa (iNOS) en los macrófagos y microglía de los pacientes con demencia asociada con el VIH. ⁽⁸⁾

2.2.3.1. Estrés oxidativo

Una vez que el virus ingresa al cerebro puede desencadenar la producción de oxidantes, ya sea por medio de células infectadas o mediante células activadas por proteínas virales. ⁽⁸⁾

Aunque no se ha establecido claramente el mecanismo por el cual el virus del VIH causa daño neuronal, se han establecido varias teorías, una de ellas menciona los efectos de los radicales oxidativos y nitrosativos producidos durante la respuesta inmune. ⁽⁸⁾

Bajo condiciones normales, la concentración de radicales producidos se mantienen bajo control mediante la respuesta de mecanismos antioxidantes. Sin embargo, durante estados de enfermedad, existe desbalance por la sobreproducción de radicales oxidativos y nitrosativos y la baja producción de antioxidantes. Este estado de desbalance se denomina estrés oxidativo y nitrosativo, y puede ser determinante para la supervivencia de cualquier tipo de célula, incluidas las neuronas. Este tipo de radicales tiene la capacidad de producir daño en el ADN

celular, causar daño en la composición lipídica de la membrana y modificar la estructura de las proteínas.

Múltiples estudios han demostrado niveles aumentados de estrés oxidativo y nitrosativo, e incluso algunos correlacionan dicho nivel con la severidad de la infección por VIH. ⁽⁸⁾

El mayor antioxidante en humanos es el Tripéptido, γ -glutamato cisteína-glicina, o Glutati6n (GSH); esta sustancia provee neuroprotecci6n manteniendo puentes sulfhídricos de las proteínas en estado reducido, disminuyendo el per6xido de hidrogeno con glutati6n peroxidasa y enlazándolos a productos lipídicos peroxidados. Se han demostrado niveles bajos de GSH en plasma y LCR despu6s de la infecci6n por VIH. Estos bajos niveles de GSH predicen una alta mortalidad. ⁽⁸⁾

2.2.3.2. Formaci6n de radicales en células directamente infectadas

La microglia y los macrófagos, expresan CD4 y CCR5, son las células mayormente afectadas en el CNS. Se ha determinado que la proteína Nef del VIH actúa como regulador de la actividad de la enzima oxidasa de NADPH, la cual regula la liberaci6n de superoxidos, produciéndose un desbalance oxidativo. ⁽⁴¹⁾

Los astrocitos comprenden el 70% de las células del cerebro, y pueden ser infectadas por el VIH, pero por un mecanismo diferente al dependiente de CD4. Aunque la replicaci6n en astrocitos está restringida, forman parte importante en la neuropatogénesis debido a la importante cantidad de estas células. En estas células se identifica también un mecanismo de producci6n de super6xido inducido por la proteína Nef. ⁽⁴¹⁾

2.2.3.3 Formación de radicales en células no infectadas

Los macrófagos pueden ser activados, ya sea por citoquinas liberadas por células infectadas/activadas o por proteínas virales, lo cual resulta en producción de radicales de oxígeno reactivos. Los mediadores inflamatorios son el TNF- α y IL-1, producidos por macrófagos, que al encontrarse junto a astrocitos infectados, desencadenan un aumento en el calcio intracelular. Una perturbación a dicho nivel genera mayor producción de agentes oxidativos por múltiples mecanismos. ⁽⁸⁾

ON es el mayor inductor de estrés nitrosativo en varios estados de la enfermedad por VIH, incluido HAD. ON puede ser producido a nivel neuronal (nNOS), endotelial (eNOS) o inducido por sintetasas de óxido nítrico (iNOS). Los macrófagos infectados por VIH liberan factores proinflamatorios que induce la producción de iNOS en los astrocitos. ⁽⁸⁾

Ciertas proteínas virales como Tat son secretadas por células infectadas y activan células vecinas. Cuando los macrófagos y los astrocitos son expuestos a Tat, la producción de IL-1 β e IL-6 es inducida por un mecanismo diferente al del calcio extracelular; esta genera un efecto prolongado y permanente, ocasionando la activación de oxidasa de NADPH y consecuentemente, un estado oxidativo. ⁽⁸⁾

Tat puede promover además, el estrés nitrosativo en la microglia y los astrocitos por medio de la producción de iNOS, causando sobreproducción de NO. ⁽⁸⁾

2.2.4. DIAGNÓSTICO DE HAD

Los criterios Frascatison los que se usan para definir los trastornos neurocognitivos asociados a VIH: el grado más severo es la demencia asociada a VIH, en el cual el deterioro debe ser por lo menos en dos esferas cognitivas, es decir menos de 2 desviaciones estándar. Estos criterios exigen evaluar el grado de deterioro cognitivo en un mínimo de 5 esferas cognitivas, siendo posibles 7 y también se debe descartar los diagnósticos diferenciales. ⁽⁴⁴⁾

La evaluación de Demencia asociada a VIH se ve limitada por la falta de estandarización de métodos para analizar las actividades de la vida diaria, su poca significancia clínica, y la falta de pruebas de laboratorio y de imagen. Este es el rol de las pruebas de screening para diagnóstico de Demencia asociada a VIH, debido a la complejidad del diagnóstico. Dentro de estas pruebas tenemos las siguientes:

- La Escala Internacional de Demencia por VIH (IHDS).
- Escala de Demencia por VIH (HDS).
- CogState: ofrecen diversas pruebas computarizadas que proporcionan una medida cuantitativa, validada y rápida de la función cognitiva del individuo.
- Mini-Mental State Examination (MMSE). ⁽⁴⁴⁾

Varios meta-análisis han comparado estas escalas: Haddow y colaboradores, comparan tres escalas IHDS, HDS y MMSE. Encontrando una sensibilidad y especificidad de: 68.1% - 77.9%; 74.3% - 54.7%; y 42% - 91.2% respectivamente. ⁽⁴⁴⁾

Otro meta-análisis compara la sensibilidad de IHDS y HDS, en el cual IHDS obtiene una sensibilidad moderada del 62% y la HDS una baja sensibilidad de 48%.⁽⁴⁵⁾

Simioni y colaboradores comparan la sensibilidad y especificidad de IHDS y HDS, donde HDS e IHDS tienen una sensibilidad de 95% y especificidad de 95%. Por lo tanto, el estudio concluye que las dos escalas son una herramienta útil para el diagnóstico de demencia; siendo necesaria su validación por región, cultural y lenguaje.⁽⁴³⁾

En el año 2005, se realiza en Ecuador la validación de la Escala Internacional de Demencia, tomando en cuenta tres esferas cognitivas: velocidad motora, velocidad psicomotriz y memoria retentiva. Con sensibilidad de 90% y especificidad de 96%.⁽⁴⁶⁾

2.2.5. TRATAMIENTO DE HAD

Se han realizado varios esfuerzos enfocados en buscar fármacos que sirvan de coadyudantes a la terapia antiretroviral, ya que debido a la baja penetración del TARMA en el LCR es necesario buscar agentes que potencien o ayuden la acción de estos. Dentro de los principales agentes estudiados se encuentran:

1) Minociclina (anti-inflamatorio): antibiótico de la familia de las tetraciclinas de segunda generación, aparte de sus propiedades antibióticas presenta efectos antiinflamatorios a nivel del SNC. A nivel molecular la Minociclina suprime la activación de linfocitos Natural Killers (NK), y disminuye los niveles de óxido nítrico en el cerebro. Los efectos neuroprotectores de la minociclina, se deben también a la inhibición de infiltración de células del sistema inmune y

activación de la microglia a nivel cerebral. La minociclina constituye un fármaco importante para prevenir la replicación viral a nivel cerebral sin embargo requiere mayor estudio antes de poder ser indicada como terapia coadyudante. ⁽⁴²⁾

2) Memantina: es un fármaco bloqueador de los canales de calcio voltage-dependientes, posee efectos neuroprotectores en un estudio multicéntrico de Namenda se evidenció que posterior a la administración de 16 semanas evidencia efectos neuroprotectores demostrados por Resonancia Magnética Espectroscopía a nivel de sustancia blanca frontal y en la corteza cerebral parietal sin embargo no se evidenció beneficios clínicos significantes después de aplicar tests neuropsicológicos y comportamentales, lo que deja en evidencia la necesidad de realizar nuevos estudios por periodos mayores de tiempo y control a largo plazo posterior a la administración del medicamento. ⁽⁴²⁾

3) Selegilina (antioxidante): Es un inhibidor de la monoaminoxidasa tipo B, utilizado en los últimos tiempos en pacientes con diagnóstico de HAD, Existe evidencia de que selegilina posee un efecto trofico a nivel neuronal, y también, reduce radicales oxigenados libres. Sin embargo, en estudios recientes como el llevado a cabo en el 2009 por Schifitto no existe evidencia por resonancia magnética por espectroscopía de dicho efecto. ⁽⁴²⁾

Además, se han estudiado otros muchos medicamentos tales como nifedipino, lexipafant, citocinas inflamatorias, sustancia P, factores neurotróficos (NGF, FGF y BDNF) y antiinflamatorios (IL4 y IL10), metilfenidato, dextroanfetamina, ácido valproico y litio, además

del tratamiento nutricional adyuvante (complementos de vitamina E y selenio en la dieta diaria). Los resultados terapéuticos han sido modestos en todos los casos.⁽⁴⁵⁾

A pesar de los avances obtenidos en el tratamiento de la infección por VIH, el tratamiento de HAD, sigue siendo un reto; pues su tendencia a incrementarse en los años venideros originará una sobrecarga en los servicios, lo cual obliga a estar atentos y preparados para reconocer tempranamente pacientes con HAND. En este sentido, es indispensable la aplicación de pruebas cognitivas breves, las cuales deben ser conocidas por el equipo multidisciplinario de los servicios de atención al paciente con infección VIH/sida, quienes llamarán la atención y podrán hacer las referencias oportunas al médico especialista en neurología, para confirmar o descartar la sospecha de HAND, mediante la evaluación amplia y exhaustiva de pruebas cognitivas especializadas y el manejo eficiente de cada caso en particular.⁽⁴⁵⁾

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1. Formulación del Problema de Investigación:

- ¿Cuáles son los aspectos clínicos y del tratamiento que están asociados a presencia de demencia en los pacientes ambulatorios con VIH que acuden a la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital General Enrique Garcés en el año 2013?

3.2. Objetivos de la investigación:

3.2.1. Objetivo General:

- Establecer si existe relación entre la presencia de demencia y los aspectos clínicos y de administración de TARMA en pacientes ambulatorios con infección por VIH de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital General Enrique Garcés.

3.2.2. Objetivos Específicos:

- Identificar las características personales de los pacientes como: edad, sexo y antecedente de uso de drogas, que están asociadas a demencia.
- Determinar la prevalencia de trastornos de demencia en los pacientes incluidos en el estudio.
- Analizar la relación entre el estado clínico de los pacientes con VIH, y la presencia de demencia.

- Analizar la relación entre la administración de TARMA y la presencia de demencia.

3.3. Hipótesis de la investigación:

- La prevalencia de HAD en pacientes con infección VIH es alta.
- Una mayor edad y sexo masculino son predisponentes de demencia.
- Los pacientes que reciben TARMA tienen menos demencia.
- A mayor tiempo de infección por el virus de VIH, niveles bajos de CD4+ y cargas virales elevadas, hay mayor presencia de demencia.

3.4. Operacionalización de Variables:

3.4.1. Identificación de variables:

Variable respuesta o dependiente: Demencia en pacientes con VIH (Aplicando la Escala Internacional de Demencia en personas con VIH) que comprende los siguientes parámetros:

- Velocidad motora
- Velocidad psicomotora
- Memoria retentiva

Variables independientes:

- Factores sociodemográficos: sexo biológico, edad.
- Adicciones: Antecedente de consumo de drogas.

- Estado de inmunodepresión: Contaje de CD4+, Carga viral, Tiempo de diagnóstico, Estadiaje de la enfermedad.
- Tratamiento Antirretroviral: Tiempo de inicio de TARMA, tipo de terapia y adherencia al tratamiento.

3.4.2 Definición y categorización de variables:

Tabla 11. Operacionalización de variables.

Variable	Tipo de variable	Definición	Escala	Indicador	Fuente
Edad	Cuantitativa (variable abierta)	Número de años cumplidos por los participantes del estudio.	# de años	Promedio.	Encuesta a paciente
Sexo biológico	Cualitativa (variable dicotómica)	Características físicas que definen a los participantes en hombre y mujer.	Hombre/Mujer	Porcentaje. Proporción.	Encuesta a paciente
Antecedente de Consumo de drogas	(Cualitativa)	El paciente presenta historia de abusoo dependencia de drogas	0: Si 1: No	Porcentaje	Encuesta a paciente
	(Cualitativa)	<u>Uso</u> : consumo ocasional que no interfiere en ningún ámbito de la vida de una persona (social,	0: Uso 1: Abuso 2: Dependencia	Porcentaje	Encuesta a paciente

		<p>laboral, familiar, etc).</p> <p><u>Abuso:</u> el consumo de una o más sustancias conlleva un deterioro o malestar clínicamente en un período de 12 meses.</p> <p><u>Dependencia:</u> el consumo de una o más sustancias conlleva un deterioro o malestar clínicamente en un período de 12 meses, con la presencia de abstinencia y tolerancia.</p> <p><i>*Según el DSM IV</i></p>			
	(Cuantitativa)	Tiempo de consumo de drogas	Tiempo de consumo en años	Promedio	Encuesta a paciente
	(Abierta)	Tipo de droga(s) que consumía	Drogas que consumía	Porcentaje	Encuesta a paciente
Contaje de CD4+	Cuantitativa	Cantidad de linfocitos circulantes en sangre periférica	# de CD4	Promedio	Historia clínica (los últimos valores)

		al momento del estudio (la más reciente). Valor de CD4 por mm ³ de sangre periférica.			registrados)* <i>*Son pacientes que acuden continuamente a control.</i>
Carga viral	Cuantitativa	Cantidad de copias virales circulantes en mm ³ de sangre periférica.	Número de copias de virus.	-Promedio	Historia clínica (los últimos valores registrados)*
Estadaje de la enfermedad	Cualitativa	Estado de inmunodepresión, según el CDC (que incluye conteo de CD4 circulantes y síntomas definitorios de VIH).	Categorías según el CDC	-Porcentaje	Historia clínica
Tiempo de diagnóstico.	Cuantitativa	Tiempo desde el diagnóstico de VIH	Nº de años y meses desde el diagnóstico.	Promedio	Historia clínica
Terapia Antirretroviral Actual	Cualitativa	SI recibe o no TARMA	0: SI 1: No	-Porcentaje	Historia clínica
	Abierta	Terapia que recibe	Medicamentos antiretrovirales	-Porcentaje	Historia clínica

	Cuantitativa	Tiempo que recibe terapia antirretroviral	# de años y meses desde inicio de TARMA	-Promedio	Historia clínica
Adherencia al tratamiento	Cualitativa	Abandono del tratamiento (no acudir a dos controles médicos consecutivos)	0: Si 1: No	-Porcentaje	Historia clínica
Valor de la Escala Internacional de Demencia	Cuantitativa	Sumatoria del puntaje obtenido de: velocidad motora, velocidad psicomotora y memoria retentiva.	-Valor de la escala Internacional de Demencia	-Promedio	Paciente

3.5. Diseño

El presente es un estudio descriptivo, de corte transversal. El procedimiento metodológico adoptado permite valorar la prevalencia de Demencia en pacientes con VIH/SIDA y su relación con los principales factores de riesgo, en el período Noviembre - Diciembre de 2013.

3.6. Universo y Muestra

3.6.1. Criterios de inclusión y exclusión:

Tabla 12. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes hombres y mujeres atendidos en el último año en la Unidad de Atención de PVV del Hospital General Enrique Garcés mayores de 18 años.	Pacientes en Estadio C que hayan sido hospitalizados en los últimos 3 meses según el CDC
Pacientes que se encuentran en Estadio A y B. Pacientes en Fase C que no hayan sido hospitalizados los últimos 3 meses	Pacientes embarazadas en cualquier semana de gestación.
Pacientes con diagnóstico de VIH confirmado por Western Blot, sin importar el tiempo de diagnóstico.	Pacientes con un antecedente de demencia y enfermedad del SNC por otra etiología conocida. (Historia médica de epilepsia, desorden psiquiátrico severo, trauma craneo encefálico severo, ECV, infecciones oportunistas del SNC, tumor del SNC).
	Abuso o dependencia a drogas en los últimos 12 meses: alcohol, marihuana, cocaína, heroína, opiáceos, cemento de contacto. <i>*Según criterios del DSM IV</i>
	Todos los pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión.

3.6.2. Muestra: Definimos como universo el total de pacientes que pertenecen a la Unidad Integral de PPV del Hospital General Enrique Garcés, es decir 900 pacientes, y tomamos una prevalencia del 6% de Demencia asociada a VIH. Este valor se obtiene al considerar que el 30% de los pacientes con VIH tiene trastornos neurocognitivos y de estos, el 20% tiene Demencia. Fueron incluidos todos los pacientes que acudan a su consulta y cumplan con criterios de inclusión hasta completar el número de la muestra. La fórmula utilizada para calcular el tamaño muestral fue:

$$n = \frac{N \times p \times q \times (Z)^2}{(N-1) e^2 + p \times q \times Z^2}$$

Z	Nivel de confianza (1.96-95%)
E	Error de la muestra (0.05) representa el 5%
P	Prevalencia (0.06)
Q	P-1 (0.92)
N	Universo: 900 pacientes

$$n = \frac{(900) \times (0.06) \times (0.92) \times (1.96)^2}{(899) \times (0.05)^2 + (0.06) \times (0.92) \times (1.96)^2}$$

$$n = \frac{190.77}{2.24 + 0.21}$$

$$n = \frac{190.77}{2.45}$$

$$n = 77.8 \rightarrow 78$$

$$n = 78 + 10\% \text{ de datos perdidos (7.8)} = 85.8 \text{ pacientes} \rightarrow \mathbf{86 \text{ pacientes.}}$$

3.7. Métodos e instrumentos de recolección de dato: (Anexo 2 y 3)

3.7.1. Procedimiento de Recolección de la Información:

- Previa explicación del objetivo del estudio y firma del consentimiento informado (*Anexo 1*) se procedió a recolectar datos sobre edad, género y uso de drogas usando como fuente de información a los pacientes, en una entrevista a los pacientes.
- De la Historia Clínica se recogieron los datos sobre TARMA, niveles de CD4+ y carga viral; mismos que fueron anotados en un formulario realizado por los autores de la investigación (*Anexo 2*).
- Posteriormente se aplicó la Escala Internacional de Demencia para pacientes con VIH (*Anexo 3*). Los pacientes fueron informados en la sala de espera en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital General Enrique Garcés y llevados a un aula tranquila y separada para aplicar la escala. Esta recolección se hizo durante los meses de Noviembre y Diciembre de 2013.

3.8. Análisis de Datos

- Se creó una base de datos en EPI-INFO.
- Se realizó análisis de frecuencia o promedio en cada una de las variables.
- Se realizaron cruces entre las variables referidas a las características personales de los pacientes, su estadio clínico, el uso de TARMA y las variables de la Escala Internacional de Demencia, utilizando las pruebas estadísticas correspondientes: Chi cuadrado, OR y ANOVA.

3.9. Aspectos Bioéticos

- Todos los pacientes que estuvieron dispuestos a formar parte del estudio fueron previamente informados sobre su participación en el mismo; se les dio una explicación de los objetivos de la investigación y del problema base que motivó este estudio. Bajo ningún concepto se provocó daño a los participantes, ya sea con intención, por omisión o negligencia.
- Los participantes firmaron un consentimiento informado y todos los datos e información recabados fueron puestos bajo resguardo y manejados bajo el principio de confidencialidad.
- En los casos en que el paciente presentaba signos de demencia producida por VIH, se informó al Jefe del Servicio, para realizar un análisis de los factores de riesgo del paciente, además de sus redes de apoyo y brindarle seguimiento con un equipo multidisciplinario.

CAPÍTULO IV

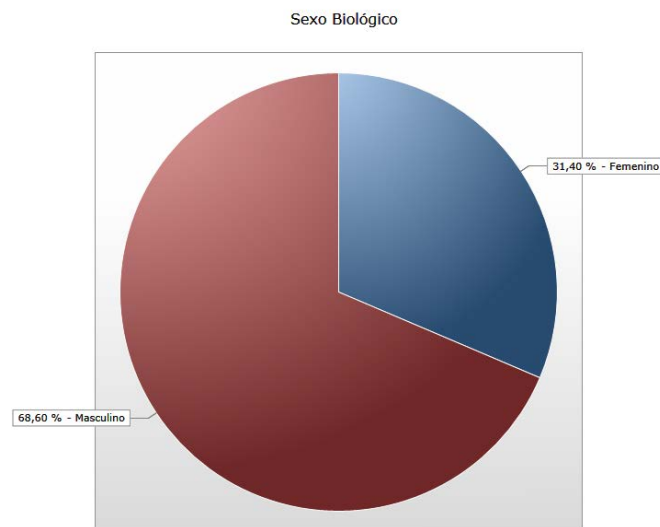
RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

El estudio incluyó a 86 pacientes infectados con VIH que están siendo atendidos en la Unidad Integral de PVV del Hospital General Enrique Garcés. El promedio de edad de la población estudiada fue de 35 años ($DE=\pm 10.03$). El 90% de los pacientes del estudio se ubican por debajo de los 50 años.

La población tiene un mayor porcentaje de hombres que de mujeres. *(Ver gráfico 7)*

Gráfico 7. Distribución de la Población de acuerdo a su sexo biológico. (N=86)



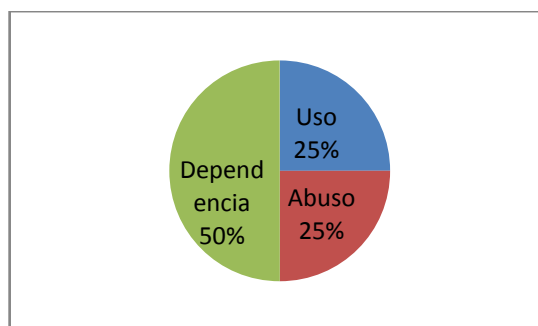
Fuente: Entrevista a pacientes VIH atendidos en el Hospital Enrique Garcés (HEG).

4.1.1 CONSUMO PASADO DE DROGAS

En cuanto al consumo de drogas en el pasado, el 67.44% nunca las había consumido, mientras que un 32.56% corresponde a pacientes que alguna vez consumió algún tipo de droga.

Del total de usuarios de drogas, al 25% se lo catalogó como usuario de drogas, el 25% tuvo abuso de drogas y el 50% tuvo dependencia a drogas. (Ver gráfico 8)

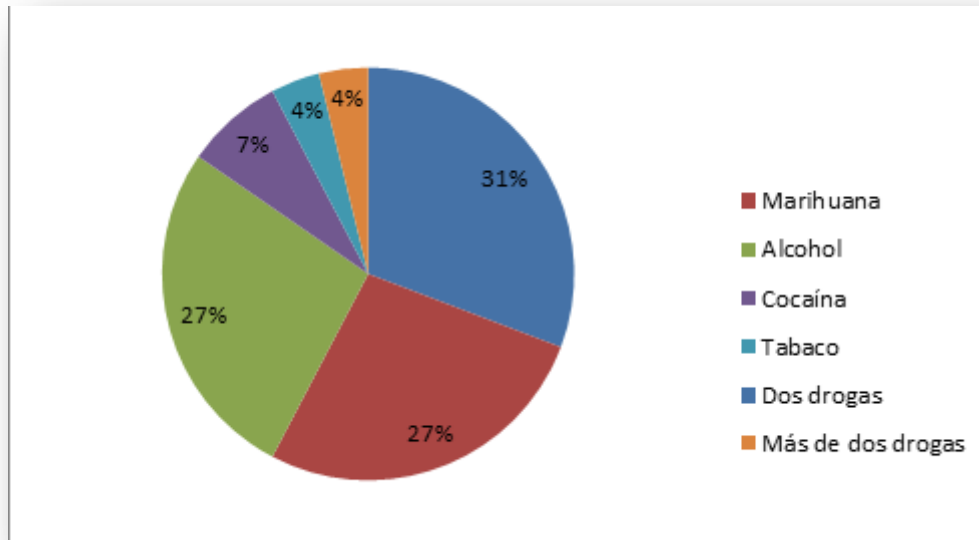
Gráfico 8. Tipo de consumo de drogas por los pacientes con VIH. (N=27)



Fuente: Entrevista a pacientes VIH atendidos en el Hospital Enrique Garcés (HEG).

El 8.14% de todos los pacientes del estudio consumió marihuana, 8.14% alcohol, 2.33% consumieron cocaína, 2.33% tabaco. 9.30% de pacientes del estudio consumieron dos drogas y 1.16% de los pacientes consumieron más de dos drogas. El tiempo promedio de consumo de drogas fue de 2 años y medio ($DE = \pm 5$ meses). (Ver gráfico 9)

Gráfico 9. Tipo de drogas consumidas por la población del estudio. (N=27)



Fuente: Entrevista a pacientes VIH atendidos en el Hospital Enrique Garcés (HEG).

4.1.2. ESTADIO CLÍNICO DE LOS PACIENTES

La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico en nuestra población fue de 3.1 años ($P_{25}=1.2$ años; $P_{75}=6.1$ años) y la mediana de CD4+ fue de 330 cel/mm³ ($P_{25}=234$ cel/mm³; $P_{75}=512$ cel/mm³) en el momento del estudio. Se utiliza mediana porque en ambos casos existen valores extremos (1 mes - 20 años y 100 cel/mm³ - 1384 cel/mm³) que distorsionan el promedio.

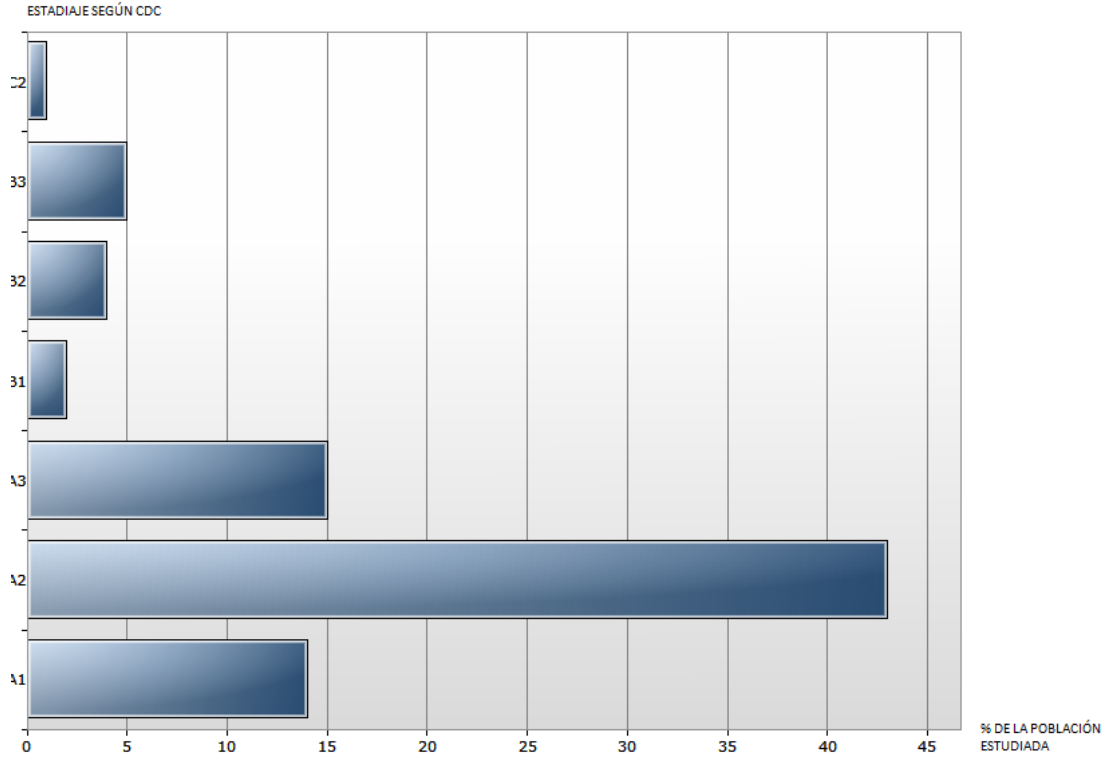
El promedio de la carga viral en el total de la población fue 22930 copias ($\log_{10}=4.36$), con una desviación estándar de +/- 8.635 copias. Además la mediana fue <20 copias lo que representa carga viral indetectable.

De los 86 pacientes estudiados, 75 (87,21%) se encontraban recibiendo terapia antirretroviral; de estos, 56(74.67%) tuvieron carga viral indetectable y 15 (20%) carga viral detectable en su último control. 11 (12.79%) pacientes no estaban en TARMA; de estos, 1(9.09%) tuvieron carga viral indetectable y 7 (63.64%) carga viral detectable en el último control.

Es importante mencionar que, 7 (8.14%) pacientes no contaban con resultados de carga viral, debido a que eran de reciente diagnóstico y en el último trimestre (Agosto-Noviembre de 2013) el Instituto Nacional de Salud Pública e Investigación (INSPI) no dispuso de reactivos para la determinación de carga viral.

Al momento del diagnóstico como pacientes portadores de VIH, 44 (51.19%) de los pacientes se encontraron en estadio A2 según la clasificación del CDC, 15 (17.86%) en estadio A3, 14 (16.67%) en A1, 6 (5.95%) en B3, 4 (4.76%) en B2, 2 (2.38%) B1 y 1 (1.19%) en C2. Por lo tanto, los pacientes considerados en fase de SIDA representan el 25% de nuestra población, en ese período.*(Ver gráfico 10)*

Gráfico 10. Distribución de la población en estudio por Estadio de la enfermedad según CDC.



Fuente: Historia clínica de los pacientes VIH atendidos en el Hospital Enrique Garcés (HEG).

4.1.3. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN LA POBLACIÓN

Como ya se dijo anteriormente, 11 (12.79%) pacientes no estaban en TARMA, debido a que no cumplían con los criterios para inicio de TARMA o eran de reciente diagnóstico. La mediana de uso de TARMA en nuestra población es 1.8 años ($P_{25}=4$ meses, $P_{75}=4.15$ años).

La terapia antirretroviral más usada en nuestros pacientes fue TDF+FTC+EFV*, usada en 50 pacientes (58.14%). Otras terapias usadas son: 3TC+AZT+EFV* 12 (13.95%), ABC+3TC+EFV*6 (6.98%), AZT+3TC+L/r*3 (3.49%), TDF+FTC+L/r* 2 (2.33%), y 3TC+ABC+L/r*2 (2.33%).

*TDF= Tenofovir, FTC= Emtricitabina, EFV=Efavirenz, 3TC=Lamivudina, AZT=Zidovudina, ABC=Abacavir, L/r= Lopinavir/Ritonavir

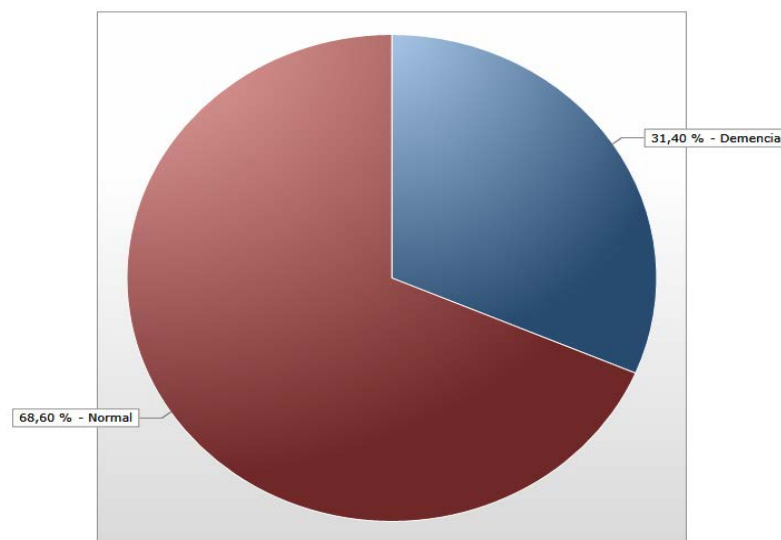
De los 75 pacientes que reciben TARMA, 69 (91.86%) no han tenido abandono del tratamiento, por lo que se puede decir que la población presenta una buena adherencia.

4.2. DEMENCIA

La Escala Internacional de Demencia se valora con un puntaje máximo de 12 puntos. Un paciente con puntaje igual o menor a 10, deberá ser evaluado más a fondo por sospecha de una posible demencia.

El puntaje promedio de acuerdo a la Escala Internacional de Demencia en nuestro estudio fue de 10.5 (DE=1.5 puntos); dos tercios de la población, es decir 59 pacientes (68.6%) presentaron un valor normal en dicha escala. *(Ver gráfico 11)*

Gráfico 11. Prevalencia de Demencia en los pacientes del estudio. (N=86)



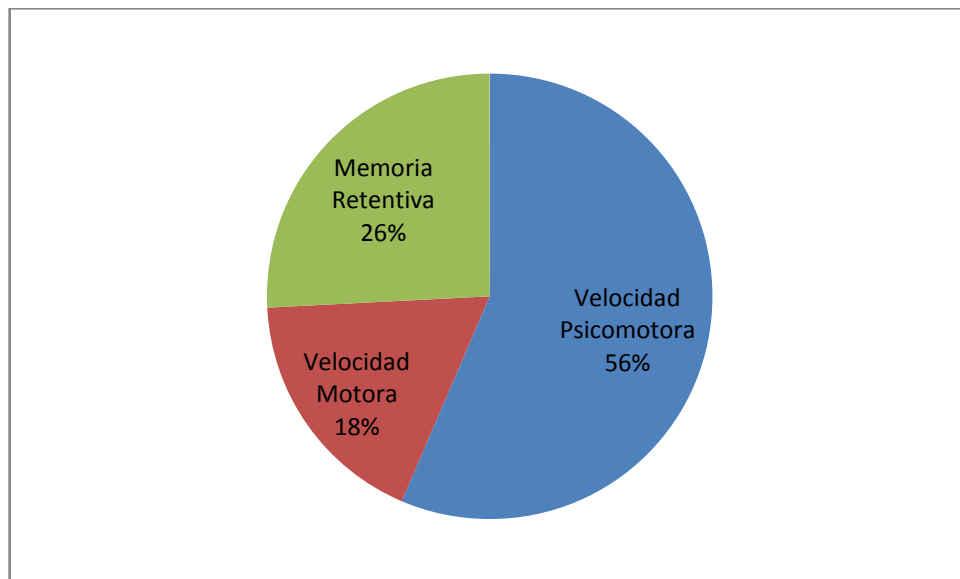
Fuente: Aplicación de la Escala a pacientes VIH atendidos en el Hospital Enrique Garcés (HEG).

La escala valora 3 dominios cognitivos, cada uno con un valor máximo de 4 puntos. En nuestra población el promedio del valor de la memoria retentiva fue 3.5 (DE=± 0.5); el promedio de la

velocidad psicomotora fue 3.2 (DE= \pm 1.1) y el promedio de la velocidad motora fue 3.8 (DE= \pm 0.44).

El valor más frecuentemente afectado fue el de la velocidad psicomotora como se observa en el siguiente gráfico: (Ver gráfico 12)

Gráfico 12. Porcentaje de afectación de los dominios cognitivos que valora la Escala Internacional de Demencia. (N=86)



Fuente: Aplicación de la Escala a pacientes VIH atendidos en el Hospital Enrique Garcés (HEG).

Al analizar el valor de memoria retentiva, velocidad psicomotora y motora, en relación con un valor alterado en la IHDS (Escala Internacional de Demencia) se obtuvieron los siguientes datos:

- Si un paciente obtiene un valor bajo (menor a 3) en memoria retentiva tiene 9.2 veces más riesgo de presentar demencia (IC=2.9-29.1) con una $p=0.00016$. (Test de Fisher).

- Si un paciente tiene un valor bajo en velocidad psicomotora es 15.5 veces más probable el desarrollo de demencia (IC=4.9-49.15) con una $p=0.0000002$ (Test de Fisher).
- Si un paciente presenta un valor bajo en velocidad motora tiene 13.6 veces más riesgo de desarrollar demencia (IC=3.3-55) con $p=0.00007$ (Test de Fisher).

4.2.1. Relación entre edad, sexo biológico y Demencia.

7 (25.93%) de los pacientes que presentaron un valor menor a 10 en la Escala Internacional de Demencia fueron mujeres, mientras que en los hombres fueron 20 (33.90%). Es 1.4 veces más probable que se presente la alteración en los hombres que en las mujeres (con intervalo de confianza 0.5 - 1.04 para este OR). La prueba de Yates da un valor de $p=0.62$, por lo que no se puede asegurar que el sexo biológico sea un factor de riesgo. (Ver Tabla 13)

Tabla 13. Relación entre sexo biológico y demencia.

Sexo biológico	Demencia	Normal	Total
Femenino	7	20	27
%	25,93%	74,07%	100,00%
Masculino	20	39	59
%	33,90%	66,10%	100,00%
TOTAL	27	59	86
%	31,40%	68,60%	100,00%

Fuente: entrevista a pacientes HEG + Aplicación de la Escala Internacional de Demencia.

28.21% de los pacientes menores de 50 años presentaron Demencia en comparación con el 62.50% de los pacientes mayores de 50 años. Es 4.2 veces más probable que los pacientes mayores de 50 años presenten demencia (IC= 0,9-19.2), pero el Test de Fisher da $p=0.10$ por lo que esa diferencia no es estadísticamente significativa. (Ver Tabla 14)

Tabla 14. Relación entre edad y demencia.

	Demencia	Normal	Total
<50 años	22	56	78
%	28,21%	71,79%	100,00%
>50 años	5	3	8
%	62,50%	37,50%	100,00%
TOTAL	27	59	86
%	31,40%	68,60%	100,00%

Fuente: entrevista a pacientes HEG + Aplicación de la Escala Internacional de Demencia

4.2.2. Relación entre consumo de drogas y Demencia.

El 28.57% de los pacientes consumidores de drogas y el 32.76% de los que no consumidores de drogas presentaron demencia. EL OR es de 0.82 (IC= 0.30-2.20), y la $p=0.88$; por lo que este hallazgo contradice a lo esperado, mas no es concluyente. (Ver Tabla 15)

Tabla 15. Relación entre antecedentes de drogas y demencia

	Demencia	Normal	Total
Uso de Drogas pasado?			
SI	8	20	28
%	28,57%	71,43%	100,00%
No	19	39	58
%	32,76%	67,24%	100,00%
TOTAL	27	59	86
%	31,40%	68,60%	100,00%

Fuente: entrevista a pacientes HEG + Aplicación de la Escala Internacional de Demencia.

En cuanto al tipo de consumo, el 28.57% de los pacientes con dependencia a drogas, 42.86% de los pacientes con abuso de drogas y el 14.29% de los pacientes que usaron drogas; presentaron un test positivo para demencia. Los números en cada categoría son demasiado pequeños para poder realizar pruebas estadísticas válidas, pero parece haber más demencia en los que presentan un tipo de consumo más severo. (Ver Tabla 16)

Tabla 16. Relación entre tipo de consumo de drogas y demencia.

Tipo de consumo	Demencia	Normal	Total
Uso de drogas	1	6	7
%	14,29%	85,71%	100,00%
Abuso de drogas	3	4	7
%	42,86%	57,14%	100,00%
Dependencia a drogas	4	10	14
%	28,57%	71,43%	100,00%
TOTAL	27	59	86
%	31,40%	68,60%	100,00%

Fuente: entrevista a pacientes HEG+ Aplicación de la Escala Internacional de Demencia.

El 28.99% de los pacientes que consumieron drogas por un tiempo menor a dos años y el 42.18% de los pacientes que consumieron drogas durante más de dos años presentaron demencia. Es 1.7 (IC=0.5-5.1) veces más probable el desarrollo de demencia cuando hay un período de consumo de drogas de más de dos años. Sin embargo, la p con Test de Yates es igual a 0.49, por lo que no es una diferencia estadísticamente significativa, ni se puede asegurar que sea un factor de riesgo. (Ver Tabla 17)

Tabla 17. Relación entre tiempo de consumo de drogas y demencia.

	Demencia	Normal	Total
<2 años	20	49	69
%	28,99%	71,01%	100,00%
>2 años	7	10	17
%	41,18%	58,82%	100,00%
TOTAL	27	59	86
%	31,40%	68,60%	100,00%

Fuente: entrevista a pacientes HEG+ Aplicación de la Escala Internacional de Demencia.

El 14.29% de los pacientes que consumieron alcohol, 50% de los pacientes que consumieron cocaína, 37.50% de los que consumieron dos drogas, 42.86% de los que consumieron marihuana; desarrollaron demencia. Los valores en cada categoría fueron muy pequeños para realizar pruebas estadísticas válidas y no es posible establecer con claridad asociación en esta variable.

Se reagruparon las drogas en: drogas que no han demostrado producir demencia (alcohol, tabaco, marihuana) en estudios previos y las drogas que han demostrado desarrollo de demencia (cocaína y uso de dos o más drogas). Presentando el primer grupo 25% de demencia y el segundo 36.36% de demencia. El OR es de 0.5 (IC=0.1-3.0), y la p calculada con el Test de Fisher es de 0.83; por lo tanto no se puede afirmar que sea un factor de riesgo.(ver Tabla 18)

Tabla 18. Relación entre tipo de droga y demencia.

	Demencia	Normal	Total
Drogas sin riesgo demostrado	4	12	16
%	25,00%	75,00%	100,00%
Drogas de Riesgo	4	7	11
%	36,36%	63,64%	100,00%
TOTAL	8	19	27
%	29,63%	70,37%	100,00%

Fuente: entrevista a pacientes HEG+ Aplicación de la Escala Internacional de Demencia.

4.2.3. Relación entre estadio clínico y Demencia.

El 22.73% de los pacientes que tienen carga viral indetectable, y 35.09% de los pacientes que tienen carga viral detectable presentan demencia; con OR=0.5 (IC=0.17-1.6) y una p=0.43, por lo que esta diferencia no es estadísticamente significativa, ni se puede definir si es un factor de riesgo. Como ya se mencionó siete pacientes no contaban con la carga viral en la historia clínica. (Ver Tabla 19)

Tabla 19. Relación entre carga viral y demencia.

	Demencia	Normal	TOTAL
Detectable	5	17	22
%	22,73%	77,27%	100,00%
Indetectable	20	37	57
%	35,09%	64,91%	100,00%
TOTAL	25	54	79
%	31,65%	68,35%	100,00%

Fuente: Historia clínica de los pacientes VIH del HEG + Aplicación de la Escala Internacional de Demencia.

El 45% de los pacientes que se encontraban en fase de SIDA y 28.57% de los pacientes que no estaban en fase de SIDA al momento del diagnóstico, presentaron demencia. El OR es de 2.4

(IC=0.7-5.7) y la p=0.27 según Test de Yates, por lo que no es estadísticamente significativa, ni se puede definir como factor de riesgo.(Ver Tabla 20)

Tabla 20. Relación entre estadiaje y demencia.

	Demencia	Normal	Total
SIDA	9	11	20
%	45,00%	55,00%	100,00%
VIH	18	45	63
%	28,57%	71,43%	100,00%
TOTAL	27	56	83
%	32,53%	67,47%	100,00%

Fuente: Historia clínica de los pacientes VIH del HEG + Aplicación de la Escala Internacional de Demencia.

El 37.10% de los pacientes con contajes de CD4 menores de 500 por mm³ (en el momento del estudio) y 18.18% de pacientes con contajes mayores a 500, presentaron demencia. Es 2.6 veces más probable desarrollar demencia con valores menores de CD4 (IC=0.7-8.8). Sin embargo, la p calculada con el Test de Fisher dio 0.17, por lo que esta diferencia no es estadísticamente significativa. Dos pacientes no presentaron valor de CD4+ en la historia clínica debido a que eran de reciente diagnóstico.(Ver tabla 21)

Tabla 21. Relación entre contaje de CD4 y demencia.

	Demencia	Normal	Total
<500	23	39	62
%	37,10%	62,90%	100,00%
>500	4	18	22
%	18,18%	81,82%	100,00%
TOTAL	27	57	84
%	32,14%	67,86%	100,00%

Fuente: Historia clínica de los pacientes VIH del HEG.

El 32.88% de los pacientes en los que el tiempo de diagnóstico fue mayor de 6 meses presentó demencia, mientras que en los pacientes de diagnóstico reciente (<6 meses) hubo 23.08% de demencia. El OR es 1.6 (IC=1.4-6.4), y según el Test de Fisher la p es de 0.74; por lo que esa diferencia no es estadísticamente significativa y no es concluyente como factor de riesgo. (Ver Tabla 22)

Tabla 22. Relación entre tiempo de diagnóstico y demencia.

	Demencia	Normal	Total
>6 meses	24	49	73
%	32,88%	67,12%	100,00%
Dg. Reciente	3	10	13
%	23,08%	76,92%	100,00%
TOTAL	27	59	86
%	31,40%	68,60%	100,00%

Fuente: Historia clínica de los pacientes VIH del HEG+ Aplicación de la Escala Internacional de Demencia.

4.2.4. Relación entre uso de TARMA y Demencia.

El 36% de los pacientes que reciben terapia antirretroviral presentan demencia, y ninguno de los pacientes que no reciben TARMA tiene demencia. La p es 0.03, por lo que esta diferencia contraria a la esperada es estadísticamente significativa. El OR no se puede calcular ya que una de las categorías presenta valor de cero. (Ver Tabla 23)

Tabla 23. Relación entre uso de TARMA y Demencia.

	Demencia	Normal	Total
¿Recibe terapia antirretroviral?			
SI	27	48	75
%	36,00%	64,00%	100,00%
NO	0	11	11
%	0,00%	100,00%	100,00%
TOTAL	27	59	86
%	31,40%	68,60%	100,00%

Fuente: Historia clínica de los pacientes VIH del HEG+ Aplicación de la Escala Internacional de Demencia.

Se investigaron los tipos de terapia antirretroviral en relación con la presencia de Demencia, para lo cual estos tratamientos se dividieron en dos grupos: TDF+FTC+EFV debido a que es el esquema preferencial según el MSP y en otro grupo los otros esquemas utilizados para TARMA. En el primer grupo se obtuvo 34% de pacientes con demencia y en el segundo grupo 40%. El OR es de 1.2 (IC=0.4-3.4), y p es 0.79 con el Test de Yates, por lo que no se puede afirmar que el tipo de tratamiento represente un factor de riesgo.(ver Tabla 24)

Tabla 24. Relación entre tipo de TARMA y demencia.

	Demencia	Normal	Total
Otros tratamientos	10	15	25
%	40,00%	60,00%	100,00%
TDF+FTC+EFV	17	33	50
%	34,00%	66,00%	100,00%
TOTAL	27	48	75
%	36,00%	64,00%	100,00%

Fuente: Historia clínica de los pacientes VIH del HEG+ Aplicación de la Escala Internacional de Demencia.

El 14.29% de pacientes que no han tenido abandono de TARMA y 32.91% de los pacientes que ha tenido mala adherencia al tratamiento tiene demencia. El OR es 0.3 (IC=0.03-2.9) y la p es de

0.5, por lo que la diferencia no es estadísticamente significativa, ni se puede definir como factor de riesgo.

Tabla 25. Relación entre abandono del tratamiento y demencia.

Abandono del tratamiento	Demencia	Normal	Total
SI	1	6	7
%	14,29%	85,71%	100,00%
NO	26	53	79
%	32,91%	67,09%	100,00%
TOTAL	27	59	86
%	31,40%	68,60%	100,00%

Fuente: Historia clínica de los pacientes VIH del HEG+ Aplicación de la Escala Internacional de Demencia.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

5.1. DISCUSIÓN

Este es un estudio descriptivo transversal en el cual se investigó la prevalencia de demencia asociada a la infección por el VIH, así como los aspectos clínicos y de tratamiento que podrían estar asociados a la presencia del deterioro cognitivo. El estudio se realizó en los pacientes ambulatorios con infección por VIH que acuden a la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital General Enrique Garcés en el período Noviembre-Diciembre de 2013, participando un total de 86 pacientes.

La población de este estudio tiene un promedio de 35 años ($DE=+/-10.4$), siendo el 90% de los pacientes menores de 50 años. En nuestro estudio los pacientes mayores de 50 años presentaron mayor prevalencia de demencia que los pacientes menores de 50 años, siendo una diferencia no estadísticamente significativa. Farrah et al.⁽⁹⁾ reportan en su estudio un 30% de población por encima de los 50 años, mientras que en esta investigación solo el 10% los pacientes que están por encima de los 50 años. Podemos decir que la población de este estudio es adulta joven en su gran mayoría y está acorde con el perfil mundial de la epidemia. No se tomaron en cuenta los pacientes con presencia de enfermedades oportunistas del SNC, ni con alteraciones neurológicas diagnosticadas por otra causa conocida como Alzheimer, vasculitis y Parkinson; que son más prevalentes en los adultos mayores. En el estudio de Farrah también se demuestra una mayor prevalencia de demencia en pacientes mayores de 50 años, lo que se correlaciona con nuestro estudio donde se ve un OR de 4.2 (IC= 0,9-19.2), aunque no es factor

de riesgo concluyente. La explicación de que no sea un factor de riesgo concluyente puede ser que nuestra población adulta mayor era muy pequeña, de solo 8 pacientes (10%).

Vassallo M. et al. ⁽¹⁰⁾ indican que el sexo masculino es un factor de riesgo para el desarrollo de Demencia asociada a VIH. En nuestra muestra poblacional el 33.9% de los hombres y el 25.9% de mujeres tenían signos de demencia, representó un riesgo 1.4 veces mayor de tener demencia en los hombres. Esta diferencia no es estadísticamente significativa, ni es concluyente como factor de riesgo. Otros estudios tampoco han demostrado datos concluyentes de existencia de relación entre sexo y HAD. Incluso algunos estudios reportan mayor prevalencia de HAD en mujeres. ⁽⁹⁾ Ya que la fisiopatología e historia natural de la infección por VIH es igual en hombres y mujeres, esta diferencia se podría explicar por la mayor dificultad de las mujeres al acceso a salud, por ende al diagnóstico temprano de infección por VIH; y por los hábitos diferentes entre ambos sexos. Creemos que en nuestro estudio se presenta más prevalencia de HAD en los pacientes de sexo masculino debido a la práctica de uso de drogas; en este estudio el 93% de los pacientes que consumieron drogas fueron hombres.

La prevalencia de demencia en nuestro estudio fue de 31.40%, representando 1/3 del universo. Esta prevalencia es más alta que las encontradas en otros estudios, como se muestra en la siguiente tabla: *(ver Tabla 26)*

Tabla 26. Prevalencia de HAD en estudios previos.

Autores	Año	Prevalencia de trastornos neurocognitivos	Prevalencia Demencia
Gisslén-Price et al.⁽¹⁾	2011	60%	2-3%
Grant et al.⁽⁶⁾	2005	30-50%	1-2%
Grant-Atkinson y col.⁽⁶⁾	1999	30-50%	4-7%
Vasallo-Durant y col.⁽¹⁰⁾	2013	26%	3%

Fuente: Prevalencias de Demencia en pacientes infectados por VIH en estudios previos, cuadro realizado por los investigadores.

Esta prevalencia elevada puede ser el resultado de la falta de valoración con otros instrumentos que permitan evaluar las esferas cognitivas dominantes, para poder definir con exactitud si se afectan estas esferas por lo menos 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal, para que sea considerado como demencia asociada a la infección por VIH (HAD), ya que la Escala Internacional de Demencia (IHDS) valora en especial la presencia de demencia y no de trastorno asintomático (ANI) menor o desorden motor cognitivo menor (MCMD). Haddow et al.⁽⁴⁴⁾ reporta una sensibilidad de la IHDS para HAD entre el 70 al 90% para HAD. Esto cuando es una escala que se ha validado en un determinado idioma y población, como es el caso de la escala utilizada en este estudio, la cual fue validada para población ecuatoriana; sin embargo, no se cuentan con datos de su sensibilidad para diagnosticar ANI ni MCMD. Además, en nuestro estudio no se investigó si hay afectación en la vida diaria, que es otro criterio para definir HAD, como lo indican Gisslén-Price et al.⁽¹⁾ Debido a todo esto, los investigadores creemos que la prevalencia que se obtuvo en este estudio no está sobreestimada. Es muy

importante recalcar la importancia del tamizaje trastornos neurocognitivos, ya que un tercio de nuestro universo presentó un diagnóstico presuntivo de demencia.

La IHDS valora 3 dominios cognitivos, en este estudio el promedio del valor de la memoria retentiva fue 3.5 (DE=± 0.5); el promedio de la velocidad psicomotora fue 3.2 (DE=±1.1) y el promedio de la velocidad motora fue 3.8 (DE=±0.44). Al valorar el porcentaje de afectación de cada dominio, el valor de la velocidad psicomotora fue la más afectada. Además fue un factor de riesgo importante (15.5 veces más probable la presencia de demencia cuando está afectada). Esto puede indicar que es el dominio que se más afecta o se afecta más tempranamente, por lo que deberían realizarse un estudio que compare la afectación de la velocidad psicomotora y la prevalencia del trastorno asintomático (ANI). Además, creemos que la escolaridad puede ser un factor que influye en el deterioro de este dominio cognitivo, dato con el que no se contó dentro de esta investigación, por lo que se recomiendan estudios posteriores con esta variable.

En este estudio los pacientes que no tuvieron historia de consumo de drogas presentaron un menor porcentaje de demencia (32.76%), un OR= 0.82(IC= 0.30-2.20), y $p=0.88$; por lo que no es concluyente pero parece contradictorio a lo esperado. Desplast P et al. ⁽⁴¹⁾ toman como factor de riesgo el consumo de drogas en el pasado; sin embargo, se recomienda realizar estudios posteriores con pacientes que consuman drogas en el momento del estudio, ya que en esta investigación se excluyó a los pacientes que consumieron drogas en los últimos 12 meses.

En cuanto al tipo de consumo, el grupo de los pacientes que tuvieron abuso de drogas presentaron mayor porcentaje de demencia, seguido del grupo que tenía dependencia a drogas lo que concuerda con la hipótesis de que el tipo de consumo afecta al desarrollo de

demencia.⁽³⁶⁾ Sin embargo, en nuestro estudio no se pudo realizar análisis estadístico debido a que el número de pacientes en cada categoría era muy pequeño.

VARIABLES COMO EL TIEMPO DE CONSUMO (MAYOR DE 2 AÑOS), LA CANTIDAD Y EL TIPO DE DROGAS CONSUMIDAS (MÁS DE TRES O COCAÍNA) PRESENTARON ASOCIACIÓN CON UN MAYOR PORCENTAJE DE DEMENCIA, SIN PRESENTAR DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS. COHAN ET AL.⁽³⁶⁾ RELACIONA EL USO DE OPIOIDES Y COCAÍNA COMO UN FACTOR DE RIESGO IMPORTANTE, LO QUE CORROBORA LA HIPÓTESIS.

NJAMNSHI ET AL.⁽⁴²⁾ INDICA QUE EL ESTADÍO CLÍNICO ES EL FACTOR PRONÓSTICO Y DE RIESGO MÁS IMPORTANTE. EL 25% DE LOS PACIENTES DE ESTE ESTUDIO PRESENTARON CRITERIO DE SIDA SEGÚN EL ESTADIAJE DEL CDC EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO. SEGÚN EL CDC, CUANDO A UN PACIENTE EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO ES CLASIFICADO EN UN ESTADIO, ESTE NO RETROCEDE Y SOLO PROGRESA. ADEMÁS, 66% DE LOS PACIENTES PRESENTABAN CARGA VIRAL INDETECTABLE, Y DE ESTOS 56 (79%) SE ENCONTRABAN RECIBIENDO TARMA Y 51% SE ENCONTRARON EN ESTADIO A2.

PARA SIMIONI ET AL.⁽⁴³⁾ LA CARGA VIRAL DETECTABLE FUE UN FACTOR DE RIESGO. EN NUESTRO ESTUDIO PARADÓJICAMENTE LOS PACIENTES CON MAYORES CARGAS VIRALES PRESENTARON MENOR PORCENTAJE DE DEMENCIA, CREEMOS QUE ESTO PUEDE DEBERSE A QUE EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA E INVESTIGACIÓN (INSPI) NO DISPUSO DE REACTIVOS PARA LA DETERMINACIÓN DE CARGA VIRAL EN LOS MESES PREVIOS A LA INVESTIGACIÓN, POR LO QUE FALTAN ALGUNOS DATOS. ADEMÁS, UNA LIMITACIÓN IMPORTANTE DEL ESTUDIO ES QUE ALGUNOS VALORES DE CD4+ Y CARGA VIRAL, A PESAR DE SER LOS ÚLTIMOS REGISTRADOS EN LA HISTORIA CLÍNICA, TENÍAN DIFERENCIA DE HASTA 5 MESES EN RELACIÓN AL PERÍODO DE APLICACIÓN DE LA ESCALA. TAMBIÉN HABRÍA QUE ANALIZAR CUANTO TIEMPO DE TARMA TENÍAN LOS PACIENTES, EN EL ESTUDIO HUBIERON 15 (21.13%) PACIENTES QUE SE ENCONTRABAN EN TARMA Y TENÍAN CARGA VIRAL DETECTABLE, ESTO PUEDE EXPLICARSE PORQUE PARA CONSIDERAR ÉXITO DEL TRATAMIENTO SE DEBEN

cumplir por lo menos 24 semanas desde el inicio de TARMA. Por lo tanto, puede ser que los pacientes estaban en un período menor desde el inicio del tratamiento y por ende aún tenían carga viral indetectable.

Los pacientes en fase de SIDA al momento del diagnóstico presentaron mayor riesgo de HAD que los pacientes que no estaban en fase de SIDA, con un OR=2.4 (IC=0.7-5.7) y $p=0.27$, esto aunque no es estadísticamente significativo, es concordante con los resultados de otros estudios donde la demencia asociada a VIH se presenta en períodos más avanzados de la enfermedad. Njamshiet. al. ⁽⁴²⁾ toman como factor predictivo para el desarrollo de HAD el estadiaje según el CDC y un recuento menor de CD4. Los investigadores de este estudio creen que el resultado puede no ser significativo debido a que se excluyeron a los sujetos con enfermedades oportunistas del SNC, incluyendo pacientes con enfermedades como: Encefalitis por citomegalovirus, toxoplasmosis cerebral, parálisis y meningitis por Tuberculosis. Se recogieron datos de 102 pacientes, de los cuales 16 no cumplieron con criterios de inclusión, y de estos 8 presentaron enfermedades oportunistas del SNC. Debido a que estas son enfermedades que se presentan en individuos con estadíajes más avanzados de la enfermedad, puede ser un motivo por el cual nuestro análisis no fue significativo. Además no se incluyeron a las personas hospitalizadas en los últimos 3 meses, lo que limita la valoración de algunos pacientes en Fase C según el CDC.

En nuestro estudio se vio más prevalencia de HAD en pacientes con contajes menores a 500 cel./mm³, lo que sin ser un valor estadísticamente significativo, si concuerda con la hipótesis. Es

un resultado esperado debido a que un valor de CD4 < 500, representa mayor tiempo de infección y por ende mayor daño del SNC por parte del VIH.

En este estudio el tratamiento antirretroviral no demostró ser un factor para el desarrollo de demencia. Sin embargo, el tratamiento ayuda a mejorar el valor de CD4 y mantener cargas virales indetectables; por lo tanto la instauración de una terapia antirretroviral temprana es una de las principales dianas terapéuticas para la demencia asociada a VIH. Una de las limitaciones de nuestro estudio es que no se evaluó a los pacientes al inicio del diagnóstico; además los pacientes que participaron en el estudio, son pacientes que se encuentran en constante control. Una de las posibles explicaciones estos resultados es que dentro de la muestra poblacional que se tomó existían tanto pacientes con diagnóstico reciente que han iniciado terapia en los últimos meses o aún no la reciben como también pacientes con muchos años de diagnóstico. Los valores estadísticos muestran que la mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico en nuestra población fue de 3.1 años ($P_{25}=1.2$ años; $P_{75}= 6.1$ años) siendo el valor máximo 20 años. Y la mediana de uso de TARMA en nuestra población es 1.8 años ($P_{25}=4$ meses, $P_{75}=4.15$ años). Por lo que hay extremos en tiempo de diagnóstico y uso de TARMA.

Además, de los 86 pacientes estudiados 87,21% se encontraban recibiendo terapia antirretroviral, de estos (74.67%) tuvieron carga viral indetectable, por lo que se puede decir que el TARMA ha sido efectivo en la mayoría de la población. Sin embargo, 20% de los pacientes que recibían TARMA tenían carga viral detectable, siendo el promedio de carga viral 22930 copias ($\log_{10}= 4.36$), lo que es alto. Se deberían analizar los factores que influyen en la presencia de carga viral detectable aun con tratamiento y un elevado porcentaje de adherencia al mismo.

Katryn. et al. (2010) ⁽²⁾ reportan que en el período preART, en los estadios A, B, C, había una prevalencia de demencia del 25 %, 42%, y 52 % respectivamente, en comparación al 36%, 40%, y 45% en la etapa ART. De igual forma, la incidencia de Demencia ha mostrado un decremento desde la introducción de ART, ubicándose en un amplio rango, entre el 15 al 50 %. Este éxito se debe al incremento del uso de agentes antirretrovirales, pero existe un incremento en la prevalencia de formas leves de alteración neurocognitiva, debida al perfeccionamiento de los criterios para el diagnóstico de las formas asintomáticas, que previamente no fueron reportadas.

El TARMA más usado en nuestro estudio fue TDF+FTC+EFV, este grupo presentó 34% de demencia asociada a VIH, siendo menor que con el uso de otros antirretrovirales, aun cuando la diferencia no es estadísticamente significativa. Se usó el TDF+FTC+EFV debido a que es el fármaco de esquema preferencial según el MSP y es el más usado en este grupo de pacientes. Además, se debe tomar en cuenta que se han reportado efectos colaterales en el SNC por fármacos antirretrovirales, especialmente el Efavirenz (EFV), lo cual puede afectar el resultado de las evaluaciones.

En estudios previos el Tratamiento con Antirretrovirales que poseen mayor capacidad para penetrar en el SNC se ha asociado con mejoría neurocognitiva en pacientes afectados por HAD.⁽²⁾

Los pacientes que tuvieron abandono de TARMA presentaron 14.29% de demencia, siendo mayor en los pacientes con buena adherencia lo que es contradictorio. Sin embargo, el Odds

Ratio no es concluyente ni la p estadísticamente significativa. Se deberían analizar los factores del abandono, y si este ocurre en pacientes con mejores niveles de CD4 y más reciente infección por VIH.

La familia de medicamentos que han probado tener mayor grado de penetrabilidad son los Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Nucleósido (NRTI); los Inhibidores de Transcriptasa Inversa No-Nucleósido (NNRTI) muestran moderada capacidad; por último, los Inhibidores de Proteasa (IP) tienen poca penetrabilidad al SNC.⁽³⁸⁾ Uno de los agentes de la familia de los NNRTIs, la Nevirapina alcanza los niveles más altos de concentración en LCR, seguida por el Efavirenz. Ha sido probado que el valor de este último agente en el LCR alcanza tan solo el 0.5% de aquel en plasma, sin embargo es suficiente para suprimir más del 50% de replicación viral, lo que concuerda con nuestro estudio, en el sentido que el uso de TDF+FTC+EFV es eficaz para disminuir la prevalencia de HAD.

La familia de los IPs son los de peor transporte a través de la Barrera Hematoencefálica; poseen buena liposolubilidad pero se unen a proteínas en el 95%, poseen un gran tamaño molecular y presentan gran afinidad por P-gp. Por esto, el fármaco Ritonavir el cual posee la capacidad de inhibir el P-gp, puede ser usado como potenciador en conjunto a otro IP y de esta forma incrementar sus concentraciones a nivel de SNC. Deberían hacerse más estudios para medir la eficacia de estos agentes. En nuestro estudio la dispersión de tipos de tratamiento resultó ser demasiado alta para evaluar cada uno de los fármacos.⁽³⁾

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

- 1.** La prevalencia de Demencia en nuestro estudio fue de 31.40%, más alta que la encontrada en otros estudios.
- 2.** El estudio mostró asociación entre edad, sexo biológico y desarrollo de Demencia asociada a VIH, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- 3.** Nuestro estudio no demostró asociación entre desarrollo de Demencia asociada a VIH y consumo de drogas, carga viral, uso de TARMA o Adherencia al Tratamiento.
- 4.** El tipo de consumo de drogas mostró asociación, siendo más prevalente cuando hay abuso y dependencia a drogas; cuando se consume más de dos años, si se consume cocaína o más de dos drogas hay más demencia; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- 5.** Tuvieron más demencia los pacientes que presentaron criterio de SIDA en el momento del diagnóstico, y los que tuvieron valores menores de CD4
- 6.** Los pacientes que usaban TDF+FTC+EFV, que es el esquema preferencial según el MSP, tuvieron menos porcentaje de demencia.

6.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- 1.** Al momento de recolectar la muestra hubo limitaciones debido a los criterios de exclusión ya que varios pacientes habían tenido enfermedades del SNC, habían sido

hospitalizados o consumían drogas al momento de esta investigación. De 102 pacientes, 16 no fueron aptos para el estudio.

2. En el presente estudio no analiza el estadio inicial ni la evolución de los pacientes, ya que solo se estudiaron a los pacientes en un momento determinado.
3. Los pacientes que fueron incluidos en el estudio son pacientes que acuden regularmente a control, por lo que no se estudian los pacientes que no tienen adecuado seguimiento.
4. El estudio no valora otros instrumentos de diagnóstico, ni la afectación en la vida diaria de los pacientes.
5. En este estudio no se investigó la escolaridad de los participantes.

6.2. RECOMENDACIONES Y APLICACIONES EN LA PRÁCTICA MÉDICA

1. Se debería realizar otro estudio donde se compare carga viral y conteo de CD4 actualizados para el momento de la aplicación de la escala de demencia.
2. Se debe utilizar habitualmente un instrumento como La Escala Internacional de Demencia, como tamizaje a todos los pacientes con reciente diagnóstico y posteriormente para valorar su progresión. También recomendamos aplicar otros instrumentos como la escala Mental Alternation Test, usada para el manejo de demencia de reciente diagnóstico, para confirmar la sospecha diagnóstica.

2A.-Además de La Escala Internacional de Demencia, se debe aplicar otras escalas que permitan valorar el Desorden Asintomático y el Desorden Motor Cognitivo Menor.

2B.-Además se debe usar otro tipo de escala para definir la severidad de HAD, como la escala Memorial SloanKettering (MSK) que combina el impacto de Sistema nervioso central (Demencia) y de médula espinal (Mielopatía).

- 3.** Posteriormente se debe tratar los síntomas que afectan a la vida del paciente con terapia farmacológica para reducir los síntomas. Por lo que se debería realizar un estudio sobre la afectación de la calidad de vida de los pacientes que presentaron un valor menor de 10 en la Escala Internacional de Demencia.
- 4.** La pauta más importante para el tratamiento de HAD es la instauración temprana de terapia antirretroviral.
- 5.** En los centros especializados de VIH/SIDA, la Demencia asociada a VIH debe ser tratada por un equipo multidisciplinario que comprenda: especialista en infectología, neurólogo, psiquiatra, psicólogo, enfermera y trabajador social.
- 6.** Parte importante del manejo de los pacientes es el apoyo familiar, por lo que el equipo multidisciplinario debe trabajar con la familia y las redes de apoyo del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Gisslén M, Richard RW, Nilsson S. The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence?. *BMC Infectious Diseases*. 2011; 11(356).
2. Kathryn A, Marks D, Kolson D, et al. HIV-Associated Neurocognitive Disorder: Pathogenesis and Therapeutic Opportunities. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010; 5(294–309).
3. Ellis R, Calero P, Stockin M. HIV Infection and the Central Nervous System: A Primer. *Neuropsychol Rev*. 2009 Abril; 10 (11065-009-9094-1).
4. Suman J, Gwenn A. Host and Viral Factors Influencing the Pathogenesis of HIV-Associated Neurocognitive Disorders. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2009 Abril; 4(175–189).
5. Organización Mundial de la Salud. International WHOAD Org. Dementia: a public health priority. Nota descriptiva. OMS; 2012. Report No. 362.
6. Woods S, Moore D, Weber E, Grant I. Cognitive Neuropsychology of HIV-Associated. *Neuropsychol Rev*. 2009 May; 19(152–168).
7. Cysique L, Waters E, Brew B. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combination of two cohorts. *J Neurovirol*. 2004; 10(350).
8. Zipurskia A, Gogolishvili D, Rueda S, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS. *Wolters Kluwer Health*. 2013 May; 27(2385–2401).
9. Farrah J, Mills E. Aging and HIV-Related Cognitive Loss. *JAMA*. 2012 July; 308(4).
10. Vassallo M, Durant J, Biscay V. Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders?. *AIDS*. 2013 Octubre; 00(00).
11. Stefan S, Vogele C, Siegfried G. Neuropsychiatric Complications of Efavirenz Therapy: Suggestions for a New Research Paradigm. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2010; 22:361–36
12. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362:22

13. Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366:378.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The Global HIV/AIDS pandemic. *MMR*. 2006; 55:841.
15. UNAIDS. Report on the Global AIDS epidemic [Monografía en Internet]*. Bangkok, Thailand; 2004. [ingreso el 25 de diciembre de 2013]. Disponible en: <http://www.unaids.org>
12. World Health Organization, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Progress on global access to HIV antiretroviral therapy: a report and beyond [Informe en Internet]*. Geneva, Switzerland; 2006. [ingreso el 3 de Enero de 2014]. Disponible en: http://www.who.int/hiv/fullreport_en_highres.pdf
13. Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP). Situación de la epidemia del VIH/sida en Ecuador. Informe UNGASS; 2010.
14. Subsecretaria de vigilancia de la salud Pública. Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP). VIH/SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual en Ecuador; 2012.
15. Burguer H, Weiser B. Biology of HIV-1 in women and men. *Clinical obstetrics and gynecology Rev*. 2010; 44:2-(137–143).
16. InfoSIDA. Informe de transmisión del VIH [Informe en Internet]*. 2011; [ingreso 4 febrero de 2014]. Disponible en: www.aidsinfo.nih.gov/infoSIDA.
17. Gutiérrez G, Del Rosario C. Biología molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/ Molecular biology of the human immunodeficiency virus (HIV). *Acta cient. Soc. Venez. Bioanalistas Esp*. 2001; 7(2):9-17.
18. Chen L, Liu J, Xu C, Keblesh J, Zang W, et al. HIV-1gp120 Induces Neuronal Apoptosis through Enhancement of 4-Aminopyridine-Sensitive Outward K⁺ Currents. *PLoS ONE* 6 Rev. 2011; (10): e25994.
19. Organización Campus Esther. [homepage on the internet]. España: Org; c2013 [actualizado diciembre 2013; citado febrero 2014]. Disponible en: www.campuesther.org.
20. Phillips D, Bourinbaier A. Mechanism of HIV spread from lymphocytes to epithelia. *Virology* 1992; 186:261–27.
21. Hollingsworth T, Anderson R, Fraser C. HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect*

Dis 2008; 198:687–693.

22. Atkins M, Carlin E, Emery V, Griffiths P, Boag F. Fluctuations of HIV load in semen of HIV positive patients with newly acquired sexually transmitted diseases. *BMJ* 1996; 313: 341–342.
23. Sturt A, Dokubo E, Sint T. Tratamiento antirretroviral (TAR) para el tratamiento de la infección por VIH en mujeres embarazadas que pueden recibir TAR. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Issue 6. Art. No: CD008440.
24. Verdejo M José. “Historia Natural de la Infección por VIH”. Edición 2008. España 2007. Pp-37
25. Mindel A, Tenant M. Natural history and management of early HIV infection. *BMJ*. MAY 2001; (332).
26. Díaz TM, Lubin C. Definición de caso y clasificación de la infección por vih y SIDA. *Rev. Cubana Med* 1998; 37(3):157-65.
27. Central Disease Control CDC. Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance; Case Definition for AIDS among Adolescents and Adults; 1993.
28. Barreiro P, Del Castillo J, González J. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y nucleótidos. *Manual del SIDA*. 4ª edición. 2001.
29. Panel de de Expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de GESIDA/ Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [actualización enero 2013]. *EnfermInfeccMicrobiolClin J*. Pp 6-14.
30. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. [Monografía online]* Department of Health and Human Services. [citado 19 febrero 2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
31. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Guía de atención Integral para Adultos y Adolescentes con infección por VIH/SIDA. 2013.
32. Boissé L, Gill J, Power C. HIV Infection of the Central Nervous System: Clinical Features and Neuropathogenesis. *Neurologic Clinic*. 2008; 26:3(799).
33. Millana L. Deterioro Neuropsicológico en la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en una población penitenciaria. *Universidad Complutense*. 2004; (102)

34. Nabha L, Duong L, Timpone J. HIV-Associated Neurocognitive Disorders: Perspective on Management Strategies; *Drugs Rev.* 2013;73(893)
35. Antinori A, Arendt G, Becker J, Brew, et al. Updated research nosology for HIV – associated neurocognitive disorders. *Neurology.* 2007; 69:18(1790).
36. Wojna V, Skolasky R, Hechavarría R, et al. Prevalence of human immunodeficiency virus– associated cognitive impairment in a group of Hispanic women at risk for neurological impairment. *Journal of Neurovirology.* 2006; 12-5 (356).
37. Nath A, Schiess N, Venkatesan A, et al. Evolution of HIV dementia with HIV infection. *International Review of Psychiatry.* 2008; 20-1 (26).
38. Cohen M, Gorman J. *Comprehensive Textbook of AIDS Psychiatry.* New York: Oxford University Press; 2008.
39. Simioni S, Cavassini M, Annoni J, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010, 24: (243-1250).
40. Kaul M. HIV-1 associated dementia: update on pathological mechanisms and therapeutic approaches. *Infectious & Inflammatory Disease Center, Burnham Institute for Medical Research. California. USA.CurrOpinNeurol Rev.* 2009;22(3).
41. Desplats P, Dumaop W, Smith B, et a. Molecular and pathologic insights from latent HIV-1 infection in the human brain. *American Academy of Neurology.* 2013;(1363).
42. Njamnshi A, Bissek A, Ongolo-Zogo P, et al. Risk factors for HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in sub-Saharan Africa: the case of Yaoundé-Cameroon.*J Neurol Sci.* 2009; 285(1-2).
43. Uzasci L, Nath A, Cotter R. Oxidative Stress and the HIV-Infected Brain Proteome.*J NeuroimmunePharmacol.* 2013; 1 (1).
44. Haddow L, Floyd S, Copas A, Gilson R. A Systematic Review of the Screening Accuracy of the HIV Dementia Scale and International HIV Dementia Scale. 2013;*PLoS ONE* 8(4): e61826.
45. Xueying H, Yang Z, Jianxiong L, et al. Diagnostic accuracy of the International HIV Dementia Scale and HIV Dementia Scale: A meta-analysis. *School of Public Health-Department of Radiotherapy.* 2012;(665).
46. Romero Carvajal CF, Cevallos Salas N, Buitrón R. Validación de la escala internacional de demencia asociada a VIH en una población de PVVI en Ecuador. *Validación y*

adaptación de: Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, Robertson K, McArthur JC, Ronald A, Katabira E. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005, 19:1367–1374.

ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Buenos días, estamos realizando una investigación sobre demencia en paciente con VIH, el objetivo del estudio es establecer si existe relación entre presencia de demencia y aspectos clínicos del VIH en pacientes ambulatorios de la Unidad de AtenciónIntegralde PVV del Hospital General Enrique Garcés.

En esta investigación se harán unas preguntas, se recogerá información en las historias clínicas y se aplicará una escala que es muy sencilla.

Se garantiza total confidencialidad de los datos recogidos únicamente con motivos académicos.

Además se garantiza evaluación con un equipo multidisciplinario si se encontrará alteración del valor de la Escala utilizada.

Si desea participar en este estudio, por favor siga leyendo. Si no lo desea Muchas Gracias!

Yo, _____, deseo participar en el estudio sobre demencia en pacientes con VIH, sin que se me haya ofrecido ganancia al participar en la investigación.

Firma: _____

Teléfono: _____

Anexo 2: Formulario de recolección de datos

Recolección de datos

N° Participante:

¿Tiene algún criterio de exclusión?

Pacientes en Estadio C que hayan sido hospitalizados en los últimos 3 meses según el CDC
Pacientes embarazadas en cualquier semana de gestación.
Pacientes con un antecedente de demencia y enfermedad del SNC por otra etiología conocida. (Historia médica de epilepsia, desorden psiquiátrico severo, trauma craneo encefálico severo, ECV, infecciones oportunistas del SNC, tumor del SNC).
Abuso o dependencia actual a drogas: alcohol, marihuana, cocaína, heroína, opiáceos, cemento de contanto.

Edad:	
--------------	--

	Masculino	Femenino
Sexo biológico		

	Si	No
Consumo de drogas pasado		
Tiempo de consumo:		
Tipo de droga que consumía:		

Tipo de consumo	Uso	Abuso	Dependencia

Contaje de CD4:	
------------------------	--

N° de copias de carga viral:	
-------------------------------------	--

Estadaje según CDC:	
----------------------------	--

Tiempo de diagnóstico:	
-------------------------------	--

	Si	No
Terapia antirretroviral		
Tiempo de inicio de TARMA:		
Tipo de TARMA que recibe:		

	Si	No
¿Ha tenido abandono del tratamiento?		
Cuántas veces ha abandonado la terapia:		

Valor en la Escala Internacional de Demencia:

Velocidad motora		
Velocidad psicomotora		
Memoria retentiva		
TOTAL		

Anexo 3: Escala Internacional de Demencia validada para Ecuador.

Registro de memoria
Proporcione cuatro palabras a ser recordadas (perro, sombrero, fréjol, rojo) - 1 segundo para pronunciar cada una. Luego, pregúntele al paciente por las cuatro palabras, una vez que usted las haya pronunciado. Repita las palabras si el paciente no las recuerda inmediatamente. Dígale al paciente que luego le preguntará sobre las palabras nuevamente.
1. Velocidad motora: Pídale al paciente que dé golpecitos con los dos primeros dedos de la mano no dominante, hasta cuánto le sea posible y tan rápido como pueda.
4 = 15 en 5 segundos
3 = 11-14 en 5 segundos
2 = 7-10 en 5 segundos
1 = 3-6 en 5 segundos
0 = 0-2 en 5 segundos
2. Velocidad sicomotora: Pídale al paciente que realice los siguientes movimientos con la mano no dominante tan rápido como le sea posible:
<ul style="list-style-type: none"> • que apriete la mano con el puño cerrado sobre una superficie plana • que ponga la mano abierta con la palma hacia abajo sobre una superficie plana • que ponga la mano en forma perpendicular a la superficie plana sobre el lado del quinto dígito.
Demuéstrelo y pídale al paciente que lo practique 2 veces.
4 = 4 secuencias en 10 segundos
3 = 3 secuencias en 10 segundos
2 = 2 secuencias en 10 segundos
1 = 1 secuencia en 10 segundos
0 = no lo pudo realizar
3. Memoria-Retentiva: Pídale al paciente que recuerde las cuatro palabras. Para aquellas palabras que no recordó, provéale las siguientes pistas semánticas: animal (perro); pieza de vestuario (sombrero); grano (frijol); color (rojo).
De un punto por cada palabra que recuerde espontáneamente. De 0,5 puntos por cada respuesta correcta después de que se le haya dado una pista. Máximo 4 puntos.

Total del puntaje de la Escala Internacional de Demencia VIH: Es la suma de los puntajes de los numerales del 1 al 3. El puntaje máximo posible es 12 puntos. Un paciente con puntaje igual o menor a 10 deberá ser evaluado más a fondo por sospecha de una posible demencia.