

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD: MEDICINA INTEGRADA

TESIS

**DETERMINAR GRADO DE DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON
VIH-SIDA EN EL HOSPITAL GENERAL QUERÉTARO DEL AÑO 2012**

PRESENTA:

MEDICO GENERAL: JANELLY ARENAS ROSAS

DIRIGIDO POR

MEDICO ESPECIALISTA LUIS HOMERO VARGAS TORRESCANO

SINODALES.

Med. Esp. Luis Homero Vargas Torrescano
Presidente

Med. Esp. Miguel Angel Rangel
Secretario.

Med. Esp. Graciela Vargas Ruiz
Vocal.

Dra C.S. Ma. Guadalupe del Rocío Guerrero Lara
Suplente.

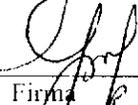
Med. Esp. Marcos Gomez Torralles
Suplente

Med. Esp. Javier Avila Morales
Director de la Facultad de Medicina


Firma


Firma


Firma

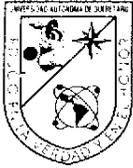

Firma


Firma


Firma

Dr. Inneo Torres Pacheco
Director de investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro.
Enero 2013
México.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

C.U. 18 de enero 2013
DPO/006/13

DR. CÉSAR GARCÍA RAMÍREZ
Secretario Académico
Presente

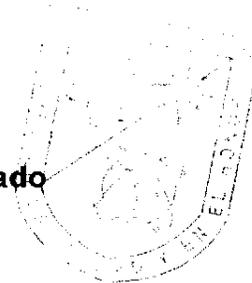
Comunico a usted que en sesión ordinaria del Consejo de Investigación y Posgrado celebrada el 17 de enero del 2013, se emitió **Dictamen de aprobado** a la petición de **Arenas Rosas Janelly**, con expediente número **218884**, del programa de **Especialidad en Medicina Integrada** para continuar con sus trámites de titulación, por la opción:

Presentación de Tesis y Examen de Grado

Solicito atentamente someter la documentación a revisión por parte del H. Consejo Universitario para su aprobación.

Atentamente
"EDUCO EN LA VERDAD Y EN EL HONOR"


DR. IRINEO TORRES PACHECO
Director de Investigación y Posgrado



cc. M. en C. Darío Hurtado Maldonado.- Director de Servicios Académicos
Alumno
Archivo

ITP/rmlr/*lco

i.- DEDICATORIAS

A Dios por ser mi principal guía por darme la oportunidad, la fuerza, energía, valor y entusiasmo para seguir adelante y alcanzar mi meta. A el que siempre me da entusiasmo para seguir adelante.

Ante todo dedicar este trabajo a mis padres: **Buenaventura Arenas y Belén Rosas** que me dieron la vida, quienes sin esperar nada dieron todo, a ellos que son la base de mi formación, agradezco su interminable apoyo en todo momento de mi vida. Por sus enseñanzas consejos y por su eterna paciencia.

Gracias a ellos mis logros se están realizando, mi formación como médico que es la carrera que me ha llenado de satisfacción, a ellos que siempre han estado a mi lado, agradezco el esfuerzo, apoyo moral como económico que me han brindado desde muy pequeña, para ellos que los admiro respeto y quiero, y que siempre me han enseñado excelentes valores, estar unidos en la familia, me han enseñado a luchar por lo que quiero. A ellos que lloraron, rieron de mis logros tropiezos y fracasos.

A mis padres y hermanos que son la fuerza que mi inspiran para seguir mi camino, a ellos por confiar en mis decisiones, por estar conmigo en los buenos y malos momentos.

A ustedes que me apoyaron brindaron la oportunidad de estudiar para tener una vida mejor, ahora yo les brindo este triunfo que es fruto del esfuerzo de ustedes, mi realización como profesionista es una recompensa al más puro y grande amor.

A ellos les dedico mi tesis, que con tiempo esfuerzo y dedicación realice, es un pequeño regalo para ellos.

He terminado con mi tesis con la esperanza de un futuro maravilloso y este es solo el primer paso de ese futuro que con mucho esfuerzo lograre.

“Y por último deseo dedicar este momento tan importante e inolvidable; a mí misma, por no dejarme vencer, ya que en ocasiones el principal obstáculo se encuentra dentro de uno”

ii.- AGRADECIMIENTOS.

A mi Facultad de Medicina de Acapulco Guerrero, por darme la oportunidad de aprender y forjarme Como profesional.

De manera especial a la universidad y facultad de medicina de Querétaro quien me avala como médico especialista.

A mi Tutor y Director de tesis. Luis Homero Vargas Torrescano por su valiosa aportación y dedicación para la Realización De esta Tesis.

A mi Jefa de Enseñanza: Dra. Teresita Ortiz Por sus valiosas aportaciones comentarios Y paciencia para aportarme los conocimientos Que me proporciono para la realización de Esta tesis.

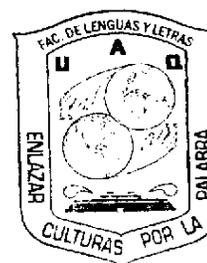
A mis sinodales, Por aportarme sus valiosos comentarios en la realización y presentación del tema. (Med. Especialistas, Miguel Angel Rangel, Dra. Graciela Vargas Ruiz, Dra, Ma Guadalupe del Roció Guerrero Lara, medico Marcos Gómez Torales)

Finalmente a todos los que colaboraron con nuestra formación profesional y con la realización de la presente tesis.

i.- RESUMEN.

Antecedentes: las alteraciones cognitivas asociadas con el VIH provocan déficit adquirido de habilidades cognitivas combinadas que pueden incluir: función motora, comportamiento y cognición, lo que contribuye al aumento de la morbilidad de la infección por VIH y es un importante factor de riesgo de mortalidad. **Metodología:** se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, transversal, realizado en el Hospital General de Querétaro de la secretaria de Salud, con la población de pacientes que acuden a la consulta externa de medicina Interna con el diagnóstico de VIH/SIDA. Se utilizó la prueba TrailMakin-Test. Para identificar las alteraciones neurológicas encontradas en este estudio. **Resultados:** se entrevistaron 75 pacientes, de los que 65 fueron de género masculino y 10 del femenino. La edad promedio en años al momento del estudio fue de 39.21 ± 10.3 ; Se identificó que el 43% de los pacientes tenían una capacidad cognitiva normal, mientras que un 57% de los pacientes presentaron un grado de deterioro cognitivo, leve en un 33% moderado:17% y severo:7%. Al momento de la aplicación del test se identificó que la mayor parte de los pacientes cursaban al momento del diagnóstico en estadio A-2 correspondiente a una carga viral indetectable menos de 40 copias y células CD4-de 200-499. Con respecto al esquema de tratamiento que más utilizaron estos pacientes fue en combinación ITRAN/IP. **Conclusión:** con base al test, Trail-Makin-Test se concluyó que más del 50% de nuestra población cursa con algún grado de deterioro cognitivo, el cual se relaciona a múltiples factores, Se concluyó también que la prevalencia de alteraciones cognitivas en nuestra población es equivalente a la reportada en otros estudios realizados, aunque la utilización de diversos instrumentos y la diversidad de las variables estudiadas, dificultó realizar un cálculo exacto de la magnitud del problema en este estudio.

Palabras clave: VIH, Deterioro Cognitivo, prueba.

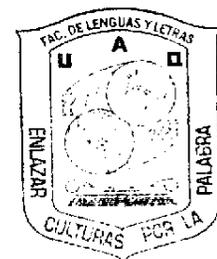


SECRETARÍA
ACADÉMICA

SUMMARY

Background: HIV associated cognitive disorders cause an acquired deficit of combined cognitive abilities that can include: motor function, behavior and cognition which contribute to the increase in morbidity from the HIV infection, an important risk factor in mortality. **Methodology:** A descriptive, prospective, cross-sectional study was carried out at the Ministry of Health's General Hospital of Queretaro with a population of out-patients of Internal Medicine who had a diagnosis of HIV/AIDS. The Trail Making Test was used to identify neurological abnormalities found in this study. **Results:** 75 patients were interviewed, 65 males and 10 females. The average age at the time of the study was 39.21 ± 10.3 . It was found that 43% of the patients had a normal cognitive capacity, while 57% showed a degree of cognitive impairment, mild in 33%, moderate in 17% and severe in 7%. At the time the test was given it was found that the majority of patients were in stage A-2 which corresponds to an undetectable viral load, less than 40 copies and CD4 cells of 200-499. Regarding the treatment schedule, what was most used by these patients was a combination ITRAN/IP. **Conclusion:** Based on the test, the Trail Making Test, it was concluded that 50% of our population has some degree of cognitive impairment due to multiple factors. It was also concluded that the incidence of cognitive impairments in our population is equivalent to that reported in other studies, although the use of different instruments and the diversity of the variables studied made it difficult to make an exact calculation in this study of the magnitude of the problem.

(**Key words:** HIV, cognitive impairment, test)



SECRETARÍA
ACADÉMICA

INDICE

	Paginas
i.- DEDICATORIAS	i
ii.-AGRADECIMIENTOS	ii
iii.-RESUMEN	iii
iv.- SUMMERY	iv
I.- INTRODUCCION	1
II.-REVISION DE LA LITERATURA	3
II.1.-Epidemiologia	3
II.2 Factores de riesgo	5
II.3.-Fisiopatología	6
II.4-Neurofisiopatologia.	7
II.5. -Antirretrovirales y Barrera Hematoencefalica.	8
II.6 -Concentración plasmática de los TAR.	9
II.7-Penetración de la Barrera Hematoencefalica.	10
II.-8-Clasificaciones del Deterioro Cognitivo.	11
II.-9-Síntomas del HAD.	12
II.10-Criterios de Frascati.	13
II.-11 Abordajes de Diagnostico.	15
II.12- prueba Trail-Makin-Test	16
II.13-Estudios de Neuroimagen	17
II.13.1-Tomografía axial computada.	17
II.13.2- Resonancia Magnética	18
II.13.3-Tomografía por Emisión de O positrones.	18

II.14.-Biomarcadores	19
II.15- Tratamiento y prevención.	20
II.16- Pronostico	22
III.- METODOLOGIA	24
IV.- RESULTADOS	26
V-. DISCUSION.	34
VI.- CONCLUSION	35
VII.-SUGERENCIAS	36
VIII.-LITERATURA CITADA.	33
IX.- APENDICE	37
X.- ANEXOS	
3.1 Trail Makin-Test parte A	45
3.2 Trail-Makin-Test parte B	46

INDICE DE CUADROS

Título de la Tabla	Paginas
II.2 Concentración plasmática de Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo	5
II.1 Factores relacionados con el Huésped y con la Infección. en Vih-sida.	9
II.3 Penetración en la Barrera Hematoencefalica	10
II.4 Criterios De Frascati	13
IV.1 Porcentaje de pacientes por género En pacientes con VIH-SIDA en el Hospital General Querétaro en el año 2012	28
IV. 2 Grupos de edad de pacientes que se les realizo la prueba En pacientes con VIH-SIDA en el hospital General Querétaro.	29
IV.3 Porcentaje de pacientes que tuvieron y no tuvieron algún grado de deterioro cognitivo en pacientes con VIH-SIDA en el hospital General Querétaro	30
IV.4 Determinar grado de Deterioro Cognitivo en paciente con VIH-SIDA en el Hospital Gral. Querétaro 2012.	31
IV.5 Estadio de VIH SIDA en 75 pacientes con algún grado de deterioro cognitivo en el Hospital General. Querétaro.	32
IV.6 Identificación de Esquemas de Antirretrovirales en pacientes con VIH-SIDA. En el Hospital general de Querétaro 2012.	33

INDICE DE FIGURAS

Título de la figura	Páginas
II.1 Imágenes de Resonancia Magnética de lesiones de Vih sida	18
II.1 Diagrama del tratamiento Adyuvante.	21
IV.1 Porcentaje de pacientes por genero En pacientes con VIH-SIDA en el Hospital General Querétaro en el año 2012	28
IV. 2 Grupos de edad de pacientes que se les realizo la prueba En pacientes con VIH-SIDA en el hospital General Querétaro.	29
IV.3 Porcentaje de pacientes que tuvieron y no tuvieron algún grado de deterioro cognitivo en pacientes con VIH-SIDA en el hospital General Querétaro	30
IV.4 Determinar grado de Deterioro Cognitivo en paciente con VIH-SIDA en el Hospital Gral. Querétaro 2012.	31
IV.5 Estadio de VIH SIDA en 75 pacientes con algún grado de deterioro cognitivo en el Hospital General. Querétaro.	32
IV.6 Identificación de Esquemas de Antirretrovirales en pacientes con VIH-SIDA. En el Hospital general de Querétaro 2012.	33

I.- INTRODUCCION

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus neurotrópico que afecta al sistema nervioso central (SNC) desde las primeras fases de la enfermedad, estableciendo que un porcentaje de los pacientes infectados presentan síntomas de naturaleza neurológica y psicológica, La afectación consiguiente es la alteración del sistema neurocognitivo que se observa en los pacientes positivos para el VIH-SIDA.

A partir del **1981** la humanidad enfrenta una pandemia de esta infección a nivel mundial, produciendo una alta morbilidad y mortalidad.

En **1983** se reporta el primer caso de infección por VIH-SIDA en México.

En México existen hasta el 30 de junio del **2012** 157, 529 casos notificados de SIDA. En Querétaro existe un total de 1298 casos y en este año se han notificado 27 casos nuevos hasta junio del 2012. (ENSANUT- 2010)

Es la importancia del tema debida a la gran incidencia de nuevos casos de esta enfermedad, tanto a nivel mundial como nivel local, es que proporcionalmente también están aumentando el número de pacientes que presenten algún grado de deterioro cognitivo. Sabemos que la afectación neurológica del VIH es predominante subcortical y que afecta 3 grandes áreas del desarrollo humano, entre estas la función cognitiva, conductual y función motora. En el ámbito de la cognición, los problemas pueden ser, velocidad del procesamiento de la información, atención/memoria operativa, funciones ejecutivas, aprendizaje, memoria, fluidez verbal y destreza y velocidad motoraverbal. El cual además afecta al paciente en sus actividades diarias limitándolos, esto ocurre tanto en su vida social, familiar y laboral.

Por todo lo anterior, en este estudio se decidió identificar el grado de deterioro cognitivo de los pacientes infectados VIH-SIDA. En cualquier etapa de la enfermedad, con o sin tratamiento, además de los trastornos neurocognitivos asociados con la infección por el VIH han adquirido mucha más relevancia, existe la expectativa de que seremos capaces de conocer, interferir y modificar el proceso de deterioro. La intervención sería cambio del esquema de antirretrovirales si no hubiera respuesta clínica favorable, manejar las comorbilidades asociadas, buscar mayor vigilancia a que los pacientes tengan estrictamente apego al tratamiento, ya que esto pudiera ser la causa de falla terapéutica.

Es difícil determinar la incidencia y prevalencia de los TNAV, (Trastornos neurocognitivos asociados al VIH) no sólo debido a la gran variedad de criterios que se utilizan para definir estos trastornos, sino también a la multitud de instrumentos psicométricos que se emplean para su cuantificación. Antes de la introducción de la TARGA, el deterioro cognitivo seguía un curso progresivo, por lo que los déficits se van agravando más y más conforme avanzaba la enfermedad, desde la fase asintomática hasta la fase de SIDA.

En nuestro estudio se utilizó una prueba neuropsicológica (TrailMakin-Test) la cual es una de las pruebas más utilizadas, que proporciona información sobre las funciones de procesamiento a nivel subcortical. Se estudió a Pacientes con VIH-SIDA que aceptaron realizar la prueba en el Hospital General de Querétaro en el año 2012 cumpliéndose con el objetivo general, determinar grado de deterioro cognitivo.

II.-REVISION DE LA LITERATURA.

DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON VIH-SIDA.

Por cognición debe entenderse una totalidad funcional formada por varias habilidades o funciones que permiten al individuo adaptarse a su entorno y llevar a cabo las actividades de la vida diaria. Para el estudio de la cognición, los neuropsicólogos utilizan una serie de modelos teóricos procedentes de la psicología cognitiva y de las neurociencias para someter a prueba las hipótesis según las cuales las funciones cognitivas están relacionadas con una serie de procesos, mecanismos y sistemas neuronales que se ven afectados por el VIH, lo que da lugar a los trastornos neurocognitivos asociados con el VIH (TNAV) (Farrah y Mateen, 2010).

II.1.- Epidemiología.

Las tasas de deterioro global estaban en torno al 35% en la fase asintomática, al 44% en la fase sintomática y del 55% en la fase de SIDA. Es difícil determinar la incidencia y prevalencia de los TNAV, no sólo debido a la gran variedad de criterios que se utilizan para definir estos trastornos, sino también a la multitud de instrumentos psicométricos que se emplean para su cuantificación. Antes de la introducción de la TARGA, el deterioro cognitivo seguía un curso progresivo, por lo que los déficits se iban agravando más y más conforme avanzaba la enfermedad, desde la fase asintomática hasta la fase de SIDA. (Braganca y Palha, 2011).

En diciembre de 1987 publicaron el primer estudio sobre trastornos cognitivos asociados a VIH su trabajo consistió en evaluar cognitivamente y con neuroimagen a una serie de 55 pacientes y lo que encontró fue trastornos cognitivos en todas las fases de la enfermedad, incluso en los asintomáticos, señalando que el daño del SNC del VIH empieza en forma temprana que podría causar como hemos dicho alteraciones en todas las fases y que estas alteraciones eran múltiples áreas, señalando que las áreas más frecuentemente afectadas son las funciones ejecutivas, el aprendizaje y enlentecimiento del procesamiento de la información, igualmente en la neuroimagen los daños más frecuentes fueron cambios en la sustancia blanca. (Grant y Atkinson, 2010)

Grant realizó un estudio epidemiológico en el que utilizó la nomenclatura recientemente modificada por el grupo de Frascati, que incluye los nuevos criterios diagnósticos de la declaración de consenso de 2007, y encontró las siguientes tasas de prevalencia: 25% para la incapacidad neurocognitiva asintomática (INA), 15% para el trastorno neurocognitivo leve (TNL) y 10% para la demencia asociada con el VIH (DAV). Este autor observó que la mitad de los pacientes evaluados no presentaban ningún tipo de alteración neuropsicológica. (Galindo y Rodríguez, 2010)

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede causar disfunción neurológica, dando lugar a trastornos neurocognitivos (HAND) los cuales incluye el deterioro leve, y demencia asociada al VIH. Los (HAND) puede ser visto como un síndrome neuro conductual, que afecta a 3 grandes áreas de desarrollo cognitivo, conductual, y la función motora. En el ámbito de la cognición, los problemas se pueden ver con memoria, concentración, procesamiento mental, velocidad, comprensión, o habilidades cognitivas superiores, del comportamiento, uno puede observar apatía, depresión, agitación, o en casos raros, la manía. Incluye disfunción marcha inestable, falta de coordinación, tono anormal, y temblor. (Ances y Tammiel, 2012).

La afectación y consiguiente alteración del sistema neurocognitivo que se observa en los pacientes positivos para el VIH se describió en el mismo año en el que se reconoció el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) como entidad clínica, y el primer estudio a escala mundial sobre las alteraciones neurocognitivas asociadas con el VIH-SIDA se publicó hasta 1995. (Teraiza y Rodríguez, 2011).

Resultados de varios estudios demostraron que existía daño cognitivo en todas las fases de la enfermedad (es decir, fase asintomática, fase sintomática y fase del SIDA). La infección por el VIH provoca un espectro muy amplio de déficits cognitivos, de mayor o menor gravedad, que afectan negativamente la calidad de vida de la mayoría de los pacientes infectados. (Braganca y Palha, 2011).

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral combinada (TAR) para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha tenido un efecto sustancial en la morbilidad y mortalidad en la población infectada por el VIH. En particular, la incidencia de trastornos

graves neurocognitivos, incluida la demencia del SIDA complejo (ADC), también denominada demencia asociada al VIH(HAD), ha disminuido notablemente entre los pacientes infectados por el VIH, durante los últimos 15 años. Sin embargo, la prevalencia del deterioro neurocognitivo leve es frecuente se ha detectado por exámenes los cuales informan que se mantiene alta la prevalencia a pesar del tratamiento TARGA (Gisslén y Price, 2011).

2.2 Factores de riesgo.

Existen diversos factores de riesgo los cuales podemos dividir en los que son relacionados con el huésped y los relacionados con la infección. Entre ellos los mas relevantes son:

- Edad
- Género femenino
- Enfermedad avanzada (<100 CD4, desgaste)
- VIH RNA elevado
- Condiciones comórbidas (anemia, CMV, HHSV6, Virus JC)
- Uso de drogas inyectadas
- Historia de delirio
- Bajo nivel educativo.

Cuadro II.1.- FACTORES RELACIONADOS CON EL HUESPED Y CON LA INFECCION.EN VIH-SIDA.

Relacionados con el huésped		Relacionados con la infección	
Demográficos/ psicosociales	Comorbilidades	VIH	TARV
Edad	Factores de riesgo cardiovascular	SIDA	Adherencia
Sexo	Coinfeccion con VHC.	Recuento de CD4 Nair	Interrupciones del TARV
Escolarización	Déficit de vitamina B12	Carga viral	Sx. Inflamatorio del TRAV-
Empleo	Consumo de drogas	Tiempo con VIH	Neurotoxicidad.
Predisposición genética	Diabetes y resistencia a la	Subclase	

	insulina		
--	----------	--	--

Malaspina Lauren, Woods Steven Paul, Moore David J; **2011**; Successful cognitive aging in persons living with HIV infection; J. Neurovirol. 17:110–119.

2.3.-Fisiopatología.

Se sabe que el VIH provoca una devastación a gran escala en el sistema inmunitario, pero se conoce mucho peor su acción en el SNC. Actualmente, está claro que 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. El daño en el SNC puede ser primario (debido a la presencia del virus) 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 la leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP), la criptococosis, la toxoplasmosis y los linfomas.(Valcour y Sithinamsuwan, 2011).

Las células infectadas por el virus propagan rápidamente la primo infección. A pesar de que en la mayoría de los casos no se observan síntomas, el encéfalo puede actuar como santuario inmunológico, por un lado, para la replicación del virus, debido a que la barrera hematoencefálica obstaculiza la penetración de los antirretrovirales, y por otro, para los macrófagos perivasculares, que secuestran el virus en el SNC, 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 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 fronto-temporal y fronto- parietal), más que de sistemas neuronales aislados. En teoría, todos los tipos de células del SNC pueden verse infectadas por el virus, siempre y cuando tengan receptores o correceptores (CCR5 y CXCR4) que permitan al virus entrar en la célula, pero los macrófagos y micro glías son los tipos celulares afectados con más frecuencia. (Ziefert y Leary, 2008)

No hay evidencia convincente de que la virosis afecte directamente a las neuronas, y se cree que 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 correlacionan con los déficits cognitivos– incluso en los casos en los que el trastorno cognitivo es de carácter leve o moderado, en aproximadamente el 50%de los pacientes, y se observa apoptosis neuronal y/o lesiones sináptico-dendríticas, si bien estas últimas, al contrario de los que sucede con la apoptosis neuronal, son reversibles si se instaure el tratamiento.(Pfeferbaum y Roseblom, 2012).

2.4.-Neurofisiopatología

Debido a que el VIH-1, no infecta directamente a las neuronas, las manifestaciones fisiopatológicas del complejo demencial asociado con el SIDA podrían estar mediadas por un mecanismo indirecto. La glicoproteína de la membrana 120 (gp 120), derivada del VIH-1, parece desempeñar un papel importante en el desarrollo del CDH. Varios experimentos han mostrado que las concentraciones nanomolares de gp120 derivada del VIH producen la muerte neuronal cuando se administran in vivo, en tanto que las concentraciones picomolares matan a las neuronas in vitro. Se han postulado varias hipótesis para explicar este daño, y entre ellas tenemos: 1) la producción alterada de citocinas por los astrocitos o la división de macrófagos/microglías infectados por el VIH- la neurotoxicidad inducida por los productos genéticos codificados por el tat, nefy env) la alteración en la función de los astrocitos por las toxinas o citocinas. Las células infectadas por VIH-1 que se encuentran en el sistema nervioso central son los macrófagos (los cuales son potencialmente la fuente de infección del SNC al migrar a través de la barrera hematoencefálica), la microglía y las células gigantes multinucleadas. (Valcour, 2011).

Aunque con menos frecuencia se infectan los astrocitos y la oligodendroglía, y raramente las neuronas. Entre los productos con actividad citotóxica encontrados en el líquido cefalorraquídeo o tejidos cerebrales en pacientes con SIDA destacan: factor de necrosis tumoral, ácido araquidónico, interferón gamma, eicosanoides y radicales libres, cisteína, proteína tat y nef. Se considera que la vía final común que explicaría el daño neuronal intervienen los canales de calcio. Una activación exagerada de estos canales produciría una entrada masiva de calcio dentro de las neuronas, que por sí misma o por liberación de compuestos nitrogenados o de radicales libres, producen una lesión neuronal. Los hallazgos

anteriores fueron confirmados por Rao y cols., en 1993, que incluyó además, descripciones de las lesiones en la materia blanca y de la palidez de la mielina. (KusaPh.D. y Shiramizu Yuan, 2008)

Existe la evidencia de cómo el VIH penetra el SNC. Se sabe que cuando lo hace infecta en primer lugar las células de la glía, particularmente los astrocitos. El patrón neuropatológico muestra.

- células gigantes multinucleadas.
- nódulos microgliales,
- astorcitosis difusa
- atrofia cortical
- vacuolización y desmielinización de la sustancia blanca.
- Se ha encontrado una pérdida neuronal en el lóbulo frontal, esta área se ha asociado con la severidad de las alteraciones cognitivas antes de morir. (Masliah,2007).
- Hay evidencia neuropatológica que el VIH. afecta a las neuronas hipocampales en estadios avanzados de la enfermedad.

El VIH también muestra afinidad por los ganglios basales.

- a) En 1993 encontraron un menor volumen de los ganglios basales en MRI en estadios Avanzados de la Enfermedad.
- b) Se ha encontrado una alta carga viral en los ganglios basales en personas con HAD.
- c) Asociación entre la pérdida de volumen en el núcleo caudado y los déficit motores, velocidad de procesamiento de la información, fluencia verbal y tareas atencionales complejas (kierburts 1996)
- d) Asociación entre las anomalías micro estructurales en los ganglios basales (putamen y caudado) y alteración cognitiva asociada al VIH (memoria episódica) (Ragin, 2006).

2.5.-Antirretrovirales y la Barrera Hematoencefálica.

La BHE cuenta con un número único de elementos que impiden el paso de fármacos u otras sustancias en el cerebro. Células endoteliales microvasculares están unidos por proteínas de unión apretada (formando la "unión estrecha") y son rodeados por una membrana basal contigua a la membrana basal son procesos de astrocitos tanto la superficies luminal y abluminal de la células endoteliales y astrocitos pueden expresar bombas o transportadores moleculares de drogas (por ejemplo, P-glicoproteína y orgánica transportadores de aniones) que pueden limitar la cantidad de fármaco que pasa al cerebro. Un número de características del fármaco influye en la penetración a través de la BHE. Tal vez lo más importante son las proteínas vinculantes: las drogas que son más altas en proteínas plasmáticas son menos disponibles para cruzar la BHE. Los Análogo nucleósido inhibidores de la transcriptasa inversa (INTI), Los inhibidores de la proteasa (IP) y inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa (NNRTI) contienen aproximadamente las mismas proteínas, aunque los NRTI, IP, y NNRTI tienen exposición mayor a liposolubilidad de INTI, una característica que favorece el cruce de la BHE además que tengan bajo peso molecular también favorece cruce de la barrera. (*Clifford , 2008*)

Muchos agentes antirretrovirales presentan pobres concentraciones plasmáticas en el LCF y baja penetración en el cerebro. Algunos de los medicamentos más antiguos tienen una mejor penetración en el SNC, y muchos agentes incluidos en los regímenes más nuevos penetran mal. Los Antagonistas de CCR5 son una excepción entre los agentes más nuevos, aunque el uso de estos agentes en pacientes con demencia por VIH es probable que sea limitado por el hecho de que estos pacientes suelen tener una enfermedad más avanzada y por tanto son más propensos a tener virus dual o mixto-trópico que no es sensible al antagonismo CCR5. A través del trabajo con la cohorte CHARTER Letendre y sus colegas ha desarrollado una eficacia en la penetración en el SNC el sistema de puntuación de los medicamentos antirretrovirales más usados en pacientes que han sufrido varios fallos de drogas están en el grupo más pobre penetración (puntuación 0), y algunos de los que tienen la mejor penetración (Puntuación 1) ya no se utilizan ampliamente. Un estudio de cohorte de pacientes con VIH en plasma CHARTER los niveles de ARN de menos de 50 copias / ml. se realizó mediante un ensayo ultrasensible capaz de detectar virus en el LCR hasta el nivel de

2,5copias /mL. Los pacientes con cargas virales por debajo de LCR del límite de detección del ensayo estaban recibiendo terapia antirretroviral con una puntuación CPE de 2,0 (por ejemplo, 2 fármacos de la Tabla 1 con puntuaciones de 1), mientras que los pacientes con niveles de ARN VIH de 2,5 a 50 copias/ ml estaban recibiendo tratamiento con una puntuación CPE de 1,25 ($p = 0,005$) (Letendre, CROI, 2007). Así, bajo nivel de replicación virales probable que se producen en muchos pacientes con supresión aparente en la terapia antirretroviral y puede representar un daño neurológico permanente, (Clifford MD, 2008)

Cuadro II.2 Concentración plasmática de Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo

ATRV	C. Plasmática
nRTIs	
Abacavir	0.3-0.42
Didanosine	0.16-0.19
Emtricitabine	0.04
Lamivudine	0.11
Stavudine	0.16-0.97
Tenofovir	<0.05
Zalcitabine*	0.09-0.37
Zidovudine	0.3-1.35
NNRTIs	
Delavirdine	0.02
Efavirenz	0.01
Nevirapine	0.28-0.45
PIs	
Amprenavir*	<0.05
Atazanavir	0.0021-0.0226
Fosamprenavir	<0.05
Indinavir	0.02-0.76
Lopinavir	<0.05
Nelfinavir	<0.05
Ritonavir	<0.05
Saquinavir	<0.05

(Letendre, 2010)

Cuadro II. 3.- Penetración en la Barrera Hematoencefalica

	1	0.5	1
INCREMENTO DE LA PENETRACION			→
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA ANALOGOS NUCLEOSIDOS	Didanosina Tenofovir Zalcitabina	Emtricitabina Lamivudina Stavudina	Abacavir Zidovudina
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA NO ANALOGOS		Efavirenz	Etravirina Deliviridina Nevirapina
INHIBIDORES DE LA PROTEASA	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tripanavir/r.	Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir Lopinavir. Amprenavir	Atanazavir Atazanavir/r. fosamprenavir
INHIBIDORES DE LA FUSION Y ENTRADA		Maraviroc	
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		Raltegravir.	

(Letendre, 2010)

Después de la entrada en el SNC a través de los monocitos, el VIH podría perjudicar o matar a las neuronas por la replicación viral o por efectos tóxicos de la gp120 del VIH y las proteínas Tat sobre estas células. Aunque los actuales fármacos antirretrovirales pueden inhibir la replicación viral a niveles bajos, todavía puede causar disfunción de las células nerviosas a través de la respuesta inflamatoria continua y la gliosis astrocítica, mediada, por ejemplo, α factor de necrosis tumoral y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1). Esta proteína es potente en la atracción de células inflamatorias en los órganos infectados y tiene altos niveles de expresión en el cerebro. En un estudio realizado por Chang y sus colegas (Chang et al, AntivirTher, 2004), LCR MCP-1 fueron más altos que los niveles séricos de niveles de MCP-1 en la línea base en los individuos con drogas antirretrovirales los infectados por el VIH iniciaron el tratamiento antirretroviral que resultó en una reducción de la carga viral CSF, pero no a niveles indetectables, y MCP-1 se redujeron los niveles en el suero, pero se mantuvo relativamente elevada en el LCR.-(Sacktor y Robertson, 2009).

Usando metabolitos particulares detectados por espectroscopia de resonancia magnética para caracterizar el daño neuronal frente a la activación glial y el componente inflamatorio de la disfunción de las células (una técnica denominada análisis de componentes principales), estos investigadores encontraron una relación inversa estadísticamente significativa ($r = -0,59$, $p = 0,0008$) entre el daño neuronal (componente neuronal) y MCP-1 en el cerebro antes del tratamiento y dicha relación no después del tratamiento. También encontraron una correlación positiva estadísticamente significativa ($r = 0,70$, $p = 0,0002$) entre MCP. Después del tratamiento antirretroviral, sin correlación antes del tratamiento. Hallazgos como estos apoyan un escenario en el que es predominantemente disfunción neurológica antes de iniciar o en ausencia de tratamiento antirretroviral asociada con la pérdida neuronal causado por mecanismos directos virales, mientras que dicha disfunción en pacientes en terapia antirretroviral se asocia con la activación celular crónica y disfunción consecuente de neuronas. (*Clifford MD, 2008*)

2.8.-Clasificaciones de Deterioro Cognitivo.

Existen diversas clasificaciones y criterios para evaluar el grado de deterioro cognitivo y pueden evaluar el daño funcional. Los test neuropsicológicos son las herramientas más importantes para el diagnóstico y la clasificación de los efectos del VIH en el SNC, son cruciales para un diagnóstico y tratamiento eficaz, son muy sensibles a formas muy leves de alteración cognitiva. A través de casos con personas con lesiones en diferentes áreas, otras técnicas perfeccionaron los test neuropsicológicos. La valoración neuropsicológica tradicionalmente se ha focalizado en determinar los cambios específicos en el procesamiento mental de los pacientes con lesiones cerebrales con un desarrollo cognitivo previo normal, los estudios en relación entre la lesión cerebral y patrones específicos del déficit funcional han contribuido a entender el rol de determinadas regiones neuroanatómicas en el procesamiento mental normal. El objetivo de un examen neuropsicológico es analizar el estado cognitivo de un individuo y la presencia de posibles síndromes clínicos, evaluar las diferentes áreas o dominios cognitivos como memoria atención y lenguaje, el diagnóstico se logra recurriendo a la aplicación de procedimientos psicométricos estandarizados.

- Frascati: ANI, MCD, HAD. requieren pruebas neuropsicológicas
- Clínico: Trastorno cognitivo-motor menor y Demencia asociada a VIH (MCMD y HAD). Diagnósticos de exclusión

1.-En un paciente con HAND, las alteraciones clínicas más esperadas son:

- a) Bradipsiquia, inatención, pérdida de la memoria inmediata
- b) Pérdida de la memoria a largo plazo, agresividad, apraxia
- c) Afasia, ataxia, inatención
- d) Anomia, afasia, pérdida de la memoria a largo plazo.

2.9.--SINTOMAS DEL HAD

- Problemas de memoria reciente
- Destructibilidad
- Irritabilidad, labilidad emocional
- Fatiga, enlentecimiento psicomotor
- Tristeza
- Mal balance, torpeza
- Reducción en atención y concentración
- Retraimiento social
- Proceso de información lento
- Disfunción ejecutiva (abstracción, atención dividida, etc)
- Problemas de lenguaje
- Pérdida de memoria verbal, síntomas psicóticos, mutismo, convulsiones(etapas tardías)

CLASIFICACION DE LOS HAND.

En 2007, una clasificación revisada, fue propuesta para medir o identificar deterioro relacionado con el VIH en SNC que incluye las formas más leves de trastorno neurocognitivo, esta es conocida como los criterios de Frascati, el cual establece dos

nuevos términos para el deterioro: el deterioro neurocognitivo asintomático (ANI) y el trastorno neurocognitivo leve (MND). Ambos se definen por el deterioro en las pruebas neuropsicológicas que se comparan con las normas, pero mientras que el deterioro cognitivo e acompaña de interferencia leve en el funcionamiento diario de la vida. Para determinar algún grado de deterioro cognitivo tenemos en cuenta: ¿cuantos dominios cognitivos deberían ser explorados para establecer el diagnóstico? ¿Cuánta alteración cognitiva se requería para cada una de las entidades? ¿Cómo diferenciar entre HAD con afectación de la vida diaria leves MCMD. (Gisslén1 y Price, 2011).

Cuadro II. 4.-CRITERIOS DE FRASCATI

(DESORDENES NEUROCOGNITIVOS ASOCIADOS A VIH)

ANI	Asociada al VIH deterioro neurocognitivo asintomático. El deterioro cognitivo que participen al menos dos dominios cognitivos (rendimiento de al menos 1 DE por debajo de la media de las normas sobre pruebas neuropsicológicas) El deterioro cognitivo no interfiere con el funcionamiento cotidiano
MND	HIV-1-asociado trastorno neurocognitivo leve El deterioro cognitivo que participen al menos dos dominios cognitivos (rendimiento de al menos 1 de por debajo de la media de las normas sobre pruebas neuropsicológicas) El deterioro cognitivo produce por lo menos interferencia leve en el funcionamiento diario
HAD	HIV-1-demencia asociada (HAD) Marcado deterioro cognitivo que participen al menos dos dominios cognitivos (rendimiento de por lo menos 2 desviaciones estándar por debajo de la media de las normas sobre pruebas neuropsicológicas) El deterioro cognitivo produce interferencia marcada con el funcionamiento día a día

(Gisslén, W Price 2011)

Otra clasificación para el deterioro cognitivo se encuentra en el complejo Deterioro Cognitivo –Demencia- SIDA se describen tres estadios que van de leve, moderado a severo:

Leve: Deterioro cognitivo motor subclínico Caracterizado por síntomas mínimos o equívocos de disfunción cognitiva o motora o signo leve (respuesta dedo nariz alterada, entrecimiento de los movimientos de las extremidades) aunque sin deterioro de la

actividad laboral o de la capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria (AVD). La marcha y la fuerza son normales.(Mesa y Rodríguez, 2011).

Moderado: Trastorno cognoscitivo motor menor. Etapa 1: Pruebas inequívocas (síntomas y signos ejecución en pruebas neuropsicológicas) del deterioro funcional, intelectual o motor, conserva la capacidad para realizar los aspectos más exigentes del trabajo o las AVD. Puede caminar sin asistencia.(Mesa y Rodríguez, 2011)

Severo: Demencia compleja asociada al SIDA Etapa 2: No puede caminar en ocasiones pero realizar las AVD más exigentes, aunque si las AVD de auto cuidado ambulatorio aunque puede requerir ayuda puntual. Etapa 3 Incapacidad intelectual mayor o discapacidad motora Etapa 4 estado mental vegetativo. (Adaptación del sistema de clasificación por etapas del complejo demencia asociada al SIDA de Memorial Sloan -Kettering Cancer Center) .Los olvidos, la desatención, las dificultades de concentración, el enlentecimiento mental, la pérdida de interés, la depresión y la anhedonia deberían ser siempre evaluados, en cualquier estadio de la enfermedad por HIV, despistando posibles trastornos cognitivos enmascarados, como por ejemplo los trastornos afectivos. Varios autores sugieren mantener un alto índice de sospecha, aun ante los síntomas cognitivo-motores más sutiles en una persona previamente asintomática, en estos casos se debe realizar una investigación neurodiagnóstica completa. Como mínimo, ésta incluye: valoración metabólica, ya sea tomografía computada (TAC) o resonancia magnética nuclear cerebral (RMN), electroencefalograma (EEG), punción lumbar, y una evaluación toxicológica. (Mesa y Rodríguez, 2011).

Curso de los trastornos cognitivos

1.-A diferencia de otros trastornos neurodegenerativos, el HAND no es invariablemente progresivo y no tiene un diagnóstico inmutable.

2.-Hay una tremenda variabilidad en el curso de los HAND con evidencia que:

- una proporción se mantienen de forma sostenida dentro de la normalidad
- otra parte esta alterada de forma estática
- una parte recupera sus funciones cognitivas
- una parte empeora su rendimiento
- otros casos fluctúan los síntomas cognitivos pero están estables sobre un periodo de uno o de 2 años.

2.10.- ABORDAJES DIAGNOSTICOS

Baterías de Pruebas largas

- Atención (proceso de información visual rápido)
- Velocidad de proceso (Tiempo de reacción, Trailmaking test form A)
- Memoria de trabajo (Digitspan test, spatialworkingmemory= frecuencia de errores)
- Función ejecutiva (Trailmaking test form B)
- Función cortical (aprendizaje verbal)
- Estado de ánimo (Escala de depresión y ansiedad)

Los objetivos los test neuropsicológicos son.

- una adecuada evaluación del grado de deterioro cognitivo
- que sea un método sensible para detectar cambios cognitivos tempranos y poderlos tratar.
- que sea un instrumento crítico en el diagnóstico de los HAND.
- Instrumento crítico para evaluar la eficacia al tratamiento.
- una batería que sea rápida, eficaz, y sencilla de realizar.

Dominios cognitivos que es imprescindible evaluar:

- * Inteligencia pre mórbida
- * Atención/memoria de trabajo.
- * Velocidad de procesamiento de la información
- * Memoria aprendizaje/evocación)
- * Abstracción /función ejecutiva
- * Lenguaje verbal
- * Habilidades motoras
- * Habilidades constructivas
- * Funciones viso espaciales.
- Con al menos 2 test neuropsicológicos de cada dominio cognitivo, hace el diagnóstico de un HAND.

El TMT-A y las claves (WAIS-III) Son los test más frecuentemente utilizados.

Es un buen predictor en. Funcionamiento diario, adherencia, conducción y calidad de vida. Mide 3 áreas cognitivas que son memoria, velocidad de procesamiento y función ejecutiva, Limitada para la habilidad motora.

2.11- La Batería Trail MakingTest.

(TMT) TrailMakin-Test, es una de las pruebas neuropsicológicas más utilizadas por la disponibilidad y accesibilidad a adquirirla es barata y rápida. La duración de esta es de aproximadamente 5-7 minutos para su aplicación, tiene una sensibilidad de un 75% y una especificidad de 82%, además se incluye en la mayoría de baterías de prueba más frecuente. (Robertson, 2007).

El TMT proporciona información sobre la búsqueda visual, la exploración, la velocidad de las funciones de procesamiento, la flexibilidad mental, y el ejecutivo. Originalmente, explora las funciones mentales superiores y sus desviaciones. Este era parte del Ejército

Prueba de la batería individual (1944) y posteriormente se incorporó a la Halstead-Reitan Batería (Reitan y Wolfson, 1985).

El TMT consta de dos partes. TMT-A, una persona para dibujar líneas que unen 25 números distribuidos cerca de una hoja de papel. Requisitos de tareas son similares en TMT-B, salvo que la persona debe alternar entre números y letras (por ejemplo, 1, A, 2, B, 3, C, etc.) La puntuación encada partere presenta la cantidad de tiempo necesario para completarla tarea.(Tombaugh, **2011**).

El TMT es sensible a una variedad de trastornos y procesos neurológicos. A pesar de la popularidad de la TMT, existen pocas series completas de norma. Inicialmente, se propuso que las puntuaciones absolutas de corte podría ser utilizado para identificar el deterioro orgánico. Esta práctica se abandonó pronto cuando la investigación reveló claramente que la edad, la educación, la inteligencia afecta. En la actualidad, la interpretación de las puntuaciones de TMT se basa en normativas diversas de conjuntos de datos. Sin embargo, un estudio de los datos normativos disponibles muestra que prácticamente no hay normas una revisión de los estudios normativos publica dos contenían en el manual datos normativos para la Evaluación Neuropsicológica (Mitrushina et al., 1999) revela que las normas TMT contenía un número relativamente pequeño de individuos dentro de una edad restringida, rango educativo sólo dos estudios presentaron los datos de los individuos cognitivamente sanos de entre 20-69 años, decir que se estratifican en un amplio intervalo de edad, educación, e inteligencia.(Tombaugh, **2011**).

2.12.- Estudios de Neuro-imagen.

2.12.1- (TAC) Tomografía axial computada.

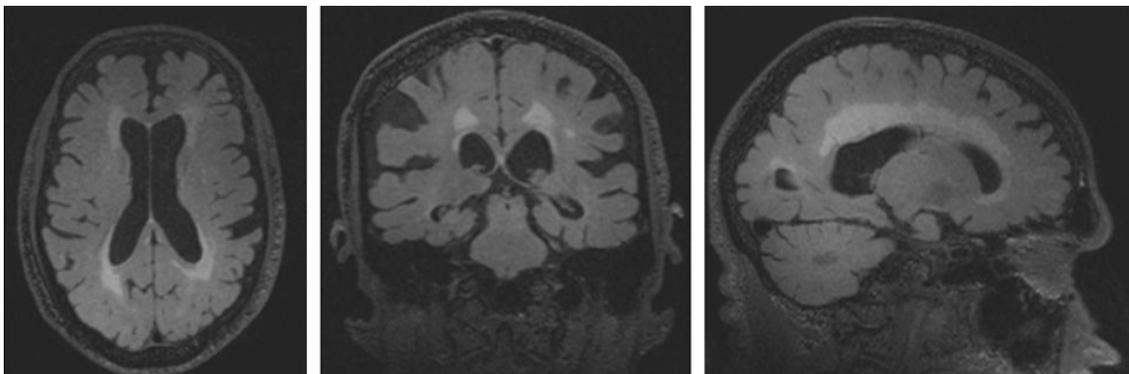
Uno de los hallazgos más frecuentes en la TAC es la atrofia cerebral con dilatación del III ventrículo. Esto se relaciona con el avance de la enfermedad, y por lo regular, ocurre después de 4 años de evolución o cuando hay síntomas neurológicos que sugieren el deterioro del sistema nervioso central. En los estadios tempranos de la infección se hallan datos que sugieren atrofia infratentorial. Al avanzar la enfermedad, los daños al cerebro son más difusos y la pérdida de volumen cerebral se extiende a las regiones frontales y

temporales. La atrofia puede ser central (dilatación ventricular), periférica (dilatación de los surcos) o mixta. La atrofia central, involucra estructuras subcorticales. Cuando se hace TAC en forma continua se demuestra la evolución progresiva de la enfermedad. La segunda manifestación más frecuente encontrada con la TAC son las lesiones del parénquima con baja atenuación localizada en las regiones periventriculares y en el centro semioval.

2.12.2 (RMN.) Resonancia Magnética

Otra técnica que se usa es la imagen por RMN, por medio de la cual se ha encontrado atrofia frontoparietal con pérdida de la sustancia blanca y gris en los pacientes seropositivos, tanto en la etapa asintomática como en la clínica. En los estados más avanzados y graves disminuye el volumen de los ganglios basales, lo que sugiere el aumento de los dos núcleos caudados. La infección acompañada de una alta tasa de replicación viral en la micloglía de las estructuras subcorticales puede ser la causa directa o indirecta de la atrofia cerebral. La frecuencia de lesiones en los pacientes con demencia es de 78%. Las lesiones más frecuentes son de tipo difuso, localizadas preferentemente en forma peri ventricular y en el centro semioval. El patrón intenso observado en la materia blanca indica palidez de la mielina. Dependiendo del grado de la demencia, se pueden observar lesiones focales en los núcleos más profundos, como el tálamo y los núcleos lentiformes. Otros datos indican también la calcificación relacionada con la dilatación de los espacios de Virchow-Robin, por lo que la barrera hematoencefálica parece estar alterada, además de las lesiones en el cuerpo calloso (Bencherif y Rottenberg, 2008)

Figura II.1. IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNETICA DE LESIONES DE VIH-SIDA



Las imágenes del cerebro por resonancia magnética (MRI) de un asintomática de 79 años de edad, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)-positivo pacientes con anomalías extensas pruebas neuropsicológicas. Imágenes demuestran atrofia global del cerebro y daño difuso sustancia blanca.

2.12.3 (PET) TOMOGRAFIA POR EMISION DE OPOSITRONES

Los estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) y consumo de 18 Fluoro-2 – de oxiglucosa (FDG), previos al desarrollo del SIDA, indican el aumento del metabolismo en los ganglios basales y en el tálamo, y, posteriormente, con el progreso de la enfermedad disminuye el metabolismo en la corteza y en las estructuras subcorticales (81,82). Cuando se usa el muestreo con neuroimagen funcional con [99Tc] hexametil- propilene amineoxima (SPECT) se encuentra una prevalencia de 78 a 80 % de defectos en la perfusión cortical y subcortical en los estados tardíos (83,84,85). Estos defectos son multifocales, con predominancia de los lóbulos frontales y de los ganglios basales y, en menor grado, de los parietales, de los temporales y del cerebelo. (Bencherif y Rottenberg, 2008)

2.13.-BIOMARCADORES

En los últimos años se han propuesto una importante cantidad de biomarcadores como adyuvantes para el diagnóstico y para predecir la presencia y gravedad de los TNAV. Sin embargo, a excepción de la cifra de linfocitos CD4 y de la viremia, no se ha encontrado ningún biomarcador que haya demostrado ser de utilidad en la práctica clínica. Con la introducción de los antirretrovirales, el diagnóstico diferencial con otras enfermedades (hipertensión, síndrome metabólico, neoplasias malignas y otras viremias) ha ido haciéndose cada vez más importante. Debido a que los pacientes viven ahora más tiempo y a la disponibilidad de tratamientos más eficaces, es necesario encontrar biomarcadores y factores de discriminación, así como un sistema de clasificación preciso para el grado de afectación del SNC en Los pacientes infectados por el VIH.(Braganca y Palha; 2011.)

Biomarcadores

- Inflamación (B2M, neopterinina)
- Factores neurotóxicos del huésped (NO, ácido quinolínico)

- Marcadores de apoptosis
- Marcadores de daño celular.

Los datos más recientes indican que hay diferentes fenotipos clínicos de los TNAV, tales como la forma inactiva, en la que no se observa daño, ni clínico ni subclínico, en el encéfalo²⁸. Sería deseable poder identificar la enfermedad asintomática en tiempo real mediante marcadores, en vez de recurrir a la administración de pruebas psicométricas durante varias semanas. La evaluación de la respuesta a TARGA para evitar tener que prescribir otros fármacos inadecuados que provocan un aumento del riesgo de toxicidad se ha convertido en un tema de investigación prioritario.(Braganca, y Palha, 2011.)

2.14.- TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Actualmente, no existe ningún tratamiento totalmente eficaz para las alteraciones neurológicas asociadas con la infección por el VIH. El tratamiento se basa fundamentalmente en la terapia antirretroviral que se introdujo en 1996. La mayoría de los estudios demuestran que el tratamiento antirretroviral tiene efectos positivos sobre las alteraciones cognitivas, incluso que se consiguen remisiones muy significativas cuando el deterioro es de naturaleza leve o moderada; sin embargo, esta eficacia de los antirretrovirales no se observa por igual en todas las funciones cognitivas⁵¹. Esto se debe probablemente a las diferencias en las propiedades farmacológicas de estos medicamentos, en la distribución en el SNC, en la concentración en el líquido cefalorraquídeo (CSF), en la capacidad para reducir la viremia e, incluso, en su capacidad para tratar los TNAV⁵². No obstante, los resultados de la investigación son claros sobre el hecho de que los antirretrovirales que tienen una mejor penetración en el SNC mejoran la atención, las habilidades viso espaciales y la velocidad psicomotora, si bien son poco o nada eficaces en el tratamiento de los déficits Amnésicos y de las funciones ejecutivas¹¹. La disminución de la viremia medida en el SNC produce una mejoría clínica general, y, en este momento es el mejor predictor del éxito del tratamiento antidemencia y de la mejoría del deterioro neurocognitivo en general. Por tanto, el cumplimiento terapéutico estricto de la medicación, especialmente de los fármacos que han demostrado ser eficaces para mejorar las funciones cognitivas, se convierte en una cuestión crucial. En este contexto, *Letendree* ha propuesto

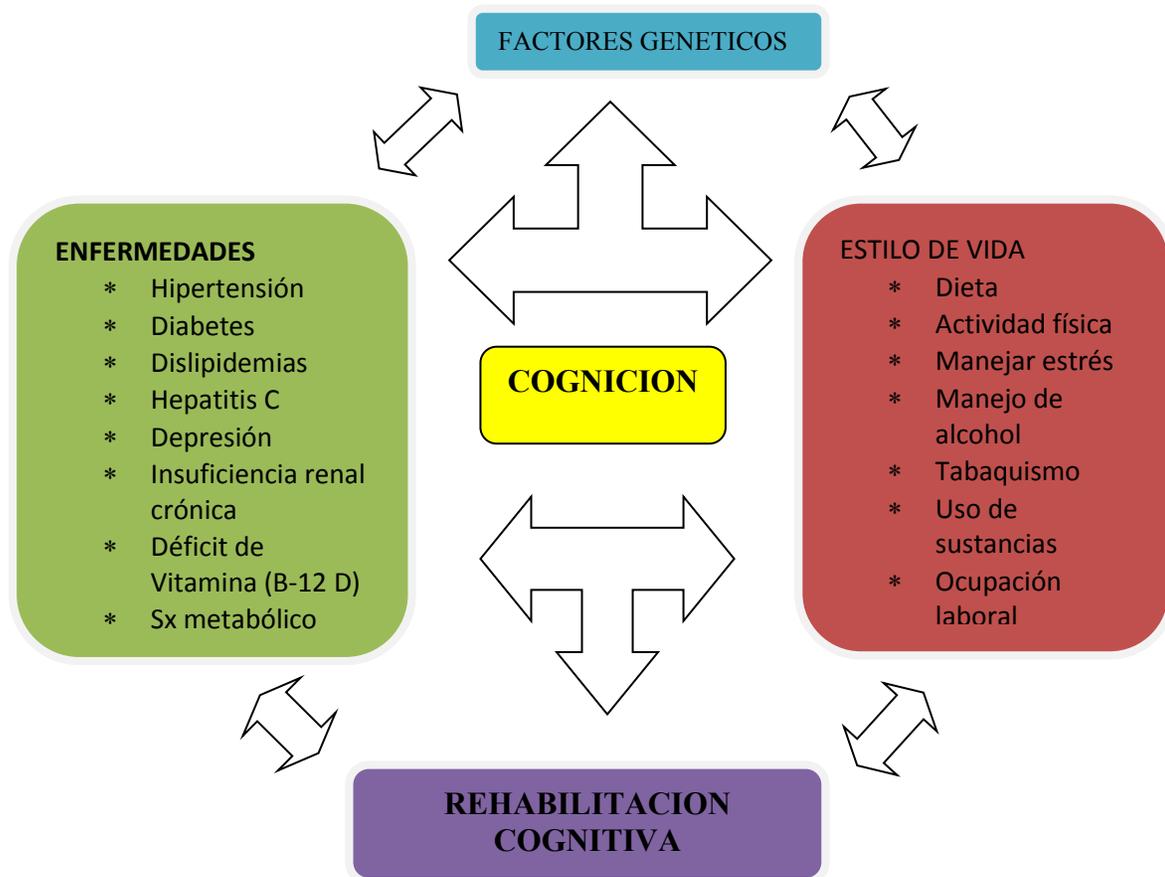
una clasificación tentativa de la eficacia de los antirretrovirales en función de su capacidad de penetrar en el SNC.

2.14.1.- TRATAMIENTO ADYUVANTE.

Intervenciones no Farmacológicas.

- actuaciones preventivas sobre comorbilidades
- actuaciones sobre factores asociados al estilo de vida
- rehabilitación cognitiva

Figura II.1.- Diagrama del tratamiento Adyuvante.



DIETA.

Ácidos grasos omega 3 para la prevención de la demencia.

- Estudios biológicos y epidemiológicos sugieren que la ingesta reducida de AGPI omega 3 se asocia a un mayor riesgo de demencia.
- En modelos de animales de experimentación retrasa la expresión de la patología de la patología de Alzheimer y mejora el rendimiento cognitivo.
- Se ha demostrado que reduce el riesgo vascular, la inflamación y el daño oxidativo.

ACTIVIDAD FISICA.

- El ejercicio aeróbico parece ser seguro y puede ser beneficioso para los adultos con VIH-SIDA y pueden llevar a reducciones significativas de los síntomas de la depresión y así como a potenciales mejorías clínicamente importantes en el estado cardiopulmonar.
- En la población general existen varios estudios de cohortes que han mostrado una asociación entre el ejercicio físico regular y una reducción del riesgo de desarrollar deterioro cognitivo leve en al menos un 35%.

ESTRÉS

- Se ha asociado al VIH, Mayor estrés psicológico, una menor calidad de vida y una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos.
- Se ha relacionado el estrés de la enfermedad con una aceleración de la progresión del trastorno caracterizado por un declive en el número de DC4, Incremento de la carga viral y un decremento de las células naturales T killers. (Ironson y Leserman , 2010).

REHABILITACION COGNITIVA.

- Los programas de intervención neuropsicológicas han mostrado ser útiles en varias patologías que cursan con trastornos cognitivos como el daño cerebral adquirido a o la esquizofrenia.

TRATAMIENTO FARMACOLGICO.

Además de los antirretrovirales, se han estudiado otros muchos medicamentos para el tratamiento adyuvante del deterioro neurocognitivo asociado con la infección por VIH, tales como selegilina, memantina, minociclina, 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 (p. ej., complementos de vitamina E y selenio en la dieta diaria). Los resultados terapéuticos han sido modestos en todos los casos todos estos contribuyen a disminuir la incidencia de algún grado de deterioro cognitivo en estos pacientes. (Sacktor, 2008).

2.15.- PRONOSTICO

El pronóstico de los TNAV es variable y difícil de determinar, pero ha mejorado considerablemente con la introducción de los nuevos tratamientos antirretrovirales. Depende fundamentalmente de la morbilidad causada por la enfermedad, del número de hospitalizaciones y de la calidad de vida. Incluso en la era de la TARGA, la afectación cognitiva grave está asociada con una tasa de mortalidad elevada, Esta relación es especialmente evidente en el caso de la DAV, incluso cuando el cumplimiento terapéutico es bueno y la progresión de la enfermedad (linfocitos CD4) y los factores demográficos son favorables. Sin embargo, el cambio en la esperanza de vida que se ha conseguido gracias a los nuevos tratamientos, y el aumento asociado del tiempo que dura la infección, de la prevalencia de la enfermedad y de la población de pacientes mayores infectados por el VIH son las variables más importantes en la evolución y en el pronóstico de las alteraciones cognitivas. Todo esto nos indica que es muy importante proceder a la evaluación cognitiva, tanto en el momento del diagnóstico como en el momento de tomar decisiones terapéuticas. (Ashendorf y Jefferson, 2008).

III.- METODOLOGIA.

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo transversal, en el Hospital general de la secretaria de salud del estado de Querétaro, (SESEQ) municipio de Querétaro, cuyo objetivo general fue determinar grado de deterioro cognitivo en los pacientes con VIH-SIDA que acuden a consultas subsecuentes del programa SAI/VIH. en el año 2012. Al inicio del estudio se acudió a la consulta externa de medicina Interna en donde acudían los pacientes a sus consultas subsecuentes de VIH-SIDA, al término de la consulta se entrevistó al paciente, se le explica sobre la prueba neuropsicológica Trail-Makin-Test, la cual es una de las pruebas más populares que proporciona información sobre las funciones del procesamiento a nivel cortical, como atención, memoria razonamiento, calculo y capacidad de abstracción, y se incluye en la mayoría de las baterías de prueba, además de que se obtiene información sobre la búsqueda visual, la exploración, la velocidad de las funciones del procesamiento, la flexibilidad mental, y el ejecutivo, prueba que originalmente era parte del ejercito como prueba de batería en 1944, y posteriormente se incorporó por Reitan y Wolfson en 1985.

Después de haberse les informado en forma concreta el objetivo de la prueba neuropsicológica, se les pide su consentimiento para realizarles esta prueba, una vez que acepta el paciente realizarla, se les lleva a un lugar confortable, con buena iluminación, ventilación, y aislado del ruido, en donde no tuvieran ningún tipo de distracción, en este caso se les llevo a un consultorio en donde cada paciente realizo el test en un escritorio ,se le explica una sola vez como deben realizar la prueba, se le proporciona una pluma al paciente y se le explica que la prueba consiste en que tienen que resolver la parte A y B; en la parte A, se deben unir los números en forma progresiva o ascendente que va del 1 al 25, se mide el tiempo en segundo o minutos con un cronometro del tiempo, una vez ya terminando la primera parte, se detiene el cronometro, y se anota en la misma hoja parte A, el tiempo en que resolvieron esta primera parte, posteriormente se les explica cómo resolver la parte B, la cual consiste en que tienen que unir en forma de pares los números arábigos con las letras del abecedario, ejemplo 1-con-A, 2-B y así sucesivamente, también se les cuenta el tiempo, con el cronometro y se anota en esa parte B.

Una vez terminada esta prueba, se les interroga sobre las variables entre las cuales son edad, género, el tiempo de diagnóstico de VIH-SIDA, grado de escolaridad, antirretrovirales que toman en ese momento, si tienen alguna otra comorbilidad como diabetes, hipertensión, artritis reumatoide, y los demás datos se obtienen del expediente clínico como última carga viral y CD-4. Ya después de haber resuelto las dos partes, se les comenta a los pacientes en cuanto tiempo lo hicieron y de acuerdo a ello, se les comenta lo importante que es evaluar su estado cognitivo, se les da sugerencias sobre cómo mantener sus actividades tanto en lo laboral como su hogar, un ejemplo de ello es mantenerse siempre activos en cualquier actividad laboral o social, evitando que sean pacientes pasivos sin tener en procesamiento sus actividades, destrezas, o virtudes en la vida, esto mejoraría tener una mejor calidad de vida en todos los aspectos como sociales, laborales, y familiares. De esta forma se concluyó la prueba, con todos los pacientes que aceptaban realizar esta prueba, en la ejecución de este proceso, algunos pacientes se excluyeron del estudio aunque hayan aceptado realizar la prueba, las causas fueron, que algunos de los pacientes tenían disminución de la agudeza visual, algunos otros por tener bajo o ningún grado de escolaridad, pues no se sabían las letras del abecedario.

Una vez ya obtenida y terminada la información, se juntaron los 75 test en donde se recabaron, datos de los pacientes que se plasmaron en un cuadro del programa de Excel, como base de datos de las variables que se utilizaron en este estudio las cuales fueron, edad, género, grado de estudio, esquema de tratamiento, conteo de CD-4 y carga viral, tiempo en que se le realizó diagnóstico de VIH-SIDA, con todas estas variables se obtuvieron los resultados, posteriormente se realizaron cuadros y gráficas en el mismo programa, en donde además se obtuvieron los porcentajes de dichos resultados. Así como conclusiones.

IV.- RESULTADOS.

Se realizó la prueba neuropsicológica Trail-Makin.Test, a 75 pacientes que acudieron a consulta de medicina interna y que eran portadores del VIH (+) de los que 65 fueron de género masculino y 10 del femenino. La edad promedio en años al momento del estudio fue de 39.21 ± 10.3 ; con una Escolaridad promedio de secundaria.

La frecuencia en cuanto a género, fue en masculino: 65 h. con 87% y en el femenino: 10 m. con 13%.(Cuadro y figura 1)

Se identificó también por grupos de edad en años,de los cuales se encontraron entre los siguientes grupos de edad : 15-20 años solo 1 paciente; entre 21-25años solo 8;entre 26-30 años son 10; entre los 31-35años fueron 11,entre 36-40 años son 9; entre 41-45 años son 18; entre 46-50 años 8; 51-55años fueron 6; en edad de 56-60 años fueron 3;en edades de 61-65 años solo un paciente.(Cuadro y figura 2.)

Con respecto al porcentaje de pacientes que tuvieron algún grado de deterioro cognitivo y un estado cognitivo normal, fueron sin deterioro un 33% y con algún grado de deterioro cognitivo: 67% (Cuadro y figura 3).

Por grado de deterioro cognitivo en paciente con VIH-SIDA en el Hospital Gral. Querétaro 2012, se idéntico con un deterioro leve a43% : en moderado a un 17% y en severo:7% (Cuadro y figura 4)

Se identificó también en que estadio clínico de VIH SIDA . se encontraban los pacientes Al momento de la aplicación del test, en el cual se identificó que la mayor frecuencia de los pacientes cursaban en estadio clínico A-2 correspondiente a una carga viral indetectable menos de 40 copias y células CD4-de 200-499, de los cuales fueron 33 pacientes con un porcentaje del 43% ; en las otras etapas como A-1 que corresponde a CD4 mayor de 500 se identificaron a 21pacientes; en etapa A-3 se encontró a 17 pacientes con que corresponde a menos de 200 células CD4; en etapa B-1 solo un paciente que corresponde a que tiene CD4 mas de 500 con una enfermedad oportunistas agregada; en etapa B-2 también se encontró solo 1paciente con CD4 entre 499-200 y en etapa B-3 no se encontró ningún paciente; en las etapas C-1 ningún paciente; C-2 solo se encontró 1; y en la etapa C-3 solo 1 paciente; (Cuadro y figura 5.)

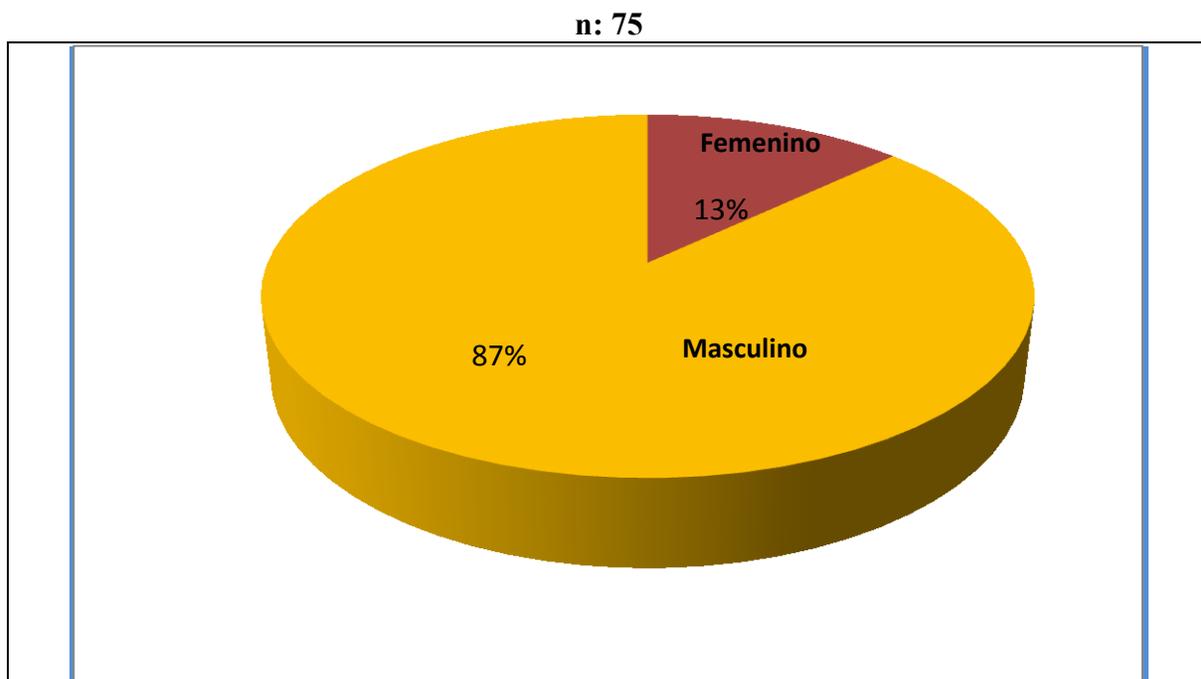
De acuerdo a los esquemas de Antirretrovirales que utilizaban los pacientes en el momento de la aplicación del test, se idéntico que el esquema de tratamiento de mayor frecuencia fue la combinación ITRAN/IP en 24 pacientes que corresponde a un (33%) y del esquema de la combinación de ITRAN/ITRNN/IP fueron 22 pacientes que corresponden a un (29%); en combinación de ITRAN/ITRNN fueron 18 pacientes correspondientes a (24%);y combinación de ITRAN/Inhibidores de la integrasa solo 1 paciente que corresponde a (1%) del esquema en monoterapia con ITRAN solo 1 paciente también, (1%) Y Sin tratamiento 9 que corresponde a (12%);(Cuadro y figura 6)

IV.-RESULTADOS

Cuadro Y Figura: IV.1.- Porcentaje de pacientes por género que se les realizó la prueba Trail-Making-Test. En pacientes con VIH-SIDA en el hospital General Querétaro en el año 2012

Genero	frecuencia	porcentaje
Masculino	65	83%
Femenino	10	13%
Total	75	100%

Figura. IV.1



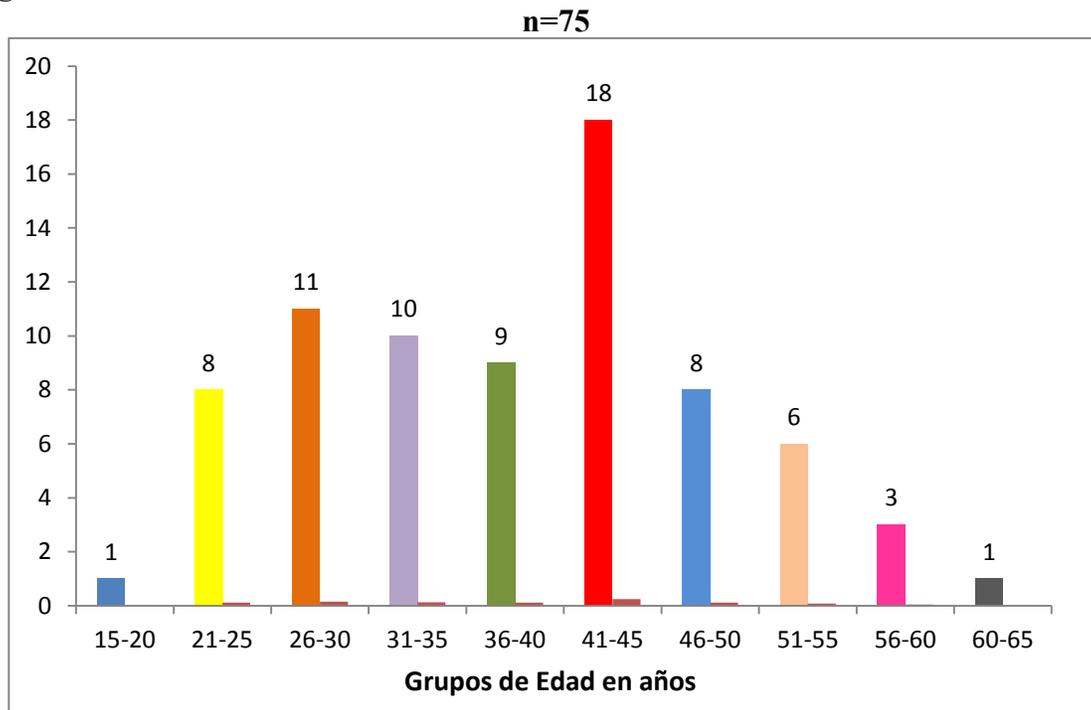
Fuente: Pacientes de la Consulta Externa con diagnóstico de VIH-SIDA en el Hospital General de Querétaro. 2012

IV.-RESULTADOS

Cuadro IV 2.- Grupos de edad de pacientes que se les realizo la prueba Trail-Makin-Test. En pacientes con VIH-SIDA en el hospital General Querétaro

Grupo de Edad en años	Frecuencia	Porcentaje
15-20	1	1%
21-25	8	11%
26-30	10	15%
31-35	11	13%
36-40	9	12%
41-45	18	24%
46-50	8	11%
51-55	6	8%
56-60	3	4%
61-65	1	1%
Total	75	100%

Figura IV.2.



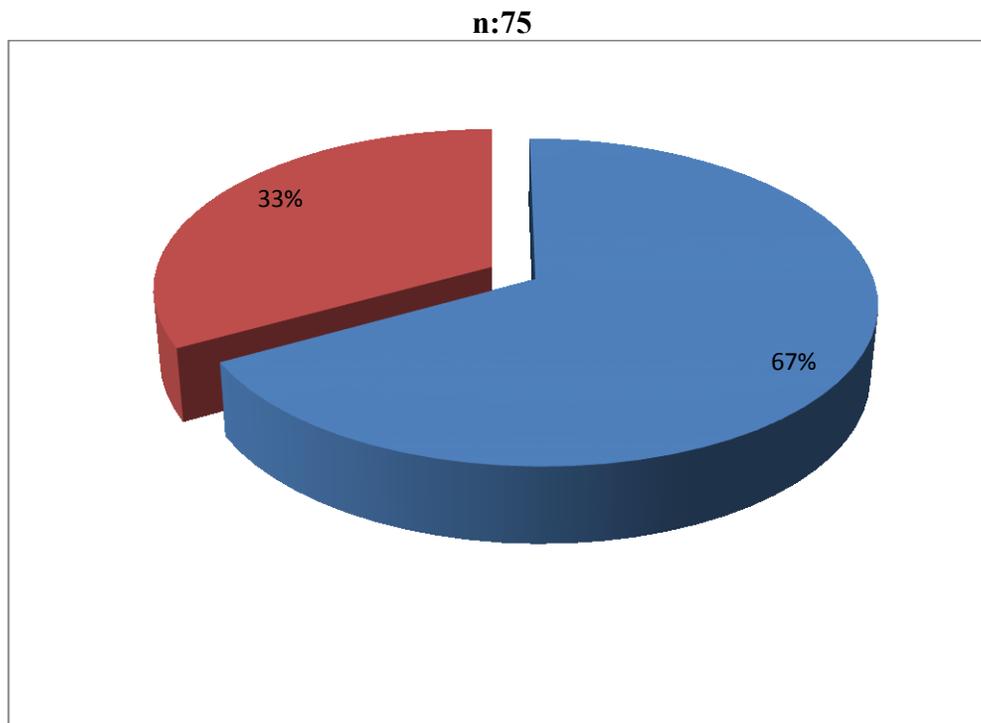
Fuente: Pacientes de la Consulta Externa con diagnostico de VIH-SIDA en el Hospital General de Querétaro. 2012

IV.-RESULTADOS

Cuadro y Figura IV.3.- Porcentaje de pacientes que tuvieron y no tuvieron algún grado de deterioro cognitivo en pacientes con VIH-SIDA en el hospital General Querétaro

Grado de Deterioro	Frecuencia	Porcentaje
Sin ninguno grado de deterioro cognitivo	25	33%
Con algún grado de deterioro cognitivo	50	67%
Total	75	100%

Figura IV. 3



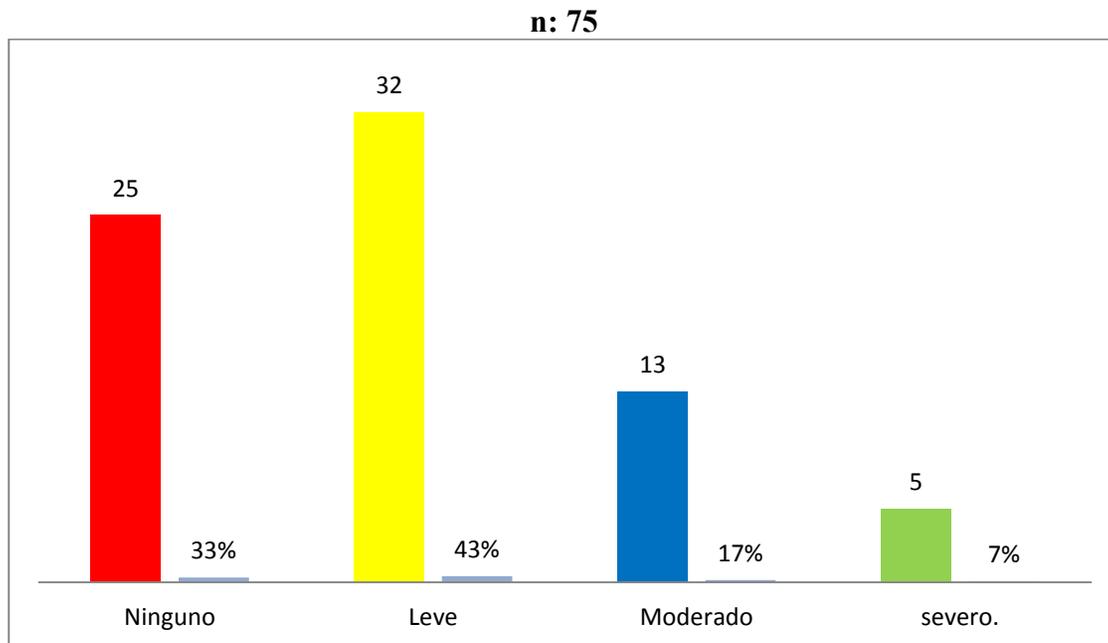
Fuente: Pacientes de la Consulta Externa con diagnostico de VIH-SIDA en el Hospital General de Querétaro. 2012

IV.-RESULTADOS

Cuadro y figura IV.4.- Determinar grado de Deterioro Cognitivo en paciente con VIH-SIDA en el Hospital Gral. Querétaro 2012.

Grado de Deterioro	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	25	43%
Leve	32	33%
Moderado	13	17%
Severo	5	7%
Total	75	100%

Figura. IV. 4



Fuente: Pacientes de la Consulta Externa con diagnostico de VIH-SIDA en el Hospital General de Querétaro. 2012.

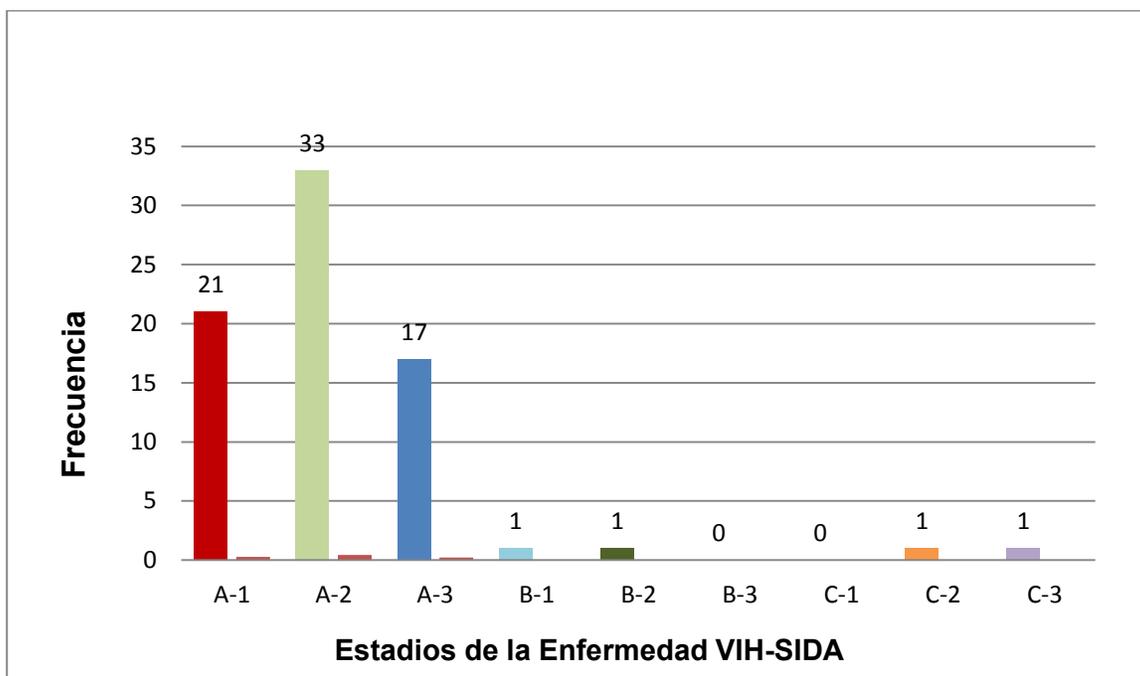
IV. RESULTADOS

Cuadro y figura IV.5.- Estadio de VIH SIDA en 75 pacientes con algún grado de deterioro cognitivo. En el Hospital General. Querétaro.

Estadio de VIH-SIDA	frecuencia	porcentaje
A-1	21	28%
A-2	33	43%
A-3	17	23%
B-1	1	1%
B-2	1	1%
B-3	0	0%
C-1	0	0%
C-2	1	1%
C-3	1	1%

Figura. IV.5

n.:75



Fuente: Pacientes de la Consulta Externa con diagnóstico de VIH-SIDA en el Hospital General de Querétaro. 2012.

IV. RESULTADOS

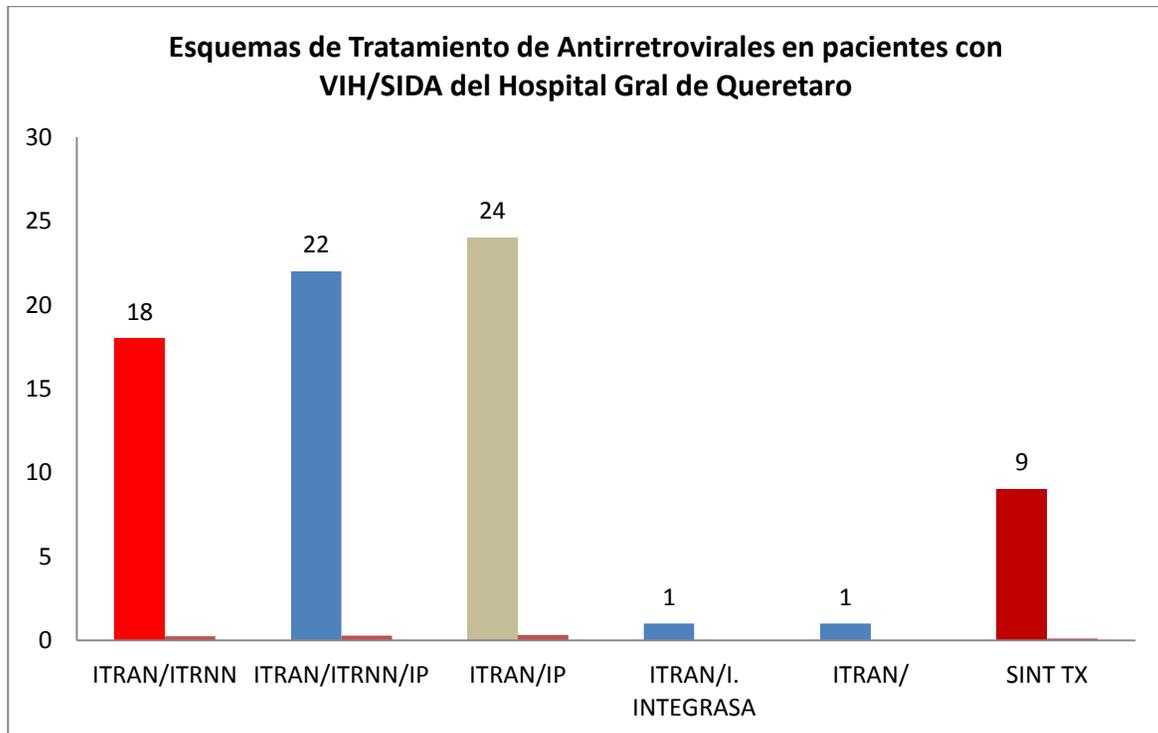
Cuadro y Figura IV.6.-Identificación de Esquemas de Antirretrovirales en pacientes con VIH-SIDA. En el Hospital general de Querétaro 2012.

Esquema de TARGA	frecuencia	Porcentaje
ITRAN/ITRNN	18	24%
ITRAN/ITRNN/IP	22	29%
ITRAN/IP	24	33%
ITRAN/I. INTEGRASA	1	1%
ITRAN	1	1%
SIN TRATAMIENTO	9	12%
TOTAL	75	100%

- * ITRAN: Inhibidores de la Transcriptasa reversa análogos de los nucleosidos.
- * ITRNN: Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Analogs No Nucleosidos
- * IP: Inhibidores de la Proteasa.
- * I. Inhibidores de la Integrasa

Figura IV.6

n=75



Fuente: Pacientes de la Consulta Externa con diagnóstico de VIH-SIDA en el Hospital General de Querétaro. 2012.

V.- DISCUSION.

La prevalencia de los trastornos neurocognitivos no ha cambiado a pesar de la introducción de los HAART, la presencia de las alteraciones cognitivas se sitúan en alrededor de 50%, aunque la incidencia de las demencias asociadas a esta enfermedad han reducido en un 50% aproximadamente.

Por los diversos estudios realizados y este propio indican que las alteraciones cognitivas se pueden producir en cualquier estadio de la enfermedad. (Fase sintomática y asintomática).

Actualmente disponemos de una clasificación diagnóstica de trastornos neurocognitivos asociados al VIH, (HAND; ANI, MND, Y HAD) de los cuales la clasificación más frecuentes es la presencia de los ANI. Indicando que a pesar de que el paciente no tenga queja cognitiva, a la aplicación de la alguna batería neuropsicológica, se reporta ya con alteración en una de las áreas o funciones cognitivas.

Aunque existen diversas baterías Neuropsicológicas, para el diagnóstico de estas alteraciones, no todas son completas, ni tienen sensibilidad y especificidad del 100% pues ninguna mide las 7 áreas cognitivas alteradas en el VIH-SIDA, todas difieren en medir solo algunas y diferentes áreas, además de que no todas tienen la facilidad y accesibilidad de ser adquiridas algunas por el precio, algunas otras porque son tardadas en su aplicación algunas son de 7-9 horas aproximadamente de duración para la aplicación.

La exploración neurológica cognitiva detecta déficits leves-moderados de característica fronto-subcorticales compatible con la alteración cognitiva leve asintomática asociada al VIH (ANI).

Cabe esperar que con el uso de los instrumentos psicométricos seamos capaces de tener una visión estable del curso del deterioro y de detectar y conocer los déficits cognitivos que pueden remitir, ya sea parcial o totalmente. De esta forma, conseguiremos influir de forma decisiva en el pronóstico y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente en nuestro país existen pocos estudios sobre estas alteraciones cognitivas en esta enfermedad, dado el caso que médicos en esta área no tienen la suficiente capacitación para la aplicación de diversas baterías neuropsicológicas

V.- CONCLUSION.

Con base a la prueba Neuropsicológica que se utilizó Trail-Making -Test, se concluyó que un 67% de nuestra población pacientes con VIH, cursa con algún grado de deterioro cognitivo y un 33% con capacidad cognoscitiva normal, el cual en este estudio se concluye que este deterioro se relaciona a múltiples factores como edad, estadio de la enfermedad, respuesta al tratamiento antirretroviral altamente activo, tiempo con la enfermedad de VIH-SIDA .Se concluye también que la incidencia de alteraciones cognitivas en nuestra población es equivalente a la reportada en otros estudios realizados como el CHARTER, aunque difieren en la utilización de diversos instrumentos y la diversidad de las variables estudiadas, dificulto realizar un cálculo exacto de la magnitud del problema en este estudio. No podemos establecer cuál es el factor principal para el desarrollo de deterioro cognitivo, pues en este estudio realizado la mayor parte de los pacientes que presentaron algún grado de deterioro cognitivo utilizaban el esquema de ITRAN/IP. Antirretrovirales de los cuales sabemos que tienen menor penetración a sistema nervioso central, y menor neurotoxicidad a nivel del sistema nervioso central, y por estatificación de la enfermedad no se concluye que la mayoría de los pacientes se encontraban con carga viral indetectable. Es de suma importancia el diagnóstico de las alteraciones, cognitivas debido a que afecta a la población en general, pero con mayor intensidad en este grupo de pacientes, además de que permite una adecuada identificación de los pacientes con alteraciones cognitivas, con la finalidad de buscar mayor vigilancia del apego al tratamiento, ya que esto pudiera ser la causa de falla terapéutica, y el consecuente cambio de tratamiento, aumentando los costos de la de por sí elevada atención de estos pacientes. Cabe esperar que con el uso de los instrumentos psicométricos seamos capaces de tener una visión estable del curso del deterioro y de detectar y conocer los déficits cognitivos que pueden remitir, ya sea parcial o totalmente. De esta forma, conseguiremos influir de forma decisiva en el pronóstico y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

VI .-SUGERENCIAS.

Las alteraciones cognitivas deberían ser monitorizadas en pacientes con VIH-SIDA, con o sin tratamiento, para empezar a tratarse tan pronto las alteraciones cognitivas sean diagnosticadas para evitar daño irreversible.

Es recomendable por tanto monitorizar los trastornos cognitivos en pacientes cada dos años.

Necesidad de mejorar la eficacia de los tratamientos antirretrovirales altamente activos en tratar las alteraciones del VIH a nivel del sistema nervioso central.

Realizar talleres frecuentes de adherencia al tratamiento, para que cada vez más los pacientes hagan conciencia sobre los riesgos de no llevar adecuadamente este régimen.

Utilizar terapias complementarias para tratar aquellos pacientes con trastornos cognitivos persistentes.

Capacitar a médicos que estén encargados en tratar pacientes de esta enfermedad, aplicar diferentes baterías Neurosicológicas con el objetivos que cada se estén identificando estos tipos de trastornos, e intervenir con ello al respecto.

Implementar más investigación sobres estos tipos de trastornos nuerocognitivos, logrando que cada vez más en México haya estudios publicados con pacientes de nuestro país.

VI.- LITERATURA CITADA

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

Ances Beau MD, Benzinger Tammie, Christensen John;2012; C-PiB Imaging of Human Immunodeficiency Virus–Associated Neurocognitive Disorder; Arch Neurol.;69(1):72-77

Ashendorf Lee, Jefferson Angela, Maureen Leu; 2008; Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia, Arch Clinical Neuropsychol.; Volumen 23, pag.129–137.

Bhatia Ramona, Ryscavage Patrick, Babafemi T.; 2011; Accelerated aging and human immunodeficiency virus infection: Emerging challenges of growing older in the era of successful antiretroviral therapy; Journal of Neurovirol.; vol. 5 - 011-0073.

Bragancal Miguel, Palha Antoni; **2011**. Trastornos neurocognitivos asociados con la infección por el VIH. *Actas EspPsiquiatr; Vol-39(6): Pag. 374-8.*

Bragancal Miguel, Palha Antoni; **2011**. Trastornos neurocognitivos asociados con la infección por el VIH; . *Actas EspPsiquiatr 2011; Vol-39(6): Pag. 374-8.*

De la paz Sierra Mariana, Martínez Esteban; **2011**; encefalopatía subaguda, asociada a la infección por VIH, en pacientes con monoterapia de Lopinavir/Ritonavir; PanamaInfectology, Vol. 13, pag. 42-45.

Canestri, Ana, Lescure Francisco, Jaureguiberry Stephane; 2010;Discordance Between Cerebral Spinal Fluid and Plasma HIV Replication in Patients with Neurological Symptoms Who Are Receiving Suppressive Antiretroviral Therapy; HIV/AIDS • CID :5- 773-779.

Castellano Cesar E., Septiembre **2010**. Funcionamiento neurocognitivo de personas que viven con VIH, Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal, Ciencia y Sociedad, Vol. XXXV, núm 3, 2010, 482-503.

Clifford David, 2008; HIV-Associated Neurocognitive Disease Continues in the Antiretroviral Era; Rev. HIV Neurology Volume **16** Issue **2**.

De la paz Sierra Mariana, Martínez Esteban; 2011;encefalopatía subaguda, asociada a la infección por VIH, en pacientes con monoterapia de Lopinavir/Ritonavir; Revista PanamaInfectology, Vol. 13, pag. 42-45.

Farrah J, Mateen, Millis J. Edward; 2012;Aging and HIV-Related Cognitive Loss; American Medical Association. All rights reserved. JAMA, July 25, —Vol 308, No. 4.Pag 1-2.

Galindo Sainz Jorge, Rodriguez Almanza Jesús, RodriguezValentin, Sandoval Jorge Luis Antón Tejada Rafael; **2010**,Prevalencia de alteraciones cognitivas en paciente con VIH-SIDA en una cohorte mexicana,MedIntMexico 2010 vol.26(2): pag.116-122.

Galindo Sainz Jorge, Ortega Ramírez Miguel.; 2010; Prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con VIH/SIDA en el Hospital General de Zona # 11 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS0) (4): pag.129-133

Griffin T. Phillip T, Gerhardstein Kelly, **2010**, Cognitive testing in HIV/AIDS: A case for early assessment, Delta region AIDS Education and Training Center. Vol. 22, pag. No. 1-8.

Harezlaka Jarek, Buchthal Steven, Taylor Michael, Giovanni Schifittod;**2011**; AIDS 2011, impairment cognitive VIH-SIDA. Rev. vol. 25: p.625–633.

Kusao Ian, Ph.D. Shiramizu Bruce M.D. Chin-Yuan Liang, M.S. John Grove, Ph.D. Melissa Agsalda;**2012**;Cognitive Performance Related to HIV-1-Infected Monocytes; The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2012; 24:71– 80)

Letendre,;**2011**; Central Nervous System Complications in HIV Disease: HIV-Associated Neurocognitive Disorder; Neurocognitive Disorders in HIV Volume 19 Issue 4.

Lawler Kathy, Mosepele Sarah, Ratcliffe Esther; **2010**; Neurocognitive impairment among HIV-positive individuals in Botswana: a pilot study; *Journal of the International AIDS Society*, **13**:15 pag. 01-09.

Malaspina Lauren, Woods Steven Paul, Moore David J; **2011**; Successful cognitive aging in persons living with HIV infection; *J. Neurovirol.* 17:110–119.

Magnus Gisslén¹, Price Richard W., Nilsson S.; **2011**; The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence? *BMC Infectious Diseases*, 11:356.

Melba, Forest Seay; **2008**; HIV-Associated Neurocognitive Disease Continues in the Antiretroviral Era; *International AIDS Society–USA*; volumen 16; pag- 94-98.

Mesa Rodríguez Teraiza; **2011**; Hallazgos neurobiológicos y psicofarmacoterapéuticos asociados a la sintomatología psicótica en pacientes con HIV/SIDA, *Avances en neurology*. Vol. 2. Pag. 1-21.

Mesa Rodríguez Teraiza; **2011**; Hallazgos neurobiológicos y psicofarmacoterapéuticos asociados a la sintomatología psicótica en pacientes con HIV/SIDA, *Avances en neurology*. Vol. 2.Pag.1-21.

NakasujaNoelin, AllebeckPetter, 2012; Cognitive Dysfunction among HIV Positive and HIV Negative Patients with Psychosis in Uganda; Department of Medicine, College of Health Science; Volume 7 , Issue 9.

Negina Joel, Cumming Robert G; 2010; HIV infection in older adults in sub-Saharan Africa: extrapolating prevalence from existing data; *Bull World Health Organ* ;88:847–853

Pfeferbaum Adolfo, Roseblom Margaret, 2012; Regional Brain Structural Dymorphology in Human Immunodeficiency Virus Infection: Effects of Acquired Immune Deficiency Syndrome, Alcoholism, and Age; Society of Biological Psychiatry vol.xx 356-346.

Ronchi Diana, Faranca Irma, Verardi Domenieco, Sculledary Paolo; **2010**; Risk Factors for cognitive Impairment in HIV-1-Infected Persons With Different Risk Behaviors; Revista Arch Nuerol 2010 volumen 59; pag. 812-818.

Robertson Kevin R, Smurzynskib Marlene, Parsons Thomas; **2007**; The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era; AID, volume 21; 1915–1921.

Robertson Kevin R, Nakasujja Noeline, Matthew Wong, Seggane Musisi; **2007**; Pattern of neuropsychological performance among HIV positive patients in Uganda; *BM.Neurology*, vol. 56; pag. 1471-2377-7-8.

Robbins Reuben N., Remien Robert H. Remien, Claude A.; **2011**; Screening for HIV-Associated Dementia in South Africa: Potentials and Pitfalls of Task-Shifting; *JHIV Center for Clinical and Behavior*; Volume 25, Number 10, 226-23.

Robertson Kevin R, Nakasujja Noeline, Matthew Wong, Seggane Musisi; **2007**; Pattern of neuropsychological performance among HIV positive patients in Uganda; *BM.Neurology*, vol. 56; pag. 1471-2377-7-8

Salamano Ronald; Complicaciones neurológicas vinculadas al VIH; *Arch. Med Interna* 2010; XXXII (Supl 3)

Sacktor Ned, McDermott Michael, Marder Karen, Schi.ito, McArthur; **2008**; HIV-associated cognitive impairment before and After the advent of combination therapy; *Journal of Neuro Virology*, vol. 8: pag.136- 142,

Sacktor Ned, N. Nakasujja, Skolasky, Robertson K;2009; PhD; Benefits and risks of stavudine therapy for HIV-associated neurologic complications in Uganda;*Neurology* ; vol 72:165–170.

Sacktor Ned, NakasujaNoeline, Skolasky Richard; 2009 HIV Subtype D Is Associated with Dementia, Compared with Subtype A, in Immunosuppressed Individuals at Risk of Cognitive Impairment in Kampala, Uganda;*Clinical Infectious Diseases*; 49:780–6.

Sacktor Ned, MD S. Miyahara, PhD L. Deng; 2011;Minocycline treatment for HIV-associated cognitive impairment;*Neurology* ; 77:1135–1142.

Sereia Ana luisa ,Spack Miguel, PerdigaoTalita, ShimautisEliana; **2012**; Mini mental state examination and evaluation of factors associated with cognitive decline in HIV/AIDS-infected people Shimauti3; v. 34, n. 2. 193-198.

SeeleyWilliam W.; 2010; Anterior insula degeneration in frontotemporal dementia; *Brain StructFunct*; 214:465–475.

SeeleyWilliam W.,Crawford Richard K., Zhou, Bruce Juan,; 2009 Neurodegenerative Diseases Target Large-Scale Human Brain Networks; *Neuron Elsevier* 62, 42–52.

SchifittoGiovanni, Bradford, NaviabConstantinYiannoutsos T, Marra Linda,; **2007**; Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy stud; *AIDS* 2007, Vol 21 No 14 pag- 1877-886.

Schoutena Judith, Cinque Paola, Magnus Gisslenf, Peter Reissand, Peter Portegies; HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART-era: a review; *AIDS* 2011, Vol 00 No 00; pag 01-016.

Tricia H. Burdo¹, Caroline Soulas¹, KrystynaOrzechowski; 2011;Increased Monocyte Turnover from Bone Marrow, Correlates with Severity of SIV Encephalitis and CD163 Levels in Plasma; *Health Science Center*; Volume 6 | Issue 4 |

Tombaugh Tenn; **2011** Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education; Archives of Clinical Neuropsychology; Volumen 19 (2011); pag. 203–214.

Valcour Victor, Paul Robert, **2011**, Screening for Cognitive Impairment in Human Immunodeficiency Virus Clinical Infectious Diseases. Vol.;53(8) pag.836–842.

Valcour Victor, Pasiri Sithinamsuwan, Scott Latendre Scott.& Beau Ances; **2011**; Pathogenesis of HIV in the Central Nervous System; Curr HIV/AIDS Rep vol 8:54–61

Valcour Victor; **2011**; Evaluating Cognitive Impairment in the Clinical Setting: Practical Screening and Assessment Tools; Topics in Antiviral Medicine; Volume 19 Issue. Pag. 1-6

Vergara Morgues Esperanza, Vergara de Campos Antonio Giron-González Jose Antoni.; 2009; Deterioro neuropsicológico asociado al síndrome de inmunodeficiencia adquirida en pacientes expolitoxicomanos con exclusión social; Enferm Infecc Microbiol Clin.28 (5):294–296. Yulin Zhang

Yullin, Oiao Luxin, Wei Ding Feili Wei; 2012; An initial screening for HIV-associated neurocognitive disorders of HIV-1 infected patients in China; J. Neurovirol. Vol.18:120–126.

Ziefert Penelope, PhD, Mark Leary, MD MS, MFCC, Boccellari Alicia A.; 2009; AIDS and the Impact of Cognitive Impairment; Psychiatric Clinics of North America, *Vol. 17(1)*, 9 200: 183–204.

VII.- APENDICE (GLOSARIO.)

ARV : Antiretroviral

ATV :Atazanavir

AZT :Zidovudina

CD4:Linfocitos T CD4+

CMV:Citomegalovirus

CV:Carga Viral

d4T:Estavudina

ddI:Didanosina

DM: Diabetes mellitus

DRV:Darunavir

EC :Cápsulas entéricas

EFV:Efavirenz

EMS:Etilmetanosulfonato

ETS: Enfermedades de transmisión sexual

FPV :Fosamprenavir

FTC:Emtricitabina

GALT: Tejido linfoide del tubo digestivo

Gr: Gramos

HAND: Disfunción neurocognitivo Asociada a VIH.

HAD: Demencia asociada a VIH.

IDV :Indinavir

II: Inhibidores de la integrasa

IF :Inhibidores de fusión

IF:Inmunofluorescencia directa

INNTR: Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa

ITRAN: Inhibidores nucleósidos (nucleótidos) de la transcriptasa reversa

IP: Inhibidores de la proteasa

ISP: Instituto de Salud Pública

ITS: infecciones de transmisión sexual

IV: Intravenoso

Kgs.: Kilogramos

LIA:Inmunoblot

LGP: Linfadenopàtia generalizada persistente

LPV/ r:Lopinavir con boosting de Ritonavir

Mg: Miligramos

MI:Mililitros

NAVIH: Nefropatía asociada a VIH

NFV :Nelfinavir

NVP: Nevirapina

NHS: Nacional Health Service

NIH:NationalInstitute of Health

RTV :Ritonavir

RVS:Respuesta **virológica sostenida**

SIDA :Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SIGN: Scottish IntercollegiateGuidelines Network

SIRI: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP : Sistema Nervioso Periférico

SQV: Saquinavir

SRI: Síndrome de reconstitución inmune

TAM: Mutaciones para análogos de Timidina

TAR :Terapia antirretroviral

TDF :Tenofovirdifumarato

TR T: :ranscriptasa Reversa

TV :Transmisión vertical

VHB: Virus Hepatitis B

VHC :Virus Hepatitis C

VHS :Virus Herpes Simple

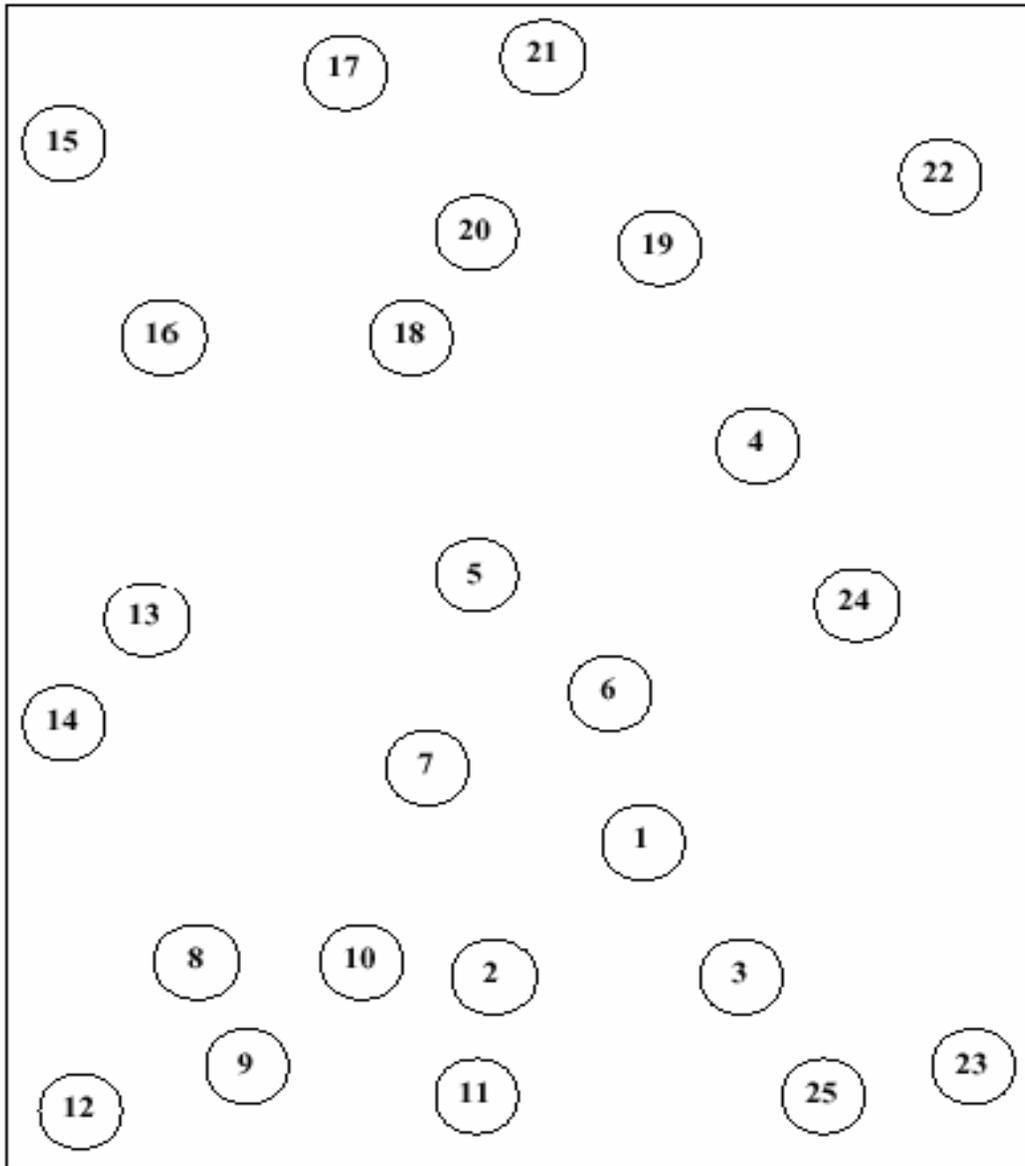
VIH : Virus de la inmunodeficiencia humana.

ANEXO A.

Prueba Neuropsicologica

TrailMaking Test Part A

NOMBRE DEL PACIENTE _____ FECHA _____



ANEXO B

TrailMaking Test Part B

NOMBRE DEL PACIENTE _____ FECHA _____

