



CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS
BIBLIOTECA CENTRAL

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
Y AGROPECUARIAS
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS AMBIENTALES
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

TRASTORNOS NEUROCOGNOSCITIVOS
ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR VIRUS
DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO
OPCIÓN NEUROCIENCIAS

PRESENTA

MTRA. ALMA MINERVA PÉREZ RÍOS

COMITÉ TUTORIAL

DR. EMILIO GUMÁ DÍAZ (DIRECTOR)
DR. VÍCTOR MANUEL ALCARAZ ROMERO
DRA. ESMERALDA MATUTE VILLASEÑOR
ASESOR EN ESTADÍSTICA: LIC. DANIEL ZARABOZO E. DE R.

GUADALAJARA, JAL; MARZO DE 2000

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

**CENTRO UNIVERSITARIO DE
CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS AMBIENTALES
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS**

**TRASTORNOS NEUROCOGNOSCITIVOS
ASOCIADOS A
LA INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA
HUMANA (VIH)**

TESIS
para obtener el grado de
DOCTOR EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO
(Opción Neurociencias)

PRESENTA

Mtra. Alma Minerva Pérez Ríos

Comité Tutorial

DR. EMILIO GUMÁ DÍAZ (DIRECTOR)
DR. VICTOR MANUEL ALCARAZ ROMERO
DRA. ESMERALDA MATUTE VILLASEÑOR
ASESOR EN ESTADÍSTICA: LIC. DANIEL ZARABOZO E. DE R.

Guadalajara, Jal.

Marzo de 2000

A MIS PADRES

Por la confianza que siempre
Han tenido en mi
Por su apoyo y sacrificios
Pero, sobre todo, por ese gran
Amor que siempre me han brindado.

A REVI

Por que a pesar de estar lejos
Con su inmenso amor
Me dio animos para seguir adelante

Agradecimientos

Al Dr. Emilio Gumá por ser además de
Mi tutor un gran amigo

Al Dr. Andres González por su gran disposición y
apoyo no solo en la realización de esta tesis sino en mi vida

A mi compañero José Luis por estar a mi lado
Siempre que lo he necesitado

Al Mtro Sergio Meneses por brindarme siempre su ayuda

A Daniel Zarabozo por su asesoría

Al Dr. Ramon Morales por ser un excelente amigo

A los pacientes con VIH por participar
En la realización de este estudio
Sin ustedes no hubiera sido posible

ÍNDICE

Resumen	5
Introducción	7
Antecedentes	9
Descubrimiento del Virus del SIDA	10
Organización genómica	11
Ciclo de vida	13
Historia natural de la infección por VIH	15
Pruebas de detección del VIH	20
Terapia Antiretroviral	24
Neuropatogénesis	26
Neuropatología Asociada al VIH	30
Complejo demencial asociado a VIH/SIDA	32
Planteamiento del Problema y Justificación	39
Hipótesis	41
Objetivos	41
Material y Método	42
Resultados	47
Discusión	55
Conclusiones	61
Referencias bibliográficas	62
Anexos	71

RESUMEN

Introducción

Las manifestaciones neurológicas asociadas al Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH), se han convertido en una de las causas más comunes de afectación neurológica en adultos jóvenes. El 30% de los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) desarrollan alteraciones cognitivas y un 20% cursa con demencia asociada a VIH/SIDA. Sin embargo, es posible encontrar alteraciones cognitivas desde estadios tempranos de la enfermedad. El diagnóstico preciso y temprano de estos trastornos es imprescindible para la optimización de su manejo y tratamiento.

Objetivo

Demostrar la presencia de trastornos cognoscitivos generales y en particular los de la memoria, en pacientes con infección por VIH en distintos estadios de la enfermedad.

Material y Método

Se realizó un estudio transversal en 60 sujetos del sexo masculino, diestros, de 20 a 39 años de edad, 45 VIH(+) y 15 VIH(-). Se formaron 4 grupos: Estadio A del CDC, n=15 (CDC-A), estadio B CDC, n=15 (CDC-B), estadio C, n=15 (CDC-C) y 15 controles seronegativos (CSN). Se les realizaron las siguientes evaluaciones: Escala de Depresión de Beck, Subtest de vocabulario de la escala verbal del WAIS, Escala de Demencia del Johns Hopkins, Evaluación Neuropsicológica Breve en Español (NEUROPSI), Escala de Memoria de Wechsler. Se realizó análisis de varianza de un factor para determinar si existía diferencia entre grupos. Cuando se demostraron diferencias se procedió a la realización de la prueba de Tukey con α de 0.05, que determinó entre cuáles grupos existían dichas diferencias.

Resultados

Las edades (x y DE) de los sujetos estudiados fueron: CSN (25.60, 5.64), CDC-A (30.20, 6.71), CDC-B (31.67, 4.61) y CDC-C (30.40, 5.51). El promedio de escolaridad del conjunto fue de 8.1 años. Encontramos síntomas depresivos en todos los grupos VIH (+). Solamente se detectó un paciente con demencia y fue en el grupo CDC-C. El rendimiento en el subtest de vocabulario de la escala verbal del WAIS se vio disminuido en el grupo CDC-C. Se encontraron menores rendimientos en las tareas de memoria de trabajo y de aprendizaje del NEUROPSI en los grupos seropositivos desde estadios iniciales. Existe menor rendimiento en la fluidez verbal de los sujetos VIH(+) principalmente en el CDC-C.

La memoria visual se encontró respetada. Los grupos VIH(+) mostraron rendimiento disminuido en las subescalas de cifras y aprendizaje asociativo de la Escala de Memoria de Wechsler. El análisis de textos mostró bajo rendimiento en todos los grupos incluyendo los controles.

Conclusiones

Existen alteraciones en algunas de las funciones cognitivas evaluadas desde etapas tempranas de la infección por VIH. Se encuentran afectadas principalmente la memoria de trabajo y el aprendizaje. La memoria visual se encontró conservada. La depresión no parece ser la causa de las alteraciones cognitivas de los grupos seropositivos. Los pacientes seropositivos cursan con deterioro cognitivo a pesar de no presentar síndrome demencial. La mayoría de las alteraciones cognitivas parecen ser de tipo subcortical aunque no se descartan alteraciones de tipo cortical.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años ha habido un gran avance en el estudio de trastornos psiquiátricos secundarios a infecciones, esto muy posiblemente debido a técnicas cada vez más sensibles de diagnóstico. De esta manera las infecciones latentes son más fácilmente detectadas, revelando la presencia de patógenos neurotrópicos y neurovirulentos.

Es un hecho que muy pocas enfermedades psiquiátricas han sido relacionadas etiológicamente con algún patógeno infeccioso. Se han postulado múltiples mecanismos patogénicos desde daño neuronal directo hasta neurotoxicidad indirecta mediada por reacciones inmunológicas o la liberación de citotoxinas.

En muchos casos se ha sospechado la etiología infecciosa sin llegar a una conclusión definitiva. En otros casos se ha documentado la etiología infecciosa pero permanece oscura la patogénesis subyacente exacta de la disfunción del comportamiento.

Desde el inicio de la epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) hace quince años, existe un gran interés por conocer los trastornos psiquiátricos en los pacientes con serología positiva para el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Los estudios realizados durante los últimos años en torno a este tema han proporcionado resultados en ocasiones inconsistentes. No se conoce con exactitud si la patología psiquiátrica es mayor en los pacientes con infección por VIH asintomática, o si existen variaciones respecto a la morbilidad psiquiátrica en los diferentes estadios de la enfermedad.

Lo que sí se ha podido documentar es que el VIH puede causar una gran variedad de déficits motores y cognoscitivos, aún en ausencia de infecciones oportunistas o neoplasias típicas del SIDA.

Las manifestaciones psicológicas severas asociadas a infección por VIH se han denominado Complejo Motor/ Cognoscitivo asociado a VIH ó Complejo demencial asociado a VIH/SIDA (CDA). Existen algunos casos en los cuales la demencia asociada a VIH/SIDA es el único síntoma presente de infección por VIH al morir el paciente.

Los trabajos realizados en los primeros años de la epidemia sugerían una alta prevalencia de trastornos depresivos y de ansiedad en muestras de pacientes seropositivos. Sólo recientemente han aparecido en la bibliografía trabajos que evalúan la prevalencia de trastornos mentales asociados a la infección por VIH, mediante entrevistas clínicas estructuradas y criterios diagnósticos operativos que abordan no sólo el estudio de los diagnósticos presentes en el momento de la evaluación, sino también los que pudieron haberse presentado a lo largo de la vida del sujeto.

El Sistema Nervioso Central (SNC) puede ser afectado por diversos mecanismos en el transcurso de la infección por VIH, sea por efecto directo del VIH, infecciones por gérmenes oportunistas o neoplasias con localización en el SNC (Vitiello, 1997; Bell, 1998).

Tanto la replicación del virus en el SNC, la producción de proteínas virales de envoltura, así como Tat (gen activador de todos los genes) y Nef (gen encargado de detener crecimiento del virus), probablemente contribuya a los efectos citotóxicos. Las células infectadas como macrófagos y astrocitos, pueden causar la liberación de citoquinas, por ejemplo Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y otras sustancias de bajo peso molecular que pueden ser destructivas para el tejido cerebral (CONASIDA, 1989; Levy, 1993). Tanto los productos virales como celulares no solo son citotóxicos sino que también interrumpen la integridad de la membrana o compiten con factores neurotróficos. Eventualmente se deterioran la mielina y los potenciales eléctricos celulares necesarios para una función mental normal, desarrollándose demencia (Ayuso, 1997; Bell, 1998).

Es un hecho que los cambios neuropatológicos varían de un individuo a otro y aún en el mismo individuo de una región cerebral a otra. Existen múltiples factores (daño sináptico, pérdida neuronal específica e incremento de la carga viral) que sin duda al combinarse son la causa de las alteraciones cognitivas asociadas al VIH. Por tal motivo, es muy importante el diagnóstico y tratamiento temprano de los desórdenes cognitivos leves para mejorar su funcionamiento y evitar la progresión de la enfermedad cerebral (Vitiello, 1997; Everall y col. 1999).

ANTECEDENTES

Los virus son un grupo de agentes infecciosos que se distinguen de otros microorganismos por ciertas características propias, como el hecho de ser capaces de pasar a través de filtros bacteriológicos. por lo cual se les denomina “virus filtrables”.

Se puede definir a un virus como un parásito intracelular obligado, que consiste de un solo tipo de ácido nucleico, ya sea ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) rodeado de una cápside o envoltura formada por proteínas. Puede tener una envoltura constituida por una membrana que contiene lípidos y glucoproteínas (proteínas en espiga). La partícula infecciosa completa se denomina VIRION.

Existe un número considerable de familias de virus capaces de atacar al hombre, provocándole múltiples enfermedades. Las principales familias de virus son: ADN virus, ARN virus y Retrovirus.

Los virus presentan una gran diversidad de dimensiones, formas y estructuras; miden entre 20 y 300 nanómetros de diámetro y su material hereditario consta de tres a varios cientos de genes constituidos por ADN o ARN dependiendo del tipo.

La información genética almacenada en los ADN virus es leída por las células parasitadas y convertida en productos con los cuales se sintetizan nuevos virus. La familia de los retrovirus en cambio, almacena su información genética en una forma especial de ARN no compatible con la estructura genética celular, por esta razón debe transcribir dicha información a otra molécula capaz de ser leída por la célula parasitada y convertida a productos virales. Esto se logra gracias a una enzima viral que tiene por función transcribir la información viral de formato ARN a formato ADN, y que se conoce como transcriptasa reversa (por convertir el ARN en ADN). Esta familia de virus recibe el nombre de retrovirus (Rosenberg-Fauci, 1992).

Los retrovirus se clasifican en tres subfamilias: oncovirus, lentivirus y spumavirus. El VIH es un lentivirus. Los lentivirus se caracterizan por inducir infecciones con largos periodos de latencia sin dañar a las células y sin provocar enfermedad, de ahí su nombre (lenti: lento). Después de cierto tiempo, y por acción de algún factor capaz de provocar su estimulación (cofactor) se activan y proliferan, induciendo a la destrucción celular, lo que conduce al desarrollo tardío de la enfermedad (Levy, 1993).

1.- DESCUBRIMIENTO DEL VIRUS DEL SIDA

En 1983 se consideró por primera vez que el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) podría ser causado por un retrovirus, cuando Barre-Sinoussi y colaboradores (1983), del Instituto Pasteur, recuperaron un retrovirus en el ganglio de un paciente con Linfaadenopatía Generalizada Persistente.

Estudios posteriores (Monatgnier y col., 1985) indicaron que este retrovirus humano, aunque similar al HTLV en infectar linfocitos CD4+, tenía propiedades diferentes. El agente viral descrito por estos autores fue llamado posteriormente *lymphadenopathy associated virus (LAV)* sin embargo, no pudieron en esos momentos establecer su relación con el agente causal del SIDA.

En 1984 Gallo y sus colaboradores (Levy, 1993) reportaron la caracterización de otro retrovirus humano distinto al HTLV al cual llamaron HTLV-III. Este virus fue aislado de células mononucleadas de sangre periférica (PBMC) y consideraban era el agente causal del SIDA.

A finales de 1984, Levy y colaboradores (Levy, 1993) identificaron un retrovirus que llamaron retrovirus asociado al SIDA (ARV). En mayo de 1986 el Comité Internacional para la Taxonomía de los Virus recomendó que al agente causal del SIDA se le denominara Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Existen dos subtipos de VIH, VIH-1 y VIH-2, ambos pueden conducir al SIDA aunque el curso patogénico del VIH-2 puede ser más largo.

El VIH posee una estructura esférica, mide de 90 a 120 nanómetros de diámetro y su envoltura externa está formada en un 5 a 10% por componentes propios del virus (glucoproteínas) y 90 a 95% por componentes de la membrana de la célula de donde se originaron. Los componentes glucoproteicos (gp) son producidos bajo la dirección de un mismo gen *env* y se localizan en dos áreas, una exterior sobre la superficie de la envoltura del virus (gp externa) y otra dispuesta a través de todo el espesor de la envoltura (gp transmembrana). En el VIH la gp externa se conoce como gp 120 y la gp transmembrana como gp 41, teniendo ambas un origen común en la gp 160. En el VIH-2, la gp externa se conoce como gp 140 y la gp transmembrana como gp 36. En ambos virus la función de la gp externa es reconocer y adherirse a las células que serán atacadas, mientras que la función de la gp transmembrana es participar en el mecanismo de daño celular, aunque se ha sugerido que también puede participar en el proceso de adhesión a las células que el virus va a atacar. La gp externa es la primera estructura viral que el sistema inmunológico reconoce y ataca; los primeros anticuerpos anti-VIH en aparecer son aquellos que van dirigidos contra esta gp externa (Levy, 1993).

2.- ORGANIZACIÓN GENÓMICA

El tamaño genómico del VIH es aproximadamente de 9.8 kb codificando para varias proteínas virales. La transcripción primaria de VIH es una mARN viral de longitud completa, que se traduce a proteínas Gag y Pol. El precursor Gag p55 da lugar a proteínas mas pequeñas p25, p17, p9 y p6. El precursor Pol se une a los productos consistentes en Transcriptasa Reversa (TR), Proteasa (PR) y las proteínas Integrasas (IN). La PR procesa las poliproteínas Gag y Pol y la IN esta involucrada en la integración viral.

Componente enzimático viral

Dentro del nucleocápside viral, junto al ARN que transporta la información genética del virus se encuentran tres enzimas virales: ADN polimerasa, ribonucleasa e integrasa; las dos primeras se conocen conjuntamente como transcriptasa reversa. La ADN polimerasa elabora dos cadenas de ADN viral a partir de la información contenida en el ARN viral original y la integrasa permite que el ADN viral de doble cadena recién formado, conocido como "provirus", se integre a los cromosomas de la célula parasitada, estableciéndose de esta manera una infección permanente debido a que el provirus integrado se duplica junto con los genes de la célula cada vez que esta se divide (Green, 1991; Levy, 1993).

Estructura Genética del VIH

La composición genética del VIH se encuentra contenida en dos cadenas idénticas de ARN, que en el VIH-1 contienen 9749 nucleótidos y 9671 en el VIH-2. Ambos VIH poseen nueve genes, tres estructurales y el resto con función reguladora, limitados a ambos flancos por una secuencia genética denominada LTR (del inglés *Long Terminal Repeat*), la cual es responsable de indicar el sitio donde se va a iniciar la lectura del genoma viral, aunque también tiene la facultad de controlar ciertas funciones de la célula, con lo que se favorece la biosíntesis de los diversos componentes del VIH. Los genes estructurales tienen la información necesaria para la síntesis de los componentes virales y los genes reguladores almacenan la información relacionada con el control de la actividad de los genes estructurales, como el indicar el momento en que deben iniciar o suspender su acción, regular la velocidad de la síntesis y controlar la cantidad de componentes virales que se requiere biosintetizar (Heseltine-Wong, 1988; Levy, 1993).

Los genes encargados de la biosíntesis de los diferentes componentes estructurales de ambos VIH son: *gag*, *pol* y *env*. Con la información que se encuentra almacenada en el *gag* (gen del antígeno del grupo) se sintetizan las diferentes proteínas del cápside. Con la información contenida en el *pol* se sintetizan las diferentes enzimas del virus, entre otras la ADN polimerasa (de donde deriva el nombre del gen). El tercer gen estructural, *env*, cuyo nombre se deriva de la palabra envoltura, posee información para la síntesis de las

glucoproteínas de la envoltura viral: gp externa y gp transmembrana (Heseltine-Wong, 1988; Levy, 1993).

Los genes reguladores determinan el efecto que el VIH tendrá en la célula parasitada (tiempo de latencia del provirus integrado e inicio del daño celular).

El gen *tat* es responsable de activar a los genes estructurales y por ello es el que permite que se inicie la síntesis de los diversos componentes virales, lo que conduce a la multiplicación del virus y a la destrucción de la célula. El gen *rev* (antes conocido como *art/trs*) es responsable de controlar la síntesis tanto de las proteínas reguladoras como la de los componentes estructurales del virus, por lo que se piensa que es responsable de determinar el paso de infección latente a crecimiento viral activo.

Además de los genes activadores (*tat*) y regulador selectivo (*rev*), existe un tercer gen con función negativa, responsable de reducir la transcripción del provirus integrado a mRNA viral. Este gen se conoce como *nef* (antes llamado 3'orf) y es el encargado de detener el crecimiento del virus, permitiendo con ello que el VIH entre en fase de latencia.

Aún no se conoce con precisión el mecanismo de interacción de los genes *tat*, *rev* y *nef* responsable de determinar el grado de crecimiento viral; sin embargo este mecanismo, ya de por sí sumamente complicado, se va a complicar aún más debido al descubrimiento de otros dos genes reguladores denominados *vpr* y *vpu*, cuya función aún no se conoce.

Para que todo este complejo mecanismo de control del crecimiento viral pueda llevarse a cabo en forma eficiente, debe actuar conjuntamente con las funciones de la célula parasitada. El virus depende de la maquinaria celular para transcribir sus genes y sintetizar sus componentes (CONASIDA, 1989)

Transmisión Viral

La transmisión viral puede ser influenciada marcadamente por la cantidad de inóculo viral en el líquido corporal y el tipo de contacto con dicho líquido. Durante los años 1981-1982, se informó que las principales vías de transmisión del SIDA eran el contacto sexual íntimo y la sangre contaminada. El síndrome se describió inicialmente en hombres homosexuales, bisexuales y drogadictos intravenosos y en poco tiempo también en heterosexuales (Jaffe y col., 1983; Levy, 1993). También se conoció que se podía contraer la enfermedad de la sangre y productos hematógenos, así mismo las madres podían infectar a sus recién nacidos. Estos tres medios principales de transmisión no han cambiado y pueden ser explicados por las concentraciones de VIH en los diversos líquidos corporales.

En el estadio inicial de la infección por VIH, el virus coloniza las células T colaboradoras y macrófagos. Hay replicación, y conforme aumenta la cantidad de virus, disminuye el número de células colaboradoras muriendo también macrófagos. Las células T infectadas perecen mientras que miles de nuevas partículas virales salen a través de la membrana celular. Posteriormente, las células T citotóxicas y los linfocitos B inician la

defensa y matan muchas células infectadas por virus, así como partículas virales. Estos efectos limitan el crecimiento viral y dan la oportunidad al cuerpo de restaurar temporalmente su abastecimiento de células colaboradoras hasta concentraciones casi normales. Sin embargo el virus persiste. En la fase temprana, que puede durar durante unas cuantas semanas, alrededor del 30% de los pacientes infectados muestran algún síntoma, a menudo fiebre acompañada de erupción y linfadenopatía. Estos individuos entran a una fase prolongada libre de síntomas.

Durante la segunda fase el sistema inmunológico sigue funcionando bien, y la concentración neta de virus medible persiste relativamente baja. Sin embargo, el nivel viral se incrementa gradualmente, paralelamente con la declinación de la población de células colaboradoras. Las investigaciones muestran que las células colaboradoras disminuyen debido a que los virus y células T citotóxicas las destruyen, no porque el cuerpo pierda la habilidad para producir células colaboradoras nuevas. Resulta hasta cierto punto irónico que las células asesinas necesarias para controlar la infección por VIH, también puedan dañar a las células T colaboradoras.

Se considera de manera general que los pacientes cruzan la línea del SIDA cuando su cuenta de células CD4 (que en individuos sanos es de 1000 células por mililitro en sangre) cae a menos de 200. Durante este estadio se eleva la cuenta viral y la actividad inmune cae hacia cero. Debido a la incompetencia del sistema inmune, los microorganismos benignos (particularmente protozoarios y hongos) llegan a causar enfermedades que ponen en peligro la vida de los pacientes con SIDA.

3.- CICLO DE VIDA

Ambos tipos de VIH poseen un solo tipo de ácido nucleico (ARN) y carecen de citoplasma para producir su propia energía y elaborar sus propios componentes; únicamente pueden vivir y multiplicarse en el interior de las células.

Para que el VIH penetre a las células y se multiplique en su interior debe llevar a cabo los pasos siguientes: 1) reconocimiento celular, 2) adhesión, 3) entrada, 4) formación de provirus, 5) integración del provirus al genoma celular, 6) biosíntesis de los componentes virales, 7) ensamblado, y 8) salida. Los primeros cinco pasos constituyen la primera mitad del ciclo de vida del VIH y conducen al establecimiento de la infección; los siguientes pasos representan la segunda mitad del ciclo de vida del virus y conducen a la enfermedad (Levy, 1993; Nowak-Mc Michael, 1995).

Reconocimiento y adhesión

El VIH solo puede infectar a aquellas células que poseen receptores de membranas específicos para él, tal como CD4 y otros que aún están en estudio. A su vez, el virus posee en su envoltura un sistema molecular glucoproteico (gp 120 en el VIH-1 y gp 140 en el VIH-2), que le permite rastrear la superficie de las células en busca de los receptores;

cuando los identifica, la gp transmembrana se incrusta en la membrana de la célula, lo que permite que se fusione la envoltura viral a la membrana de la célula atacada. Las moléculas CD4 forman parte del sistema que poseen ciertas células con función inmunológica para reconocer antígenos extraños y comunicarse con otras células. Estas moléculas tan importantes para el sistema de defensa del organismo, son las que el VIH utiliza para su propio provecho.

Entrada

Una vez que el VIH ha fusionado su envoltura a la membrana de la célula, inyecta su nucleocápside al interior de la célula, mientras que la envoltura permanece en el exterior adherida a la membrana de la célula, donde actúa como antígeno extraño.

Formación e integración del provirus

El nucleocápside inyectado a la célula contiene a las dos cadenas de ARN y a las enzimas que van a participar en los siguientes pasos del ciclo de vida del virus. La ADN polimerasa viral primero forma una cadena de ADN que tiene la copia exacta de la información contenida en el ARN del virus, a continuación la ribonucleasa del VIH degrada al ARN viral original y la ADN polimerasa elabora una segunda copia de ADN a partir de la primera. De esta forma la información genética del VIH contenida en dos moléculas de ARN ha pasado a ADN de doble cadena. La composición de este ADN es similar al de las células y se conoce como provirus. Durante este proceso se degrada también el cápside viral.

Parte del provirus permanece en el citoplasma de la célula parasitada mientras que el resto migra al interior del núcleo donde se integra a los cromosomas por acción de la integrasa viral; de esta forma, el provirus integrado al genoma de la célula se duplica cada vez que la célula se divide, estableciéndose así una infección permanente. Aún se desconoce el significado del provirus que permanece en el citoplasma, aunque se piensa que tiene relación con la patogenicidad del VIH.

Biosíntesis de los componentes virales

La segunda mitad del ciclo de vida consiste en la producción de nuevas partículas virales infectadas (viriones), y se inicia cuando la secuencia LTR en ambos extremos del genoma viral induce a la célula a producir enzimas capaces de copiar el ADN del provirus integrado y formar ARN, que sería la base de la información genética de la nueva generación de virus; otras moléculas de ARN actuarán como mARN sobre el citoplasma de la célula para elaborar los diversos componentes para la fabricación de los nuevos virus.

Ensamblado

Inicialmente se sintetiza una molécula pequeña y después otra molécula de mayor dimensión, que funciona como precursora del cápside y de las diferentes enzimas del virus.

Ambas moléculas migran hacia la periferia de la célula para fusionarse a su porción interna y unirse una con otra, formando una estructura esférica por debajo de la membrana que protruye hacia el exterior de la célula. Durante este proceso ingresan dos segmentos de ARN al interior de este virus naciente.

La molécula de mas tamaño libera sus enzimas, una de las cuales corta a cada una de las dos moléculas en cuatro segmentos. Tres de éstos forman al cápside que envuelve al ARN y las enzimas mientras el cuarto segmento permanece adherido a la membrana celular.

El cápside y su contenido (enzimas y dos cadenas de ARN viral) son posteriormente empacados con una envoltura procedente de la membrana celular. Esta envoltura recibe por separado a las glucoproteínas externa y transmembrana que desempeñarán más tarde un papel importante en la capacidad infectante del VIH.

Salida

Una vez que los componentes genético y enzimático han quedado envueltos por el cápside y empacados en una envoltura procedente de la célula parasitada, a la que se le han incrustado las gp externa y gp transmembrana, el virus sale de la célula por un proceso de gemación; al hacerlo puede quedar libre, provocando una viremia y de ahí parasitar otras células, o bien puede pasar en forma directa de una célula a otra, sin quedar libre. Se estima que por cada virus que ataca a una célula se producen y liberan cerca de 200 nuevos virus, todos ellos infectantes.

Tanto el VIH-1 como el VIH-2 poseen una gran capacidad para mutar, particularmente en su gen *env*, lo que permite que exista una gran diversidad en la estructura molecular de las glucoproteínas de la envoltura. Por esta razón se detectan diferencias hasta de 30% entre los virus obtenidos de personas diferentes y hasta de un 10% entre los obtenidos de un mismo individuo con algunos meses de diferencia. Debido a que la envoltura del virus es la primera en ser reconocida y atacada por el sistema inmunológico del organismo, su gran heterogeneidad explica la dificultad que tiene el sistema inmune para rechazar a este “maestro del disfraz”, así como las dificultades existentes para crear una vacuna, como ocurre con el virus de la influenza.

4.- HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH.

La historia natural de la infección por el VIH-1 se puede dividir en tres estadios: un estadio agudo que representa la infección primaria; un estadio crónico que representa latencia, con mínimas pero detectables anormalidades clínicas e inmunológicas; una fase acelerada, con manifestaciones clínicas proteicas e inmunodeficiencia rápidamente progresiva, ver tabla no. 1 (Conway, 1996).

Tabla no. 1 : Estadios de infección por VIH

VIROLOGÍA AGUDA-----INFECCIÓN CLÍNICA
SUBCLÍNICA-----LATENCIA
ESTADIO CRISIS -----INMUNODEFICIENCIA
INFECCIONES
OPORTUNISTAS

La historia natural de la infección por VIH muestra tres fases; aguda, crónica y crisis .

Infección Primaria

Los primeros casos de infección aguda por VIH-1 fueron descritos en 1984 (Feorino y col. 1984). En 1986 el Centro de Control de Enfermedades (CDC) definió el síndrome retroviral agudo como una enfermedad parecida a la mononucleosis con o sin meningitis aséptica, asociada con seroconversión. Los signos y síntomas más comunes del Síndrome Agudo (seroconversión) ver tabla no. 2, son fiebre, adenopatía, faringitis y erupción (Clark y col.,1991). La erupción asociada a la infección aguda por VIH-1, a menudo esta asociada con infiltrado linfocítico perivascular, este es uno de los hallazgos mas característicos. También se han descrito síntomas articulares, neurológicos y hepáticos. Se han reportado además odinofagia, síntomas renales, pulmonares y coagulopatía. El número actual de infecciones sintomáticas agudas se desconoce, pero se ha estimado que es tan alto como del 60% (Fox y col.,1987).

Tabla no. 2 : Síntomas del Síndrome de Seroconversión Agudo

FIEBRE	ARTRITIS
ADENOPATÍA	NEUROPATÍA
FARINGITIS	SÍNTOMAS HEPÁTICOS
ERUPCIÓN	ODINOFAGIA

La cinética de replicación viral y la respuesta inmunológica han sido ampliamente descritas en la infección sintomática aguda (Clark y col., 1991; Daar y col., 1991). La viremia por VIH-1 alcanza títulos elevados en esta fase, aunque los virus son detectables en el plasma de virtualmente todos los pacientes independientemente de su estadio clínico, de esta manera, por medio de los cambios en los niveles de ARN viral plasmático, podemos predecir el beneficio clínico de las terapias antiretrovirales (Xiping y col., 1995). Los niveles de antígeno p24 plasmáticos también están elevados. En todos los casos, el síndrome retroviral agudo se resuelve en 6 a 12 semanas acompañándose de una caída en la viremia plasmática y antigenemia p24. La desaparición viral coincide con la aparición de anticuerpos antivirales, usualmente un mes después de la presentación.

Se encuentran presentes anticuerpos para *core* (p24) y envoltura (gp160). Estos parecen ser anticuerpos neutralizantes de cepas específicas que pueden explicar su efecto significativo sobre la replicación viral. Sin embargo pueden surgir variantes virales en poco tiempo (hasta en dos semanas) con antigenemia recurrente.

Latencia

Posterior a la resolución del síndrome agudo y al desarrollo de una respuesta inmune antiviral, los pacientes infectados por VIH-1 entran en un periodo asintomático que dura en promedio de 7 a 11 años antes de que se inicie una inmunodeficiencia franca. Existen varias hipótesis que explican el mecanismo de latencia celular del VIH, ver tabla no. 3 (Levy, 1993; Conway, 1996; Garcia-Blanco y col., 1991).

Tabla no. 3: Posibles mecanismos de latencia del VIH

Metilación del DNA viral
 Carencia de suficiente expresión de TAT viral
 Expresión de proteína viral Nef
 Carencia de expresión Rev
 Carencia de expresión viral Vpu y Vpr
 Inhibición de factores intracelulares que interactúan
 con la proteína NF-KB u otras regiones sobre el LTR VIRAL
 Inhibición de la expresión viral por el factor celular CD8+

Latencia Clínica

El intervalo entre la infección y la enfermedad clínica en un individuo también se denomina periodo de latencia. Este estadio es diferente del estado de latencia celular. Los factores que influyen en esta condición clínica no solamente son celulares sino también y de

manera más importante involucra la respuesta inmunológica del huésped en contra del virus. Actualmente sabemos que la latencia clínica que se define como ausencia de síntomas, puede estar presente mientras que el huésped presenta replicación viral activa (Levy, 1993; Pantaleo y col., 1993)

Como se comentó anteriormente esta fase tiene una duración variable estimada en varios años y en ella persiste la proliferación viral, aunque a bajo nivel. Se estima que 1 de cada 10000 linfocitos CD4 circulantes estaría infectado pero sólo en el 10% de ellos existiría replicación viral.

Los pacientes suelen estar asintomáticos, con o sin adenopatías, cifras bajas de plaquetas y mínimos trastornos neurológicos que se pueden corroborar con pruebas electrofisiológicas. Aunque existen variaciones individuales, se estima que en 10 años el 50% de los adultos y el 80% de los niños habrán evolucionado a estadios más avanzados, aunque la progresión de la enfermedad puede verse influida por numerosos factores.

En la denominada fase de crisis o final, el paciente presenta un aumento de la replicación del VIH (podría producirse en 1 de cada 10 linfocitos CD4) y coincide clínicamente con una profunda alteración del estado general del paciente (síndrome de desgaste), aparición de graves infecciones oportunistas, ciertas neoplasias y alteraciones neurológicas severas. En este momento se dice que el infectado por VIH tiene SIDA y el pronóstico es variable en cuanto a supervivencia. El tratamiento con antiretrovirales ha favorecido la prolongación de la supervivencia.

Estadios de la infección por el VIH

Entre 1986 y 1987 el CDC elaboró una clasificación de la infección por VIH-1 y la definición de caso de SIDA en adultos y en niños menores de 13 años que fue sustituida por otra a principios de 1993 (CDC, 1992). En 1985 la OMS establece la definición de caso SIDA en Africa. No está actualmente en uso, aunque por su carácter eminentemente clínico es citada con cierta frecuencia. Comprende 4 grupos (del I a IV), mutuamente excluyentes y progresivos, de evolución de la infección.

- Grupo I: Infección aguda demostrada por seroconversión
- Grupo II: Infección asintomática
- Grupo III: Adenopatías generalizadas persistentes, clínicamente asintomáticos.
- Grupo IV: Otras enfermedades: Manifestaciones clínicas de la infección por VIH.

A su vez, son posibles subclasificaciones en los grupos II y III dependiendo de la presencia o ausencia de determinados marcadores biológicos (cifra de linfocitos CD4, B2 microglobulina, nivel de antígeno p24, cifra de plaquetas). En el grupo IV existen varios subgrupos (del A al E) que no son excluyentes entre sí (se puede clasificar al paciente en varios de estos subgrupos en función de sus síntomas).

También se incluían en esta clasificación los criterios de diagnóstico de complejo relacionado con el SIDA (CRS) que hoy pueden incluirse en el síndrome de desgaste y ser por lo tanto un caso de SIDA como indicaba la clasificación de 1987.

La siguiente sustituye a la clasificación de 1986 y la definición de caso de SIDA de 1987. Se basa fundamentalmente en el recuento de linfocitos CD4. Añade nuevas categorías clínicas a las aceptadas con anterioridad. Como en la anterior, las categorías son excluyentes y el enfermo debe clasificarse en la más avanzada de ellas.

Desde el punto de vista clínico, suele manejarse con mayor frecuencia clínica, la clasificación de los CDC (Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos), ampliada en 1993. Esta clasificación incluye una correlación entre la cuenta de linfocitos T CD4(+) y las manifestaciones clínicas (CDC, 1992).

El sistema se basa en 3 rangos de cuentas de CD4 (+) y 3 categorías clínicas, con un resultante de 9 categorías excluyentes. Los criterios para infección por VIH en personas de 15 o más años con 2 o más pruebas reactivas de ELISA positivas e identificación de anticuerpos específicos por una prueba definitiva (ejemplo; Western blot), resultan en las categorías clínicas que aparecen a continuación (Ponce de León y col., 1997).

Categorías según la cifra de linfocitos CD4

- Categoría 1: Más de 500/microlitro (>28%) Categorías clínicas: A1, B1 y C1
- Categoría 2: Entre 499 y 200/microlitro (28-14%) Categorías clínicas: A2, B2 y C2
- Categoría 3: Menos de 199/microlitro (<14%) Categorías clínicas: A3, B3 y C3

La categoría clínica A se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía.

La categoría clínica B se aplica a los pacientes que han presentado síntomas relacionados con la infección por el VIH pero que no encuadren dentro de la categoría clínica C.

La categoría clínica C se aplica a los pacientes que han presentado algunos de los cuadros incluidos en la definición de SIDA de 1987 más otros tres nuevos. Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectados por SIDA. Las dos últimas categorías basadas en el recuento de CD4 no se aceptan por la OMS en Europa.

Para la vigilancia epidemiológica en México no es considerada para la definición del SIDA debido a que la cuenta de linfocitos T CD4+ tiene un alto costo y no está disponible en todo el país. La definición se aplica a adolescentes (de 15 años o más) y adultos infectados con el VIH los cuales deben presentar alguna de las manifestaciones clínicas debidas a una inmunosupresión severa (categoría clínica C) enlistadas a continuación (Ponce de León y col., 1997).

- 1.- Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
- 2.- Candidiasis esofágica
- 3.- Coccidioidomicosis generalizada
- 4.- Criptococosis extrapulmonar
- 5.- Criptosporidiasis con diarrea de más de 1 mes
- 6.- Infección por citomegalovirus de un órgano diferente al hígado, bazo o ganglios linfáticos.
- 7.- Retinitis por citomegalovirus (CMV)
- 8.- Encefalopatía por VIH
- 9.- Infección por el virus del herpes simple que causa úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis
- 10.- Histoplasmosis diseminada
- 11.- Isosporidiasis crónica
- 12.- Sarcoma de Kaposi
- 13.- Linfoma de Burkitt o equivalente
- 14.- Linfoma inmunoblástico o equivalente
- 15.- Linfoma cerebral primario
- 16.- Infección por MAI o *M. kansasii* (diseminada o extrapulmonar)
- 17.- Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
- 18.- Infección por otras micobacterias. (diseminada o extrapulmonar)
- 19.- Neumonía por *P. carinii*
- 20.- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- 21.- Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* que no sean *S typhi*
- 22.- Toxoplasmosis cerebral
- 23.- Síndrome de Desgaste
- 24.- Carcinoma de cérvix invasivo
- 25.- Tuberculosis pulmonar
- 26.- Neumonía recurrente

Ninguna de estas infecciones o neoplasias son indicativas de SIDA si no están asociadas a una seropositividad VIH demostrada; además deben demostrarse por histología, citología y/o cultivo.

5. PRUEBAS DE DETECCIÓN DEL VIH

El diagnóstico de la infección por VIH se basa en las pruebas que detectan anticuerpos contra el VIH. Estas pruebas se clasifican en pruebas iniciales de detección o tamizaje y pruebas suplementarias o confirmatorias. Las pruebas de tamizaje son las de ELISA (enzyme linked immunospecific assay enzimoimmunoanálisis), EIE (enzyme immunoassay), aglutinación y las pruebas rápidas con formato de *immunodot* por métodos

no invasores. Entre las pruebas suplementarias o confirmatorias la más usada es la inmunoelectrotransferencia o *Western blot* (Wb).

A. DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS ANTI VIH 1

La determinación de anticuerpos en el suero u otros líquidos corporales es el método empleado más frecuentemente para el diagnóstico de la infección por VIH-1. Las técnicas empleadas son variadas e incluyen enzimoimmuno-análisis, *Western blot*, inmunofluorescencia indirecta, radioinmunoprecipitación y aglutinación de látex (Harry y col., 1989).

a). Enzimoimmunoanálisis (ELISA)

Las técnicas ELISA fueron el primer método utilizado para la detección de anticuerpos anti VIH, desarrollado inmediatamente después del descubrimiento del virus e introducido en la clínica en Marzo de 1985 por Mc Dougal y colaboradores (1985).

Estas técnicas se basan en la demostración de anticuerpos anti VIH en el suero problema por unión a partículas virales, o a algunos de sus componentes fijados a un soporte sólido de latex o poliestireno. Los anticuerpos unidos a los componentes virales se ponen de manifiesto por diferentes métodos como anticuerpos IgG conjugado con peroxidasa o fosfatasa alcalina. La reacción final de estas enzimas con un sustrato es proporcional a la cantidad de IgG específica anti VIH que se fije a los antígenos virales de la fase sólida.

Los ELISAS utilizados inicialmente (primera generación) tenían partículas virales completas extraídas por lisis de cultivos celulares. Los más utilizados fueron cultivos de HTLV-III en líneas celulares 1-9.

La reacción final se produce por cambios de color del sustrato debido a la acción de peroxidasa o fosfatasa alcalina. La densidad óptica puede medirse en un fotómetro. Para calcular los valores positivos y negativos, se mide la densidad óptica de controles (positivos y negativos) diferente para cada foto de pruebas. La densidad óptica de la muestra problema se compara con los controles para obtener el resultado.

La sensibilidad, especificidad y valor predictivo de estas pruebas es elevado, pero varían según el estudio de la infección y la prevalencia de la misma en la población estudiada. La sensibilidad puede estar entre 97.2% y 100%, con una especificidad mayor del 99%.

En pacientes con primoinfección pueden existir falsos negativos cuando la prueba se realiza antes de que aparezcan anticuerpos séricos. Debido a la posibilidad de falsos positivos se recomienda confirmar el test en una segunda muestra o emplear una prueba de confirmación *Wb*. Los resultados negativos en pacientes con factores de riesgo deben confirmarse en una segunda prueba.

b). Western Blot (Wb) o inmuno-electro-transferencia

Esta prueba es el método de confirmación de infección por VIH más ampliamente utilizado y esta diseñada para analizar los anticuerpos específicos frente a cada una de las proteínas VIH-1. Una línea celular (H-9) infectada se lisa para obtener sus componentes virales que posteriormente se purifican por centrifugación. Este liofilizado se somete a electroforesis en un gel de poliacrilamida. Las proteínas migran según peso molecular, gp 160 y gp 120 permanecen cerca de su origen, mientras que los de bajo peso molecular p17 y p24 migran más lejos. Estas proteínas son transferidas desde el gel a papel nitrocelulosa y el papel de nitrocelulosa se incuba con suero problema. Los anticuerpos existentes en el suero se fijan a proteínas específicas. La reacción antígeno-anticuerpo se pone de manifiesto con anticuerpos anti IgG. La posición de cada anticuerpo se determina por comparación con los controles.

Los criterios de positividad son diferentes y el más utilizado es el recomendado por el CDC, que presenta dos bandas de las siguientes: anti-p24, gp41 ó gp 120/160. La negatividad se define como la ausencia de cualquier banda de sueros en que aparezcan algunos de los antígenos que no cumplan criterios de positividad y se definan como indeterminados.

Los falsos positivos pueden deberse a reacciones cruzadas a componentes de las células utilizados en el cultivo, anticuerpo HLA o retrovirus. Los falsos positivos son muy raros y se demuestran por un resultado negativo de inmunofluorescencia.

Los falsos negativos son raros y se pueden observar en el periodo inmediato de la primoinfección o en etapas tardías cuando la enfermedad está muy avanzada.

Los resultados indeterminados obligan a repetir la prueba a los 6 meses y a seguir al paciente. Si Wb es reiteradamente indeterminado deben emplearse otras pruebas de confirmación y seguir a los pacientes (Picazo de la Garza-Romero, 1991).

c). Inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Esta prueba determina la presencia de anticuerpos anti VIH en suero, utilizando células infectadas fijadas a un portaobjetos. Para ello se incuba el suero problema diluido en las células infectadas; los anticuerpos se fijan a componentes virales y la reacción se recibe mediante anticuerpos anti IgG marcados con fluorescencia. La prueba se lee en microscopía de fluorescencia, comparando con controles positivos y negativos.

Esta técnica es sencilla pero necesita cierta experiencia en su interpretación y se emplea como prueba de confirmación.

d). Radioprecipitación (RIP).

En esta prueba se determina la presencia de anticuerpos anti VIH utilizando componentes virales de las envolturas marcadas radioactivamente. Los inmunocomplejos formados se precipitan y son sometidos a electroforesis que se revela por autorradiografías. RIP es más sensible que Wb para detectar anticuerpos entre proteínas de elevado peso

molecular (gp160/120), sin embargo es menos sensible que Wb para detectar anticuerpos anti p 24.

e). Aglutinación con latex

Prueba en la cual se utiliza la aglutinación de partículas de látex usando antígenos de la envoltura obtenidos por recombinación, las proteínas utilizadas son en general gp 120 y gp 41. Esta técnica tiene una buena sensibilidad y especificidad, es sencilla y rápida de realizar.

B. DETECCIÓN DE ANTÍGENOS VIRALES

La determinación de proteínas de la envoltura viral (p24) por técnicas de EIA, se emplea en el diagnóstico de infección por VIH como marcador pronóstico de la enfermedad y como criterio de respuesta al tratamiento (Harry y col., 1989).

C. DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO

En algunos casos se requiere la detección directa del virus mediante cultivo de linfocitos en sangre periférica.

a). Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Esta técnica sirve para el diagnóstico de muchas infecciones. Utiliza una DNA polimerasa termoestable que polimeriza una secuencia de DNA entre dos oligo-nucleótidos. Esto logra una amplificación de la secuencia que puede detectarse mediante oligo-nucleótidos marcados. Este método permite detectar DNA del virus de la inmunodeficiencia humana aunque sea muy pequeño el número de células infectadas. Esta técnica es muy sensible y específica, incluso en aquellos casos en que no existe producción de anticuerpos específicos (Picazo de la Garza-Romero, 1991).

b). Método de b-DNA

Este método, al igual que la PCR es un método directo de amplificación utilizando ácidos nucleicos. La diferencia radica en que el b-DNA se basa en la amplificación de la señal producida por la hibridación de la secuencia de DNA de interés con sondas marcadas altamente específicas. Esta característica nos permite medir esta señal de amplificación y determinar cuantitativamente la cantidad de copias del virus presente (carga viral). De tal manera que mediante esta tecnología puede medirse directamente la cantidad de virus presente en una muestra clínica. Esta prueba es altamente específica y sensible, genera una respuesta directamente proporcional a la concentración de material genómico en cuestión no es afectada por las diferentes variantes genotípicas de los virus y genera resultados precisos y reproducibles.

El conocimiento de la carga viral en la infección por VIH permite al médico definir cuan agresivo deberá ser el tratamiento inicial, pudiendo analizar el efecto de la terapia en la replicación viral y permitiéndole tomar decisiones clínicas que aumenten la probabilidad de éxito del tratamiento.

6. TERAPIA ANTIRETROVIRAL

Como se mencionó anteriormente, el VIH pertenece a un grupo de virus llamados *retrovirus*. Por tal razón, cualquier droga utilizada para atacar al VIH se le denomina **anti-retroviral**. Muchas personas prefieren llamarlos simplemente drogas anti-VIH. Actualmente es posible prescribir nueve drogas anti-VIH y otras varias aún se encuentran bajo estudio.

Las drogas disponibles actualmente se clasifican en tres grupos. Las primeras seis drogas anti-VIH son nucleósidos análogos, algunas veces llamados **inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos** o solamente **nucleósidos**. Las drogas anti-VIH más recientemente autorizadas pertenecen a otro grupo llamado **inhibidores de transcriptasa inversa no-nucleósidos (NNRTIs)** o simplemente **no-nucleósidos**. Entre los seis nucleósidos y tres no-nucleósidos surgieron cuatro **inhibidores de proteasas** (Guardiola-Soriano, 1999).

Los nucleósidos y no nucleósidos ambos tienen el mismo “blanco”. Inhiben (disminuyen) la acción de la enzima VIH llamada transcriptasa inversa. La transcriptasa inversa es importante porque cambia al VIH de manera que permite que éste se convierta en parte de la célula infectada dentro del centro de comando de la célula: su núcleo. Si la transcriptasa inversa no realiza su función adecuadamente, el VIH no puede tomar a la célula infectada desde adentro del núcleo y tampoco puede realizar nuevas copias de sí mismo.

Los inhibidores de transcriptasa inversa (nucleósidos todos) se encuentran en un grupo porque las moléculas que los forman están unidas de manera similar. Los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos son completamente diferentes que los nucleósidos en como están unidas sus moléculas. Ambos, sin embargo, inhiben la acción de la misma enzima VIH, ***transcriptasa inversa***, aunque lo hagan de diferente manera.

Los inhibidores de proteasa obtienen su nombre debido a que enlentecen la acción de otra enzima VIH-*proteasa*. La proteasa funciona dentro de la célula infectada una vez que las proteínas hechas por el VIH salen del núcleo. Funciona como una “tijera química” cortando las cadenas largas de proteínas y enzimas VIH en trozos pequeñas. El VIH requiere de estas fracciones para hacer nuevas copias activas de sí mismo. Los inhibidores de proteasa alteran estas tijeras. El resultado es que las nuevas copias del VIH no son hechas de la manera correcta y no pueden infectar nuevas células. Es decir, están “defectuosas” (ya que no han sido formadas completamente) y por lo tanto no pueden continuar infectando otras células.

Los inhibidores de la proteasa pueden reducir en gran cantidad el número de las nuevas copias **infectiosas** del VIH construidas dentro de las células. Si los inhibidores de la

proteasa logran hacer que la mayoría de los nuevos virus del VIH sean defectuosos, la infección del VIH no se propagaría dentro del cuerpo tan rápidamente como lo hace ahora.

Un inhibidor de la proteasa por sí sólo no eliminará el VIH en el cuerpo de una persona infectada. Aunque éstos medicamentos pueden reducir la cantidad de virus en un 99 por ciento, más virus puede permanecer en otras partes del cuerpo. Como algunas de las células infectadas están “dormidas” o “infectadas en forma latente” (es decir, células ya infectadas, que esperan en forma latente para construir un nuevo virus), los investigadores dudan que cualquier otro medicamento pueda eliminar del todo al virus en una persona infectada. Algunos de los virus se quedarán dentro del cuerpo en células infectadas en estado latente.

A pesar de lo anterior, los inhibidores de la proteasa retardan en gran parte el paso en el que el VIH se auto-reproduce; pocas de las nuevas células se infectarían con el VIH, y las células infectadas finalmente morirían. Al haber menos virus, menos células CD4 se infectarían, menos se destruirían, y la persona infectada con el VIH se mantendría saludable durante más tiempo. Si se controla la cantidad de virus, esto ayudará a una persona a combatir las infecciones por más tiempo y a continuar viviendo una vida activa.

Los inhibidores de la proteasa se distinguen del resto de los medicamentos actuales contra el VIH en su objetivo y potencia.

Un punto relevante es que los inhibidores de proteasa y los inhibidores de transcriptasa inversa (nucleósidos y no nucleósidos) trabajan en diferentes pasos del proceso por el que atraviesa el VIH cuando realiza nuevas copias de sí mismo dentro de las células. Dado que los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa trabajan durante dos etapas diferentes en el proceso de auto-reproducción del VIH, algunos estudios están investigando el uso simultáneo de los medicamentos de los dos grupos en el tratamiento contra la infección del VIH. Esta estrategia de combinar los medicamentos se parece a la forma en la que los médicos combaten otras enfermedades como la tuberculosis y la leucemia.

Resistencia

La resistencia es la capacidad que tiene el VIH de cambiar su estructura química (o “genética”) para que resista los efectos de los medicamentos. Al administrar “monoterapia” (un solo medicamento), el VIH puede desarrollar resistencia contra cada medicamento. Con algunos fármacos esto ocurre rápidamente, y con otros toma más tiempo.

La resistencia es un problema serio. El ser resistente a un medicamento no significa necesariamente que una persona deba interrumpir el tratamiento con un medicamento y que nunca podrá tomarlo de nuevo. Además, no todos los virus en el cuerpo de una persona infectada se vuelven resistentes a un fármaco al mismo tiempo. Un medicamento puede continuar siendo efectivo contra muchos de los virus no resistentes que aún quedan en el cuerpo. Si se usa un inhibidor de la proteasa junto con otros medicamentos contra el VIH (AZT y el 3TC, por ejemplo) esos otros medicamentos podrían ser capaces de atacar los virus que resisten al primero. Así mismo el inhibidor de la proteasa podría atacar todos los otros virus que no son resistentes a este (Guardiola-Soriano, 1999).

Terapia Antiretroviral y Demencia

Sin tratamiento, el pronóstico de los trastornos cognoscitivos conocidos como Complejo de Demencia asociado a VIH-SIDA, es pobre. El progreso puede ser lento, pero en la mayoría de los casos es mortal. Sin embargo, se ha documentado mejoría clínica, neuropsicológica y radiográfica en aquellos pacientes que reciben 3'-azido-2'3' dieoxitimidina (AZT, azidotimidina, zidovudina, Power y cols., 1995), al menos de forma parcial. Se espera que alguna de las muchas drogas antiretrovirales actuales sea más efectiva en el tratamiento del Complejo Demencia por VIH-SIDA (Ho y col., 1989).

El AZT y los antiretrovirales ofrecen efectos protectores al retrasar el inicio y progresión del Complejo Demencia por VIH-SIDA (Mc Arthur, 1996). Esto ha sido confirmado recientemente en investigaciones con potenciales relacionados a eventos para tipificar procesos cognoscitivos, se observó que la zidovudina tiene impacto positivo en la demencia por VIH-SIDA. Este hallazgo se observó en pacientes con diferentes estadios de la infección por VIH, sugiriendo que la zidovudina esta indicada en todas las etapas de la infección por VIH como tratamiento de encefalopatía (Evers y col. 1998).

También se ha reportado que la combinación de la zidovudina con nimodipina puede ser útil para el tratamiento de déficits cognoscitivos asociados a infección por VIH (Galgani y col., 1997). Actualmente se estudia el efecto de reversión producido por los inhibidores de proteasa en el complejo de demencia producido por el virus de inmunodeficiencia humana (Skolnick 1998).

7. NEUROPATOGÉNESIS

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida se asocia con múltiples infecciones oportunistas y cánceres. Así mismo, afecta al Sistema Nervioso causando demencia y varias enfermedades neurológicas a menudo agrupadas como encefalopatías. Se han aislado múltiples cepas de VIH del cerebro, observando que estas no se podían propagar en células T humanas y monocitos, pero que crecían rápidamente en macrófagos. Este tropismo con macrófagos de las cepas del VIH-I recuperadas del cerebro ha sido bien documentado (Koenig y col., 1986; Koyanagi y col., 1987; Cheng-Mayer-Levy, 1988; Levy, 1993; Levy, 1993). Las cepas del cerebro también crecieron de manera adecuada en los linfocitos CD4, pero no mataban a estas células, ni tampoco disminuían la proteína CD4 en la superficie de la célula infectada. Las cepas aisladas del cerebro no muestran un alto grado de sensibilidad a la neutralización.

Quizás una pregunta importante en la neuropatogénesis sea cómo el VIH entra al SNC para poder establecer la infección. Varios investigadores han llegado a la conclusión de que la célula que trae al VIH al cerebro es el macrófago. Sin embargo, es posible que el virus libre de células pueda entrar a través de los espacios intercelulares en la barrera hematoencefálica o infectar directamente las células endoteliales capilares del cerebro (Moses y col., 1993). Esta posibilidad es apoyada por el hallazgo del VIH libre en el líquido

cefaloraquídeo (LCR) durante la infección aguda sin ningún hallazgo neurológico desde el punto de vista del examen clínico de estos pacientes.

Ya dentro del compartimiento cerebral, el VIH puede extenderse a los astrocitos que bordean la barrera hematoencefálica y posteriormente a otras células en el cerebro. Por lo tanto, el VIH puede penetrar al cerebro y lo podemos encontrar asociado con tejido cerebral, así como con LCR. Entonces, la siguiente pregunta sería el mecanismo por medio del cual el virus puede causar enfermedad. Actualmente existen seis conceptos principales en la neuropatogénesis los cuales podemos considerar en la tabla No 4.

Tabla 4: CONCEPTOS NEUROPATOGÉNESIS DEL VIH.

- 1.- Neurotropismo del VIH: células gliales; microglia; neuronas (cambios en la permeabilidad de la membrana).
 - 2.- Efectos sobre la barrera hematoencefálica(células endoteliales y astrocitos).
 - 3.- Efectos de proteínas virales (gp 120, gp 41, Tat, Nef).
 - 4.- Efectos en la producción de citoquinas (por macrófagos y astrocitos): p.e. Factor de Necrosis tumoral α (TNF).
 - 5.- Respuesta inmune; autoinmunidad; citotoxicidad.
 - 6.- Co- factores: p.e. citomegalovirus; papovavirus
-

Cada uno podría jugar un determinado papel en el inicio de la enfermedad, mientras uno de ellos predomina en la vía patogénica.

Neurotropismo

La existencia de cepas “neurotrópicas” de VIH es cierta, ya que por medio de estudios in vitro e in vivo, se ha demostrado la presencia del virus en tejido cerebral, otras células y LCR. La célula mas comúnmente infectada en el SNC es el macrófago y en algunos casos microglia (Koenig y col.,1986; Wiley y col.,1986). Cultivos celulares han demostrado que el virus puede crecer en astrocitos, células gliales, células cerebrales fetales, posiblemente microglia, así como en macrófagos derivados del cerebro (Cheng-Meyer y col.,1987; Chiodi y col., 1987; Dewhurst y col., 1987; Wigdal y col., 1987).

El VIH provoca cambios en la permeabilidad de membrana, alterando los canales de calcio y cambiando por ende los potenciales celulares. Quizás no se requiera de un alto nivel de replicación viral para provocar estos cambios.

El papel de las cepas neurotrópicas del VIH debe considerarse como un factor importante en la producción de enfermedad del SNC por VIH.

Alteración en la barrera hematoencefálica

La alteración de la barrera hematoencefálica produce una mayor entrada al cerebro de macrófagos y células T infectadas, contribuyendo de esta manera al inicio de la enfermedad neurológica.

Proteínas virales

Las glucoproteínas de envoltura tienen múltiples efectos tóxicos sobre la membrana celular (ver, Tabla No. 5)

Tabla 5: EFECTOS NEUROTÓXICOS DE LA gp 120 DEL VIH.

- 1.- Asesina células neuronales de roedor cultivadas
 - 2.- Asesina células cerebrales humanas cultivadas
 - 3.- Prevención por calcio-antagonistas (nimodipina)
 - 4.- Prevención por antagonistas al receptor N Metil D aspartato (NMDA)
 - 5.- Prevención por péptido vasoactivo intestinal (VIP)
-

Este tipo de productos virales (particularmente la gp 120) puede ocasionar cambios de permeabilidad celular afectando los potenciales eléctricos y la comunicación entre las células, además de ser tóxicos para estas células.

Productos celulares tóxicos

Se ha descrito que los macrófagos infectados por VIH o aquellos expuestos a gp 120 producen TNF (Matsuyama y col., 1991; Merrill y col., 1992), pero también los astrocitos (Robbins y col., 1987). Por lo tanto, la combinación de infección viral directa de estas células y la inducción subsecuente de la producción de citoquinas puede conducir a la patología cerebral observada. Además el TNF incrementa la replicación viral, que puede ser destructiva para el macrófago infectado o para la célula T (Matsuyama y col., 1987; Folks y col., 1989).

Autoinmunidad

Los cambios neuropáticos pueden ser causados por la formación de complejos inmunes en el plexo coroideo u otras partes del cerebro, resultando en la producción de inmunoglobulinas por células B durante la infección por VIH. Así mismo, pueden ocurrir

alteraciones por la producción de autoanticuerpos a los componentes celulares normales dentro del cerebro.

Otros agentes infecciosos y procesos

Un parámetro importante en la enfermedad neurológica son las infecciones asociadas, que se encuentran frecuentemente en el compartimiento cerebral. La predominante es la producida por CMV. Prácticamente todos los pacientes con enfermedad neurológica muestran evidencia de infección por herpesvirus (Wiley– Nelson, 1988; Nelson y col., 1988; Martínez y col., 1994). Además, el papovavirus Jakob Creutzfeldt (JC) puede encontrarse en el cerebro de individuos infectados con VIH (Nelson y col., 1990).

El papel neuropatogénico de las infecciones duales del cerebro aún no es claro. De cualquier forma la interacción potencial de otros agentes en la infección por VIH así como sus propios efectos patológicos, debe ser considerada en los desórdenes del SNC.

La vía patogénica

De acuerdo a Levy y colaboradores (Levy, 1993; Nowak y col., 1995,) la vía neuropatogénica involucra varios pasos que eventualmente conducen a la enfermedad. Seguramente el VIH entra al cerebro a través de la infección de las células endoteliales capilares alterando la barrera hematoencefálica. También puede pasar a través de estas células por medio de canales intercelulares. Los astrocitos que bordean las células endoteliales se infectan subsecuentemente por el contacto con las células endoteliales y replican al virus de forma limitada. La infección de la barrera hematoencefálica compromete su integridad y las células T y macrófagos infectados por virus entran al compartimiento cerebral. Mientras tanto, ciertos virus se replican de manera suficiente para mutar y adoptar características que los identifican como asociados a la patología cerebral.

Con la replicación del virus en el SNC, la producción de proteínas virales de envoltura así como Tat y Nef, probablemente contribuyan a los efectos citotóxicos. Las células infectadas como macrófagos y astrocitos pueden causar la liberación de citoquinas (por ejemplo, TNF y sustancias de bajo peso molecular) que pueden ser destructivas del tejido cerebral. Tanto los productos virales como celulares no solo son citotóxicos, sino que también interrumpen la integridad de la membrana o compiten con factores neurotrópicos. Eventualmente, la mielina y los potenciales eléctricos de la célula necesarios para un función mental normal, son destruidos y se desarrolla la demencia.

Ciertamente, otras infecciones dentro del cerebro, tales como CMV y papovavirus JC pueden fomentar el avance de la enfermedad en proceso, pero no SON necesarias para el desarrollo de las alteraciones neurológicas asociadas con la infección por VIH. Los autoanticuerpos y sustancias autoreactivas también pueden desempeñar cierto papel, pero no parecen ser componentes importantes en la vía patogénica para las alteraciones del SNC.

8.-NEUROPATOLOGÍA ASOCIADA AL VIH

Se ha reportado una amplia variedad de síndromes neurológicos durante el curso de la infección por VIH, que afectan al sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y el músculo. Estas alteraciones pueden ser clasificadas ya sea como relacionadas a enfermedades oportunistas, o como efectos directos o indirectos del virus mismo. Pueden existir manifestaciones tempranas o tardías durante el proceso infeccioso y estos cambios patológicos incluyen inflamación, desmielinización y degeneración.

La enfermedad neurológica puede ocurrir al inicio de la infección por VIH (aún antes de la seroconversión) y durante el periodo en el que hay linfadenopatía crónica sin inmunosupresión grave. Dentro de las manifestaciones tempranas encontramos la meningitis aséptica o encefalitis, polineuropatías desmielinizantes agudas o crónicas, mononeuritis múltiples asociada con vasculitis de nervios periféricos y polimiositis vinculada a VIH.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con SIDA debutan con manifestaciones neurológicas; 40% sufren durante el curso de su enfermedad de alguna afección del sistema nervioso y hasta 75% tienen datos de compromiso de este sistema en necropsias, siendo frecuente la asociación de 2 o más patologías en el 30% aprox. (Martínez y col., 1994).

Las patologías neurológicas en pacientes con SIDA son las siguientes:

1.- Enfermedad Viral Primaria

- a)Encefalopatía por VIH -1
- b)Meningitis Aséptica Atípica
- c)Mielopatía Vacuolar

2.- Enfermedad Viral Oportunista.

- a)Herpes
- b)Papovavirus

3.- Infecciones No Virales

- a)Encefalitis por *Toxoplasma gondii*
- b)Meningitis por *Criptococo neoformans*
- c)Otras: Tuberculosis, Histoplasmosis, Candidiasis etc.

4.- Neoplasias.

- a)Linfoma primario del SNC
- b)Otros

5.- Complicaciones Cerebrovasculares

- a)Infarto
- b)Hemorragia

6.- Secundarias al Tratamiento (Iatrogénicas)

El diagnóstico preciso por medio de la clínica es difícil, dado que como se mencionó previamente, las patologías coexisten con frecuencia o tienen un cuadro clínico inespecífico. Los hallazgos clínicos más comunes son: demencia (68%), cefalea (55%), incoordinación (18%), crisis convulsivas (17%) y afasia en el 12%. (Chang y col., 1995; Chinn y col., 1995).

La morbilidad y mortalidad neurológica ocurren principalmente después del inicio de una inmunodeficiencia importante.

La demencia progresiva que ocurre en el SIDA fue descrita originalmente por Navia y col. (Glass-Johnson 1996), denominándola Complejo de Demencia relacionado a SIDA. Actualmente se denomina *Complejo Demencial Asociado a VIH/SIDA (CDA)* y constituye una entidad clínica no totalmente explorada en sus manifestaciones neuropsicológicas. El término Complejo Demencial Asociado a VIH/SIDA propuesto por Portegies es aplicado a una constelación de disfunciones cognoscitivas, motoras y conductuales, frecuentemente presentes en personas con VIH/SIDA. Esta puede ser la complicación más común del virus de inmunodeficiencia humana, el cual tiene la capacidad de afectar todos los niveles del SNC (De la Rosa y col., 1998).

El CDA tiene una incidencia anual del 7% después del desarrollo de SIDA y eventualmente afecta al 20% de todas las personas infectadas por VIH (Power y col., 1995), resultando en pérdida de la independencia y acortamiento de la expectativa de vida. Se caracteriza por alteraciones cognoscitivas, como lentitud mental, amnesia, y pobre concentración; cambios en el comportamiento, incluyendo apatía, letargia y respuesta emocional disminuida. Los síntomas motores se caracterizan por pérdida del control motor fino, alteraciones de la marcha y temblor. La progresión de este desorden es variable, pero a menudo culmina en autismo, incontinencia y espasticidad generalizada. Por sus manifestaciones se refiere el síndrome como una forma subcortical de la demencia.

La mielopatía asociada al VIH ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes con SIDA en estadios terminales, se caracteriza clínicamente por una espasticidad progresiva y pérdida de la propiocepción, predominantemente de las extremidades inferiores. Los hallazgos patológicos se correlacionan con cambios vacuolares que son más prominentes en las columnas posteriores y laterales de la médula espinal torácica (denominada mielopatía vacuolar), morfológicamente semejan a aquellas vistas en la deficiencia de vitamina B12. De acuerdo a autopsias, el 50% de los pacientes con SIDA sufren mielopatía vacuolar, aunque solamente los casos más severos presentan alteraciones clínicas.

La neuropatía periférica que ocurre en el SIDA es distinta a las neuropatías inflamatorias más tempranas en el curso de la infección. Los pacientes típicamente desarrollan polineuropatía axonal simétrica distal, que frecuentemente se complica con disestesias dolorosas. Aproximadamente el 40% de los pacientes desarrolla este tipo de polineuropatía antes de la muerte.

Aunque la demencia asociada a VIH, la mielopatía y la neuropatía pueden ocurrir en el mismo paciente, aún no es claro si comparten o no una patogénesis paralela. Los hallazgos patológicos de estas entidades son muy diferentes y se desconoce el rol específico de la infección por VIH en la patogénesis de cada uno.

9.COMPLEJO DEMENCIAL ASOCIADO A VIH/SIDA

Aunque ya mencionado en el epígrafe anterior como una de las posibles neuropatologías asociadas al VIH-SIDA, pasamos ahora a referirnos al mismo con mayor detalle.

Se trata de una alteración que también es conocida como encefalitis subaguda o encefalopatía por SIDA. Es considerada como el problema neurológico más común en el SIDA: del 40 al 60% de los pacientes con SIDA muestran déficits neurológicos típicos y más del 90% presentan cambios neuropatológicos característicos (Ho y col., 1989).

Aunque se desconoce la frecuencia de este síndrome durante estadios tempranos de la infección por VIH-1. La evidencia sugiere que puede haber signos y síntomas del Complejo Demencial Asociado a VIH/SIDA antes de que se realice el diagnóstico de SIDA. El Complejo Demencial Asociado a VIH/ SIDA es, sin duda, un problema médico de suma importancia que seguramente incrementará su incidencia durante la próxima década.

La afectación del SNC por el VIH fue descrita por primera vez por Snider en 1983 como encefalitis subaguda. Las descripciones posteriores de la enfermedad utilizaron otra terminología como encefalopatía subaguda, etc. Actualmente el término Complejo Demencial Asociado a VIH/SIDA es el más utilizado debido al predominio de las alteraciones intelectuales en este proceso.

A pesar de que ha transcurrido más de una década desde la primera descripción del VIH en el SNC, la fisiopatología de la demencia por VIH sigue siendo enigmática.

Algunos hallazgos se encuentran repetidamente en la literatura, por ejemplo:

- 1.- La demencia por VIH es causada por el propio VIH.
- 2.- Existe una discordancia entre la cantidad del virus producida en el cerebro de pacientes con demencia por VIH y el grado de deterioro neurológico.
- 3.- Las células responsables de la reproducción viral dentro del SNC son los macrófagos o microglia.
- 4.- Otros elementos dentro del SNC, particularmente los astrocitos, probablemente son infectados por VIH, pero estas infecciones son altamente restringidas en términos de reproducción de virus o proteínas de estructura viral.
- 5.- Existe la intervención de neurotoxinas producidas por la microglia infectada, aunque resulta controversial el tipo y cantidad de las mismas (Kolson y col., 1998).

Se han realizado múltiples estudios tratando de determinar el sustrato neuropatológico del virus de inmunodeficiencia humana asociado a las alteraciones

neurocognoscitivas. Se ha logrado comprobar que la lesión dendrítica, por más leve que sea, conduce a alteraciones de este tipo (Masliah y col., 1997).

Estudios recientes sugieren que la producción de radicales libres dentro del SNC y la apoptosis neuronal desempeñan un papel importante en la patogénesis de la demencia asociada a VIH/SIDA (The Dana Consortium, 1998).

Ya que existe controversia sobre el momento de inicio de los síntomas neurocognoscitivos, se han realizado diferentes estudios para determinar la relación entre las células CD4 y los resultados de algunas pruebas de memoria. Algunos establecen que la disminución de la cantidad de células CD4 es acompañada de alteraciones neurocognoscitivas (Ellis y col., 1997; Dal Pan y col., 1998; Quereshi y col., 1998). Otros investigadores plantean que ninguna de las mediciones de memoria o atención se relacionan con la cuenta de células CD4 (Kurzman y col., 1996). Por lo tanto, no se puede concluir que las cuentas de células CD4 reflejen el estado del VIH dentro del SNC (Becker y col., 1997).

El Complejo Demencial Asociado a VIH/SIDA es un proceso causado por la infección directa del VIH al SNC, que se caracteriza por alteraciones del comportamiento, del intelecto y motoras. La manifestación primaria de este complejo es de tipo subcortical (Becker y col., 1995; Peavy y col., 1994; Oeshner y col., 1993), con predilección por la sustancia blanca frontal. Se ha utilizado el término demencia subcortical debido a que clínicamente, las disfunciones asociadas con afección cortical (tales como afasia y apraxia) son infrecuentes y porque histopatológicamente, la sustancia blanca y la sustancia gris subcortical son las predominantemente afectadas.

Desde el punto de vista anatomopatológico se produce una alteración en la sustancia blanca y en los núcleos grises subcorticales. En la sustancia blanca se observan cambios difusos con palidez y áreas multifocales de rarefacción y vacuolización. Aparecen infiltrados perivasculares y parenquimatosos formados por linfocitos, macrófagos y células multinucleadas. También se observa astrocitosis reactiva (Picazo de la Garza - Romero 1991; Ho y col., 1989).

Se describen alteraciones tempranas de la concentración y la memoria, que son seguidas de apatía y retracción social que pueden ser confundidas con depresión. Es común que los pacientes presenten dificultad para la lectura, la cual se debe usualmente a dificultad para la concentración. El paciente contesta pausadamente aunque sus respuestas son correctas y concisas; muestra torpeza generalizada con disminución en sus relaciones sociales. El paciente no parece estar consciente de la gravedad de su enfermedad, es poco espontáneo y tachado de depresivo. A veces aparecen episodios de confusión mental y desorientación.

Con frecuencia los pacientes presentan cefalea que usualmente no es severa. Los síntomas iniciales son sutiles y pueden confundirse con la sintomatología de infecciones sistémicas o de procesos depresivos. En general los pacientes son catalogados como neurológicamente normales hasta que amigos cercanos o sus familiares notan las anormalidades señaladas con anterioridad o hasta que con de la realización de la historia

clínica y exploración minuciosa, se revelan pérdidas de memoria y problemas de concentración (Ho y col., 1989).

Pueden presentarse alteraciones motoras, que por lo general son menos frecuentes. Estas se caracterizan por inestabilidad en la marcha y debilidad en miembros inferiores. Las alteraciones en la coordinación se manifiestan especialmente en maniobras rápidas de movimientos alternantes en manos y pies, o en cambios bruscos de la dirección de la marcha. En ocasiones también aparece temblor fino de manos lo que dificulta la realización de movimientos precisos como la escritura (lenta y de trazos irregulares). Aproximadamente el 10% de los pacientes cursan con crisis convulsivas. En la exploración también se pueden poner de manifiesto disimetría y dificultad para seguir un objeto con los ojos (ver tabla No.6).

Tabla No. 6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL COMPLEJO DEMENCIA - SIDA

Manifestaciones Comunes

- Memoria disminuida
- Inhabilidad para concentrarse
- Apatía
- Retraídos e Introversos
- Retardo psicomotor
- Abulia
- Cefalea leve

Manifestaciones Ocasionales

- Déficit Motor
- Convulsiones
- Problemas psiquiátricos

Manifestaciones No comunes

- Disminución del nivel de conciencia
- Afasia
- Apraxia

La enfermedad va progresando lentamente hacia un mayor enlentecimiento psicomotor y mayor aislamiento del entorno. En fases tardías, el paciente tiene un mutismo casi absoluto que dificulta el establecer con él una conversación. El paciente suele estar inmóvil en la cama, con la mirada vacía, completamente desconectado del medio, tembloroso y con incontinencia fecal y urinaria. En ocasiones ocurren brotes de agitación pero el paciente evoluciona hacia la anquilosis, con atrofia muscular y retracciones tendinosas. Aún con estas alteraciones, la conciencia suele estar conservada, aunque puede existir hipersomnía y en algunos casos letargia o coma coincidiendo con complicaciones

metabólicas o infecciosas. También puede presentarse de manera aguda posterior a cirugía, a la utilización de drogas psicoactivas, a otro tipo de estrés.

En esta fase de la enfermedad, el paciente permanece encamado durante periodos prolongados y sufre múltiples complicaciones. Aparecen úlceras de decúbito, infecciones urinarias, neumonías por aspiración, y desnutrición.

El diagnóstico adecuado y temprano del complejo demencial asociado a VIH/SIDA conduce a decisiones óptimas de manejo y terapéuticas. Para el diagnóstico certero de demencia, independientemente de la causa de ésta, es necesario que los pacientes cursen con:

- 1.- Evidencia demostrable de afectación de la memoria
- 2.- Algún déficit cognoscitivo adicional

Consecuentemente, el algoritmo diagnóstico desarrollado por la Academia Americana de Neurología establece dos categorías, los trastornos cognoscitivos motores menores que pueden o no progresar a demencia y el complejo demencial asociado a VIH/SIDA.

Hoy es comúnmente aceptado que coexisten varios sistemas y procesos de memoria, y por ende se han propuesto múltiples pruebas para diagnosticar alguna alteración en estas funciones. Al considerar los desórdenes de la memoria, es imprescindible conocer el contenido de lo que se está tratando de recordar, la edad de la memoria y los procesos involucrados en la recuperación (Huppert, 1994).

La infección por VIH se ha asociado con la declinación en un gran número de funciones en las que participa la llamada "memoria de trabajo" (Bartok y col., 1997; Martin y col., 1995; Stout y col., 1995). Por lo tanto las pruebas para explorar la memoria de trabajo pueden ser particularmente sensibles a la disfunción cognoscitiva debida a la infección por VIH. Los déficits son más aparentes en individuos VIH (+) sintomáticos, pero la declinación puede iniciar durante la fase asintomática de la infección (Stout y col., 1995). Existen otros estudios sin embargo que establecen que el procesamiento lento que se observa en fases tempranas de la infección por VIH no se asocia con un déficit de la memoria de trabajo (Law y col., 1994).

Considerando que es probable que exista un déficit de la memoria de trabajo ocasionado por la infección por VIH, resulta importante su exploración, ya que los déficits de la misma podrían tener una utilidad particular en la evaluación e interpretación de los trastornos cognoscitivos relacionados a la infección (Bartok y col., 1997). Además de las pruebas de tipo neurocognoscitivo, existen algunas otras pruebas diagnósticas del CDA, que se presentan a continuación.

Pruebas Diagnósticas

La tomografía axial computarizada (TAC) usualmente muestra incremento ventricular y surcal, sugiriendo atrofia cerebral. También puede mostrar hipodensidad de la sustancia blanca. Si es de tipo focal, podemos observar áreas bien delimitadas de

hipodensidad (especialmente si están localizadas posteriormente), lo que hace sospechar leucoencefalopatía multifocal progresiva. La TAC es de gran ayuda para establecer el diagnóstico de la enfermedad y diferenciarla de otros procesos neurológicos. La resonancia nuclear magnética por su parte, frecuentemente muestra incremento difuso o multifocal en T2 para la sustancia blanca, especialmente frontal. La mayoría de las ocasiones la resonancia magnética resulta más sensible que la TAC.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes infectados con VIH-1 típicamente muestra anomalías no específicas: el 67% de los pacientes presentan ligero aumento de las proteínas mientras que un 25 % presenta pleocitosis mononuclear.

El diagnóstico se realiza en pacientes con infección por VIH en base a los datos clínicos y radiológicos mencionados y al estudio de LCR. El manejo de estos pacientes se basa en realizar tratamiento sintomático y medidas generales (Picazo de la Garza- Romero 1991; Ho y col.,1989). Los trastornos ocasionados por el VIH a nivel del SNC son habitualmente detectados por la severidad de la incapacidad que producen. Por tal razón cada trastorno presenta problemas de manejo diferente y requiere de distintos tipos de intervenciones. El curso de esta enfermedad neuropsiquiátrica sigue estando pobremente definido, y su manejo médico y psicológico no siempre es adecuado (CONASIDA 1997).

Avances en el Tratamiento de la Demencia Asociada a VIH

Una vez realizado el diagnóstico de Complejo Demencial Asociado a VIH/SIDA, el siguiente paso es iniciar tratamiento. Actualmente el tratamiento es a base de una combinación triple de antiretrovirales dentro de los cuales debe existir cuando menos una droga que tenga capacidad de penetrar al SNC, aunque la penetración a SNC no siempre se correlaciona con niveles adecuados del medicamento en el tejido cerebral (Bartlett 1998).

Dentro del grupo de antiretrovirales se ha comprobado que la azido-2'-3' dideoximidina (AZT, azidotimidina, zidovudina) a dosis de 1000 mg-1200 mg/día, la Stavudina, el Abacavir y el inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa Nevirapina tienen una buena penetración al SNC. Entre los inhibidores de proteasas, el Indinavir y el Nelfinavir solo logran una modesta penetración.

La utilización de una terapia antiretroviral altamente eficaz en estos pacientes se ha asociado con mejoría significativa de las pruebas neuropsicológicas anormales, produciendo normalización en algunos pacientes (Sacktor 1997). Existen estudios en los cuales se ha demostrado mejoría de hasta un 78% de los sujetos (Sacktor 1998). El 71% de estos sujetos mantuvieron su mejoría al año de seguimiento.

La ejecución cognoscitiva debe ser monitorizada por medio de pruebas neuropsicológicas, neuroimagen y análisis de la carga viral en líquido cefalorraquídeo (LCR). Se ha demostrado que los niveles de VIH ácido ribonucleico (RNA) de LCR son mayores en pacientes infectados con VIH y que además cursan demencia respecto a aquellos sin esta patología. Se han correlacionado así mismo los niveles del VIH RNA en LCR, con la severidad de la demencia (Mc Arthur, 1997).

Actualmente existen además de los antiretrovirales, terapias basadas en la respuesta inmune y neuroprotección. Como se mencionó anteriormente el VIH no infecta a las

neuronas directamente sino que influyen múltiples mecanismos indirectos en los cuales se involucran los macrófagos del SNC (Swindells, 1999). Los macrófagos se activan y conjuntamente con la microglia del SNC liberan una cascada de neurotoxinas que estimulan la proliferación astrocítica causando muerte neuronal. El daño neuronal ocurre a través de vías comunes que involucran disregulación inmune o la inducción de estrés oxidativo y excitotoxicidad (Dewhurst, 1996).

Existen varias neurotoxinas que pueden desencadenar el daño neuronal, entre ellas las citoquinas tales como el TNF α , el ácido araquidónico y sus metabolitos, radicales de oxígeno libre, factor activador de plaquetas, óxido nítrico, glutamato y ácido quinolínico.

En la actualidad existen varios ensayos clínicos fase I/II que estudian diferentes agentes neuroprotectores o basados inmunológicamente. La pentoxifilina (bloqueador del TNF α) y el péptido T no han mostrado tener efecto significativo sobre pruebas neuropsicológicas (Mc Arthur, 1994; Sacktor 1999). Los tratamientos con Nimodipina (antagonista de los canales de calcio) y el antioxidante OPC 14,117 han demostrado cierta mejoría neuropsicológica no significativa estadísticamente (Sacktor, 1999). El Deprenyl (selegilina), inhibidor de monoaminoxidasa B así como probable agente antiapoptótico a dosis bajas (2.5 mg tres veces/ a la semana), ha demostrado mejorar las pruebas neuropsicológicas en estudios doble ciego controlados por placebo en pacientes con alteraciones cognoscitivas asociadas a VIH. También se han planeado de hecho algunos ya están en proceso, varios ensayos clínicos con sustancias como deprenyl lexipafant (factor activador de plaquetas) y memantina (receptor agonista de NMDA – N Metil D aspartato).

En el tratamiento de los pacientes con CDA no solo se debe buscar disminuir la acción del VIH sobre el SNC, sino tratar a aquellos síntomas psiquiátricos ya presentes en los pacientes. Por tal motivo, se recomienda iniciar en estos pacientes los medicamentos psiquiátricos en un 20-50% de sus dosis usuales ya que de administrarse a dosis completas estas pueden precipitar delirio en los pacientes. Los niveles séricos deben monitorizarse con regularidad. Se deben evitar hipnóticos y ansiolíticos. En el tratamiento de la depresión mayor se recomiendan agentes de primera línea: nortriptilina o desipramina, aunque en ocasiones es útil la fluoxetina o sertralina. Junto con los medicamentos es importante que el paciente cuente con ayuda profesional y de un grupo de apoyo.

Los mejores resultados de tratamiento en pacientes con CDA, se han visto de manera general en aquellos pacientes vírgenes a tratamiento antiretroviral o que han recibido medicamentos antiretrovirales por períodos cortos de tiempo. Esto quizás se explique en base a que la resistencia a los medicamentos antiretrovirales se incrementa con la duración de la terapia.

Aunque en algunos pacientes vemos respuestas dramáticas hacia la mejoría (que puede ser mantenida por meses o años) en otros no vemos respuesta alguna. Quizás el hecho de desarrollar resistencia al medicamento, las diferencias en sus sistemas inmunológicos y los cambios estructurales irreversibles sean posibles respuestas a estas discrepancias.

Es de suma importancia realizar un diagnóstico oportuno y una vez alcanzado este, se debe informar al paciente lo más pronto posible de su condición y pronóstico para que pueda tomar una decisión bien documentada de su futuro y solicitar ayuda de su familia y amigos si así lo decide.

En conclusión, la demencia por VIH sigue siendo una patología neurológica frecuente del SIDA y que causa estragos tanto en los pacientes como en su familia y médicos tratantes. Aunque en los últimos años se han alcanzado avances significativos en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen esta entidad, y se ha incrementado el arsenal farmacológico para tratarla, continúa la problemática inicial de la misma, por lo que debe continuar la búsqueda de opciones novedosas para el manejo de la enfermedad.

Planteamiento del Problema y Justificación

Actualmente más de veinte millones de seres humanos tienen una infección incurable por VIH. En este año la cifra superará los treinta millones. Entre los afectados, más del 50% tienen entre 16 y 24 años de edad, y más del 90% habita en países en desarrollo como el nuestro. En México, el primero de enero de 1999 había 38,390 casos reportados, de los cuales 4302 pertenecen al estado de Jalisco (Velázquez, 1999).

El VIH se asocia con múltiples infecciones oportunistas y cánceres, pero también puede causar una gran variedad de déficits cognoscitivos y motores, aún sin la presencia de las anteriores. Actualmente se conoce que el VIH puede infectar al Sistema Nervioso de manera directa, causando alteraciones tanto a nivel central como periférico (Bell, 1998). El VIH puede penetrar al SNC desde el inicio de la infección, y ser responsable de graves complicaciones neurológicas durante el transcurso de la enfermedad.

Los procesos neurológicos en pacientes con infección por VIH y SIDA se describieron desde el comienzo de la epidemia. En algunos pacientes los síntomas eran apenas perceptibles: letargia, olvidos y defectos sutiles a nivel motor, pero en otros las alteraciones eran más evidentes, oscilando desde pérdida de la memoria, inhabilidad para leer, dificultad para la realización de tareas mentales, incapacidad física marcada, alucinaciones, convulsiones y demencia. Conforme ha transcurrido el tiempo la enfermedad neurológica se ha ido reconociendo con mayor frecuencia debido a la mayor sobrevivencia de los pacientes. Se ha propuesto además, como marcador independiente de una progresión rápida de la enfermedad y mayor riesgo de muerte por la infección de VIH.

El daño producido al SNC durante el curso de la infección, involucra tanto mecanismos de infección directa del retrovirus (neotropismo del VIH) como indirecta del mismo, por infección debida a gérmenes oportunistas o por el desarrollo de neoplasias en el SNC. Se han postulado varios mecanismos. Se considera que la glicoproteína gp 120 es el más directo de los mediadores de la neuropatogénesis de la infección por VIH-1 debido a que la gp 120 puede ser neurotóxica y causar cambios en el comportamiento de ratas recién nacidas. También existe liberación de radicales libres, citoquinas y eicosanoides por lo macrófagos infectados y las células microgliales que pueden ser neurotóxicas o eventualmente conducir a daño neuronal a través de la producción de otras moléculas (p.e. ácido quinolínico, óxido nítrico y factor activador de plaquetas). Incluso la disregulación de la homeostasis neural debido a la astrocitosis profusa y profunda puede perturbar la función neuronal, causar muerte neuronal y conducir a disfunciones del comportamiento.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, podríamos considerar al VIH como un elemento necesario, más no único, en la producción de las lesiones neuronales, que en último término, son los responsables del cuadro de demencia asociada al VIH (Ayuso, 1997).

Habitualmente, el CDA surge en etapas tardías de la enfermedad por VIH, desarrollándose hasta en un 15% de los pacientes con SIDA. Los signos y síntomas de la demencia pueden ser progresivamente inhabilitantes. Se ha demostrado que la terapia antiretroviral altamente activa (HAART) disminuye de manera efectiva el grado de deterioro neurológico. El inicio del CDA usualmente coincide con el decremento de células CD4 y al aumento de la carga viral.

Sin embargo hay excepciones. El CDA se considera una anomalía que define SIDA, pero existen casos en que esta entidad constituye el primer signo del SIDA. Se ha reportado una prevalencia de 0.4% de CDA en la fase asintomática de la infección (Sacktor, 1999). Incluso existen múltiples casos reportados en los cuales los individuos con CDA no estaban enterados de que cursaban con la infección por VIH.

La demencia es consecuencia de la lesión o muerte de las neuronas. Las neuronas son dañadas por las sustancias neurotóxicas liberadas por los macrófagos y células de microglia infectadas. Estas sustancias dañan directamente a las neuronas y también estimulan la liberación de sustancias neurotóxicas adicionales de los astrocitos. Convirtiéndose en un ciclo vicioso, en donde los macrófagos y microglia infectados se salen de control induciendo daño al cerebro. Las neuronas una vez dañadas, se comportan de manera anormal, lo que significa que los circuitos neurales que llevan mensajes entre las diferentes partes del cerebro, se desorganizan e incordinan. Esta alteración de la comunicación es la base del CDA.

El CDA constituye entonces una disfunción neurológica cuya prevalencia es de alrededor del 15% en pacientes con SIDA. Las variaciones en la prevalencia dependen principalmente de la población estudiada y de los criterios diagnósticos utilizados. Pueden llegar a presentarse en el 30-40% de pacientes con infección por VIH y puede ser la única manifestación de SIDA. El desarrollo progresivo de la demencia es, sin duda, uno de los trastornos clínicos que mayor repercusión tiene sobre la calidad de vida de los pacientes con infección por VIH y su nivel de funcionamiento. Tiene repercusiones en la capacidad para desarrollar las actividades de la vida cotidiana, en el cumplimiento terapéutico, en la capacidad de mantener una actividad laboral y en la capacidad para tomar decisiones, entre otros aspectos.

Por otro lado, la aparición de CDA empeora notablemente el pronóstico del paciente y supone, además un aumento del gasto sanitario por la necesidad incrementada de cuidados.

De tal manera el diagnóstico preciso y temprano del CDA puede conducir a una optimización en la decisión terapéutica y manejo del problema médico, psicológico y social.

Como se ha señalado anteriormente, el virus está presente en el cerebro de los sujetos infectados desde épocas muy tempranas de la enfermedad y en estadios avanzados puede ser responsable de graves complicaciones neurológicas con una afectación cognoscitiva grave en fases sintomáticas de la enfermedad.

Pero entonces ¿Cuál es el efecto que tiene la infección del SNC sobre el funcionamiento cognoscitivo del sujeto VIH (+) en estadios asintomáticos?

Esta pregunta ha constituido el eje de un intenso debate en la neuropsicología clínica. Existen diversos grupos de investigación realizando trabajos a este respecto, todos con datos contradictorios.

Aunque los resultados de la investigación de este problema han sido controversiales, complejos y contradictorios se han podido señalar algunos factores predictores del desarrollo de CDA en sujetos con infección por VIH, pero los datos sobre el curso clínico y los factores que influyen en la evolución de la demencia no están claros aún. Con el objeto de conocer la magnitud actual y perspectiva de los trastornos cognoscitivos asociados a la infección por VIH, así como establecer las relaciones existentes entre el deterioro cognoscitivo general y el deterioro de la memoria en la evolución del paciente infectado por VIH, nos planteamos las siguientes preguntas de investigación:

1.-¿Cuáles son los trastornos cognoscitivos generales en pacientes con infección por VIH en distintos estadios de la enfermedad?

2.-¿Cuáles son los trastornos de la memoria que se presentan en los distintos estadios de la infección por VIH?

Los datos que se obtengan al contestar estas preguntas pudieran ayudar a perfeccionar las bases psicopatológicas y neurofisiopatológicas relacionados con la prevención y tratamiento de los trastornos cognoscitivos en las personas infectadas por VIH.

HIPÓTESIS

Existe un deterioro cognoscitivo general y en particular de la memoria, desde las primeras etapas de la infección por VIH.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Demostrar la presencia de trastornos cognoscitivos generales y en particular de la memoria, en pacientes con infección por VIH en distintos estadios de la enfermedad.

OBJETIVO ULTERIOR:

Aportar información útil para perfeccionar el conocimiento de las bases para la prevención y tratamiento de los trastornos cognoscitivos en los portadores de VIH.

OBJETIVOS PARTICULARES

Determinar el grado de afectación cognoscitiva en los diferentes estadios de la enfermedad por VIH.

Determinar el deterioro de la memoria que ocurre durante los diferentes estadios de la infección por VIH.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO: Transversal

UNIVERSO DE TRABAJO:

- Un grupo control de 15 sujetos seronegativos y presuntamente sanos.
- Tres grupos de enfermos de 15 personas cada uno VIH (+)

1.- Quince pacientes VIH (+) asintomáticos pertenecientes a la categoría clínica A del CDC.

2.- Quince pacientes VIH(+) sintomáticos pertenecientes a la categoría clínica B de la clasificación de la infección por VIH-1 del CDC

3.- Quince pacientes VIH (+) sintomáticos pertenecientes a la categoría C de la clasificación de la infección por VIH-1 del CDC

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Edad entre 20 y 39 años
- Sexo masculino
- Nivel de instrucción no inferior a 4o de primaria terminado y no superior a tercero de secundaria terminado.
- Preferencia manual derecha
- No antecedentes de patologías familiares y/o personales de tipo psicótico.
- Ausencia de tratamientos por farmacodependencia.
- Ausencia de enfermedades crónico-degenerativas que afecten al Sistema Nervioso Central y/o Periférico
- No antecedentes de patologías neurológicas que hayan dejado secuelas sensoriales o motoras.
- Ausencia de defectos sensoriales (Visión y audición normales; natural o corregida) y motores.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN POR GRUPO:

CSN: serología negativa para VIH y ausencia de demencia según la escala del Hospital Johns Hopkins y sin queja de salud en el momento del examen

CDC-A: Pacientes con serología positiva para VIH, pertenecientes al estadio A de la clasificación de la infección por VIH del CDC

CDC-B: Pacientes con serología positiva para VIH, clasificados como pertenecientes al estadio B de la clasificación de la infección por VIH del CDC

CDC-C: Pacientes con serología positiva para VIH, pertenecientes a el estadio C de la clasificación de la infección por VIH del CDC

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Residencia fuera del Estado de Jalisco.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que desarrollen en el transcurso del estudio alguna afección neurológica (infecciones oportunistas, tumores, etc.) que interfiera potencialmente con los procesos cognoscitivos.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO:

1.- Análisis serológico para VIH (dos ELISA's positivos y corroboración con Western Blot).

2.- Historia clínica general e infectológica.

3.- Consentimiento por escrito.

4.- Escala de Depresión de Beck (Beck, 1997)

5.- Evaluación cognoscitiva general

* WAIS abreviado para estimar cociente intelectual (CI) premórbido (Wechsler, 1981; Spreen-Strauss, 1998)

* Escala del Johns Hopkins para demencia asociada a VIH (Power y col., 1995)

* NEUROPSI (Ostrosky-Solís y col., 1995)

6.- Prueba de preferencia manual de Annette (Annette, 1970).

7.- Evaluación de memoria

* Escala de memoria de Wechsler (Wechsler, 1945; Spreen-Strauss, 1998).

8.- Evaluación de los resultados.

Instrumentos

WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale)

Escala utilizada para estimar el cociente de inteligencia. Está compuesta por 11 subescalas: 6 verbales y 5 de ejecución. Cada una de las subescalas puede ser aplicada por separado. Se utilizó la subescala de vocabulario de la escala verbal del WAIS ya que se correlaciona en un 0.85 con el cociente de inteligencia total (Wechsler, 1981).

Escala de Memoria de Wechsler

El objetivo de esta escala es proporcionar mediciones de varios aspectos del funcionamiento de la memoria. Fue diseñada en 1945 por Wechsler y ha sido revisada en varias ocasiones. Actualmente consta de 7 subescalas: Información, Orientación, Control Mental, Memoria lógica, Retención de Cifras y Aprendizaje Asociativo. Se obtienen puntajes naturales y posteriormente se convierten a porcentajes (Wechsler, 1945).

NEUROPSI (Evaluación Neuropsicológica Breve en Español)

Se realizó para valorar las funciones cognoscitivas del individuo. Esta escala tiene como objetivo permitir el diagnóstico temprano y/o predictivo de alteraciones cognoscitivas. La evaluación comprende un amplio espectro de funciones cognoscitivas que incluye: orientación (tiempo, persona y espacio), atención y activación, memoria, lenguaje (oral y escrito), aspectos visoespaciales y visoperceptuales y funciones ejecutivas. El puntaje máximo que puede obtener un individuo es de 130 puntos. La interpretación de los resultados del NEUROPSI puede ser: normal, alteraciones leves, moderadas o severas, de acuerdo a la puntuación obtenida. Esto es de utilidad práctica pues nos permite saber las habilidades e inhabilidades del sujeto evaluado (Ostrosky-Solís y col., 1995).

Escala de Demencia del Johns Hopkins

Escala breve que valora la atención, la velocidad psicomotora, la memoria y la capacidad constructiva. Su puntuación máxima es de 16 puntos y se toma como demencia a aquellos individuos que obtengan una puntuación de 10 o menos. Tiene una sensibilidad del 80%, especificidad del 90% y valor predictivo del 78%. Es un instrumento fiable de mayor sensibilidad que el "Mini mental scale" para la detección de demencia asociada a la infección por VIH y cuyas puntuaciones no se ven influidas por la presencia de sintomatología depresiva, ni por el nivel de educación máximo alcanzado por el sujeto, ni por la edad (Power y col., 1995; Ayuso, 1997).

Escala de Depresión de Beck

Escala que consta de 21 ítems. Estos a su vez se pueden dividir en dos, los primeros 14 ítems que corresponden a componentes afectivos de la depresión y los otros 7 a aspectos de tipo somático. Se clasifica como deprimido a aquel sujeto que obtengan más de 14 puntos en la escala (Beck, 1997).

VARIABLES:

Clínicas (Independientes):

- Estadio de la infección por VIH de acuerdo al CDC

Control

- Escala de demencia del Johns Hopkins
- Calificación de la Prueba de Annette
- Calificación del subtest de vocabulario de la escala verbal del WAIS

Cognoscitivas (Dependientes):

- Calificación del NEUROPSI
- Calificación de las Escalas de Memoria de Wechsler

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon estadígrafos descriptivos de tendencia central y dispersión para cada variable en cada uno de los cuatro grupos estudiados.

Dadas las características de la población estudiada cuya clasificación se hizo según determinantes clínicas y laboratoriales, se decidió estudiar las diferencias intergrupos para cada una de las escalas aplicadas usando análisis de varianza de un factor y considerando dos variables: grupo y los resultados de las escalas. Cuando se requirieron comparaciones a posteriori, se empleó el método propuesto por Tukey (Kirk, 1968) con α de 0.05 como umbral de significación estadística.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se solicitó consentimiento escrito previo al ingreso para el estudio. Se informó a las personas sobre los riesgos y beneficios de su participación en la investigación.

El individuo tuvo el derecho de no participar o excluirse en cualquier momento si así lo deseaba.

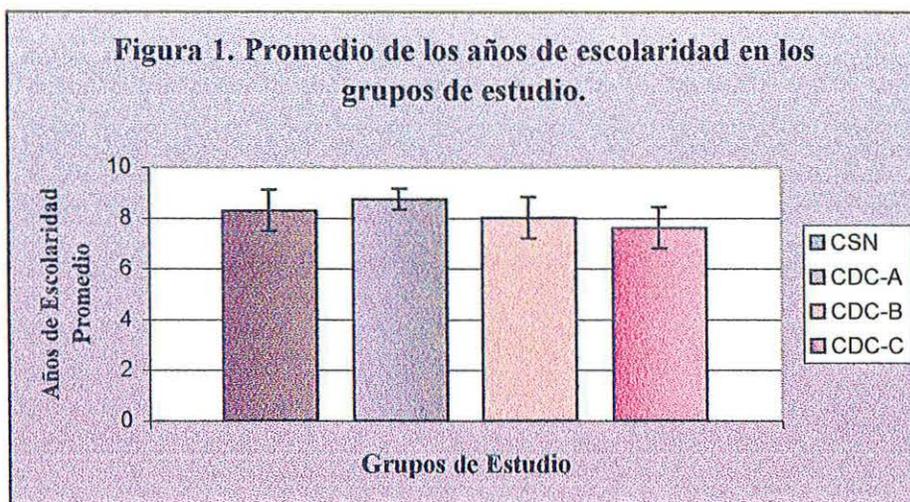
CONFLICTO DE INTERESES

No existió conflicto de intereses ya que no se obtuvo ningún tipo de remuneración material por este estudio, ni participó compañía comercial alguna en el mismo.

RESULTADOS

Se estudiaron 60 sujetos del sexo masculino de 20 a 39 años de edad, con preferencia manual diestra, 45 de los cuales eran seropositivos para el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se formaron cuatro grupos: Estadio A de la Clasificación del CDC, n=15 (CDC-A), CDC Estadio B, n=15 (CDC-B), CDC Estadio C, n=15 (CDC-C) y como controles hombres seronegativos, n=15 (CSN).

Las edades (\bar{x} y DE) en los cuatro grupos fueron las siguientes: CSN (25.60, 5.64), CDC-A (30.20, 6.71), CDC-B (31.67, 4.61) y CDC-C (30.40, 5.51 años). Del grupo total el 45% se reportaron como homosexuales, 36.6% heterosexuales y el 18.33% bisexuales. El promedio de escolaridad del conjunto global fue de 8.1 años. La media y desviación estandar (\bar{x} y DE) de cada uno de los grupos fue la siguiente: CSN (8.27, 1.58), CDC-A (8.78, 0.80), CDC-B (8.00, 1.60) y CDC-C (7.60, 1.59). El análisis estadístico (análisis de varianza de un factor) indicó que no existía diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($F(3,56) = 1.65, p=0.189$). Ver figura 1.



A todos los individuos se les realizó historia clínica completa. Encontramos que no todos los pacientes contaban con carga viral, cuantificación de células CD4 y valores de hemoglobina. El 80% (n=12) de los pacientes del grupo CDC-A, 66.66% (n=10) del CDC-B y 66.66% (n=10) del CDC-C se encontraban recibiendo tratamiento antiretroviral, siendo diferentes las combinaciones. Del total del grupo, el 35.55% (n=16) tomaban terapia doble y el 35.55% (n=16) terapia antiretroviral altamente efectiva (HAART). En la mayoría de los casos la base de la terapia antiretroviral fue la 3'-azido-2'-3' dideoximidina (AZT, azidotimidina, zidovudina).

Las puntuaciones medias y desviaciones estándar (\bar{x} y DE) obtenidas en la escala de depresión de Beck para cada uno de los grupos fueron las siguientes: CSN (4.27, 4.43), CDC-A (10.00, 8.23), CDC-B (11.80, 8.91) y CDC-C (14.00, 10.74). Ver figura 2. El análisis de varianza mostró diferencias significativas entre los grupos ($F(3,56) = 3.69$, $p=0.017$). Las comparaciones *a posteriori* (HSD = 8.114) indicaron solamente diferencias significativas entre el grupo CDC-C y el CSN.

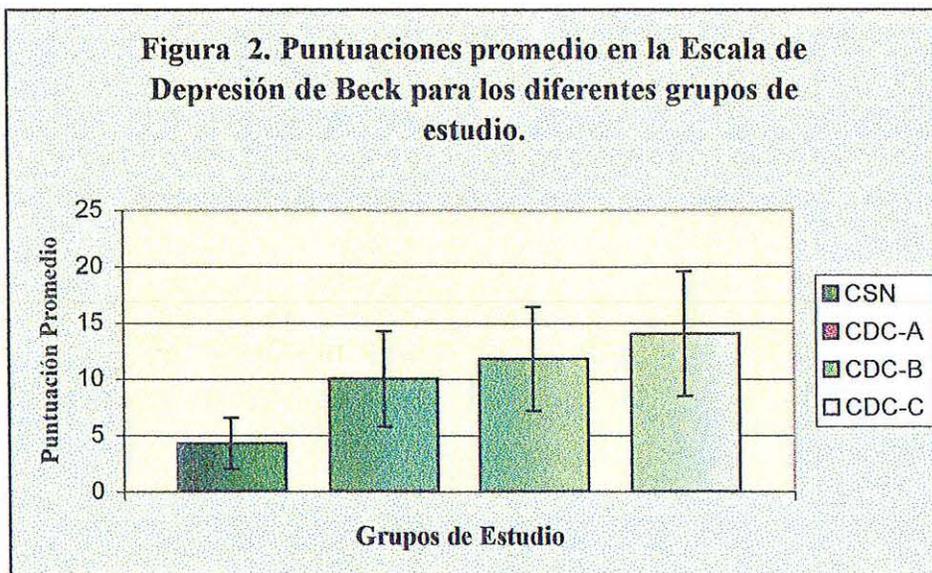
Se dividió a su vez la escala de depresión de Beck en dos: primera parte (aspectos afectivos) y segunda parte (aspectos somáticos). Las puntuaciones medias y desviaciones estándar (\bar{x} y DE) obtenidas en cada una de estas partes para cada uno de los grupos se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones obtenidas en la primera y segunda parte de la escala de depresión de Beck en cada uno de los grupos.

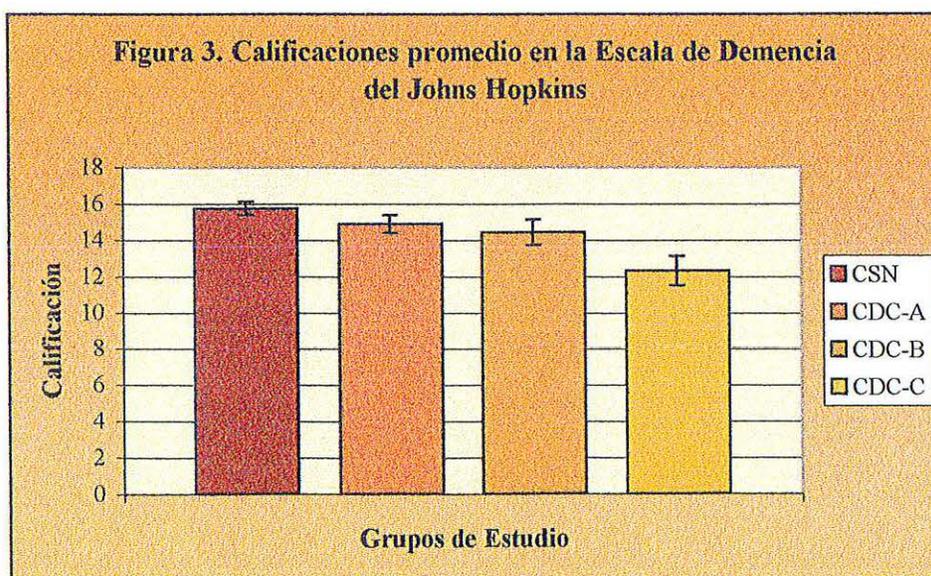
GRUPOS	PRIMERA PARTE BECK	SEGUNDA PARTE BECK
	\bar{X} y DE	\bar{X} y DE
CSN	3.27, 4.01	1.00, 0.93
CDC-A	5.13, 5.85	4.87, 3.42
CDC-B	6.27, 6.80	5.53, 3.54
CDC-C	5.40, 7.60	7.93, 4.98

Las comparaciones *a posteriori* de la primera parte de la escala de depresión de Beck no mostró diferencias entre los grupos, sin embargo las comparaciones de la segunda parte de la escala de depresión de Beck mostraron diferencias significativas entre el grupo CSN y el resto de los grupos.

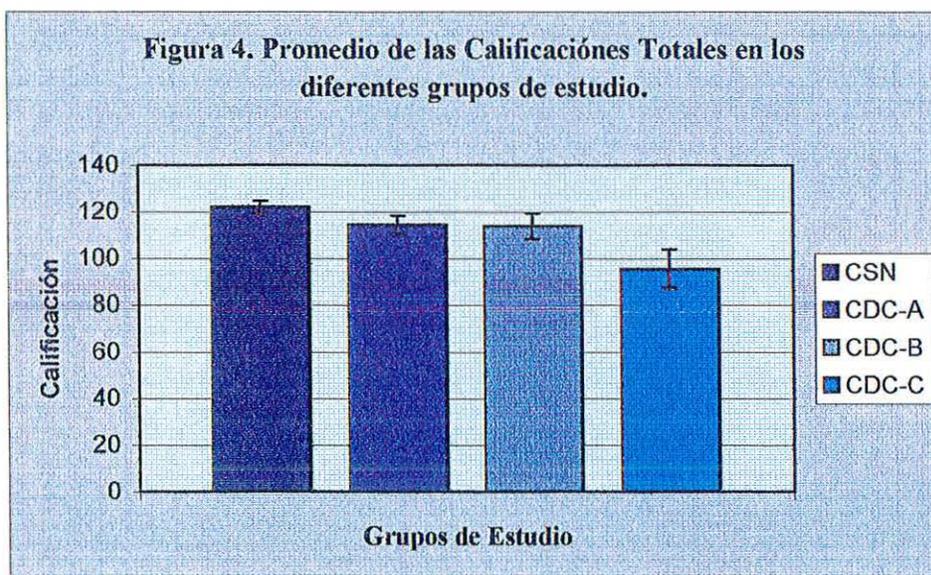
La cantidad de sujetos deprimidos en cada grupo fue: CSN 0 (0%), CDC-A 4 (26.66%), CDC-B 5 (33.33%), y CDC-C 6 (40%).



La puntuación media y desviación estándar (\bar{x} y DE) obtenida en la escala de demencia del Johns Hopkins para cada uno de los grupos fue la siguiente: CSN (15.73, 0.70), CDC-A (14.87, 0.97), CDC-B (14.40, 1.37) y CDC-C (12.30, 1.57), estos resultados se pueden observar en la figura no.3. El análisis de varianza indicó diferencias significativas entre los grupos ($F(3,56) = 22.16, p < 0.01$). Las comparaciones *a posteriori* (HSD = 1.143) indicaron diferencias significativas entre los siguientes grupos CSN vs CDC-C, CSN vs CDC-B, CDC-A vs CDC-C y CDC-B vs CDC-C. Se encontró solamente un paciente demente en todo el conjunto, que perteneció al grupo CDC-C (9.5 puntos).



La media y desviación estándar (\bar{x} y DE) de la calificación total obtenida en la Evaluación Neuropsicológica Breve en Español por grupo fue la siguiente: CSN (122.10, 4.99), CDC-A (114.60, 7.30), CDC-B (113.90, 11.00) y CDC-C (95.57, 16.35), estos resultados se pueden observar en la figura no.4. El análisis de varianza mostró diferencias significativas entre los grupos ($F_{(3,56)} = 16.36$, $p < 0.01$). Las comparaciones *a posteriori* indicaron que existen diferencias significativas entre el grupo CDC-C y los grupos CSN, CDC-A y CDC-B.



Observamos que el 100% de los sujetos del grupo CSN fueron clasificados como normales, mientras que en el grupo CDC-A 93.33% (14) eran normales y 1 caso 6.6% cursó con alteraciones leves. En el grupo CDC-B 86.66% (13) fueron clasificados como normales, 6.6% (1) con alteraciones leves y 6.6% (1) con alteraciones severas. Por último el grupo CDC-C presentó un 33.33% (5) de individuos clasificados como normales, 6.6% (1) presentó alteraciones leves, 40% (6) alteraciones moderadas y 20% (3) alteraciones severas ver tabla 8. Se calcularon media y desviación estándar (\bar{x} y DE) de las calificaciones obtenidas en cada subescala por cada grupo, estos resultados se observan a continuación en la Tabla 9.

Tabla no. 8 Clasificación de acuerdo a NEUROPSI de la ejecución de los sujetos.

Grupos	Normales	Alteración Leve	Alteración Moderada	Alteración Severa
	n (%)	n (%)	n(%)	n(%)
CSN	15 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CDC-A	14 (93.33)	1 (6.6)	0 (0)	0 (0)
CDC-B	13 (86.66)	1(6.6)	0 (0)	1 (6.6)
CDC-C	5 (33.33)	1 (6.6)	6 (40)	3 (20)

Tabla No.9 Calificación promedio y desviación estándar (DE) de cada subescala del NEUROPSI por grupo.

	CSN	CDC-A	CDC-B	CDC-C	F	p
	(\bar{x} y DE)					
Dígitos en Regresión	4.67,1.11	3.40,1.06	3.40,0.91	3.40,0.83	6.22	<0.01
Detección Visual	15.80, 0.56	14.87, 1.85	14.93, 1.58	9.73,4.51	17.28	<0.01
20-3	4.93,0.26	4.33,0.90	4.67,0.82	3.80,1.47	3.85	0.098
Memoria Verbal Espontanea	5.33,0.62	4.80,0.56	4.80,0.68	4.47,0.83	4.17	0.010
Proceso Viso Espacial	11.93, 0.26	11.57, 0.62	11.53, 0.83	10.23, 2.35	4.98	0.004
Fluidez Verbal Sem/codif.	3.27,0.88	2.87,0.52	2.53,0.74	2.27,0.80	5.00	0.004
Fluidez verbal sem/nat.	22.53, 4.52	19.87, 3.27	18.27, 4.79	17.33, 5.11	3.88	0.014
Fluidez verbal fono/codif	2.60,0.83	2.20,0.68	2.00,0.85	1.53,0.70	4.90	0.004
Fluidez verbal fono/nat.	14.00, 5.46	10.53, 5.15	9.67, 4.86	7.40,4.31	4.57	0.006
Lectura	2.87,0.35	2.87,0.52	2.80,0.56	2.20,1.01	3.63	0.018
Semejanzas	5.93,0.26	4.80,1.57	4.93,1.79	2.80,2.04	10.43	$p<0.01$
Memoria Viso Espacial	11.90, 0.28	10.37, 2.37	10.97, 1.37	8.53, 2.68	8.27	$p<0.01$
Memoria verbal	4.60,1.50	4.60,0.74	3.80,2.08	3.40,1.64	2.20	0.098
Por claves	5.00,1.36	4.80,0.86	4.60, 1.40	3.67,1.54	3.00	0.038

*Se incluyeron en esta tabla tanto los puntajes naturales como los codificados de la fluidez verbal (semántica y fonológica). Esta tabla muestra también los resultados del análisis de varianza, los valores de F y p se encuentran en el extremo izquierdo.

En los casos en que se encontró diferencia significativa entre los grupos, se realizaron comparaciones *a posteriori*. Los resultados de estas comparaciones se pueden observar en la Tabla 10. Es importante señalar que en esta tabla solamente se incluyeron las comparaciones que resultaron significativas.

Tabla No.10 Resultados de las Comparaciones a posteriori efectuadas a las calificaciones de las subescalas del NEUROPSI.

SUBESCALA	COMPARACIÓN
Digitos en Regresión	Control vs A Control vs B Control vs C
Detección Visual	Control vs C B vs C A vs C
20-3	Control vs C
Memoria Verbal Espontanea	-----
Proceso Viso-espacial	Control vs C A vs C B vs C
Semántica/Codificado	Control vs C
Semántica/Natural	Control vs C
Fonológico/Codificado	Control vs C
Fonológico/Natural	Control vs C
Lectura	A vs C Control vs C
Semejanzas	Control vs C B vs C A vs C
Memoria Visoespacial	Control vs C B vs C
Memoria Verbal	-----
Por Claves	Control vs C

*Solo se incluyen las comparaciones significativas ($p < 0.05$).

Los hallazgos más significativos los encontramos en la subescala de dígitos en regresión en donde se aprecian diferencias significativas entre el grupo CNS y los grupos CDC-A, CDC-B y CDC-C.

Las calificaciones (\bar{x} y DE) obtenidas en el subtest de vocabulario de la escala verbal del WAIS fueron las siguientes: CNS (55.87, 10.43), CDC-A (44.53,10.01), CDC-B (46.20,10.98) y CDC-C (34.93,12.15). El análisis de varianza indicó diferencias

significativas entre los grupos ($F_{(3,56)} = 9.24$, $p < 0.01$). Las comparaciones *a posteriori* ($HSD = 10.547$) mostraron diferencias significativas entre el grupo CNS y CDC-C.

En las escalas de Memoria de Wechsler se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos para varias de las subescalas de esta prueba (ver Tabla 11). Se dividió la subescala de retención de cifras en orden directo e indirecto. Posteriormente obtuvimos la media y desviación estandar para cada grupo, estos resultados se observan en la Tabla 12. El análisis de varianza de indicó diferencias significativas entre los grupos en la retención en orden indirecto ($F_{(3,56)} = 4.47$, $p < 0.01$). Las comparaciones *a posteriori* mostraron diferencias significativas entre el grupo CNS y el resto de los grupos. El análisis de comparaciones múltiples (Tabla 13), demostró la aparición de disminuciones significativas del rendimiento en las subescalas de información general, retención de textos, retención de dígitos y aprendizaje asociativo, indicando la presencia de alteraciones aún en estadios iniciales de la infección por VIH.

TABLA NO. 11 La calificación (x y DE) de cada Subescala de la Escala de Memoria de Wechsler por grupo y los resultados del análisis de varianza por escala.

	CSN	CDC-A	CDC-B	CDC-C	F	P
	(\bar{x} y DE)					
Inform. general	85.53, 5.88	76.63, 12.29	82.19, 4.31	74.95, 8.35	5.26	0.003
Orientación	100.00, 0.00	100.00, 0.00	96.00, 11.21	86.67, 16.33	6.05	0.001
Control Mental	100.00, 0.00	92.57, 12.39	87.38, 18.26	78.47, 16.54	6.47	0.001
Textos	39.60, 16.92	24.44, 9.47	23.10, 12.72	20.87, 11.10	6.60	0.001
Retención De Cifras	69.78, 7.65	58.03, 11.95	60.42, 9.09	49.40, 10.61	10.62	<0.01
Memoria Visual	96.67, 9.69	90.95, 8.31	89.04, 14.75	73.33, 29.88	4.70	0.005
Aprend. Asociativo	92.57, 9.19	78.57, 16.43	67.14, 22.77	58.24, 18.74	10.81	<0.01

Tabla No.12 Promedio y desviación estándar de las puntuaciones obtenidas en la subescala de retención de cifras de la Escala de Memoria de Wechsler

GRUPOS	ORDEN DIRECTO	ORDEN INDIRECTO
	\bar{X} y DE	\bar{X} y DE
CSN	7.47, 1.13	4.53, 1.30
CDC-A	6.47, 1.51	3.40, 1.18
CDC-B	6.80, 0.94	3.47, 0.99
CDC-C	5.13, 1.41	3.27, 0.70

TABLA NO. 13 Resultados de Comparaciones *a posteriori* de las Subescalas de la Escala de Memoria de Wechsler.

Subescalas	Comparación	Tukey 5%
Información general	Control vs C	7.992
	Control vs A	7.992
Orientación	A vs C	9.564
	Control vs C	9.564
Control Mental	Control vs C	13.314
	A vs C	13.314
Textos	Control vs C	12.415
	Control vs B	12.415
	Control vs A	12.415
Cifras	Control vs C	9.613
	Control vs A	9.613
	B vs C	9.613
Memoria Visual	Control vs C	17.228
	A vs C	17.228
Aprendizaje Asociativo	Control vs C	16.889
	Control vs B	16.889
	A vs C	16.889

* En la tabla solo se incluyen las comparaciones que resultaron significativas ($p < 0.05$)

DISCUSIÓN

Los objetivos principales de nuestro trabajo fueron a) Demostrar la presencia de alteraciones cognoscitivas generales en los diferentes estadios clínicos propuestos por el CDC, y b) Determinar el deterioro de la memoria que ocurre durante los diferentes estadios de la infección por VIH.

Para probar nuestra hipótesis se seleccionó un conjunto de escalas de uso frecuente en pacientes de diversas patologías, pero con la característica común de mostrar potencialmente algún grado de deficiencia o trastorno cognoscitivo. A pesar de la falta de especificidad (respecto al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) en el uso de estas escalas, los resultados en términos generales parecen apoyar la presencia de deterioro cognoscitivo en estos pacientes, presentándose aún antes del inicio de su sintomatología.

La estimación del funcionamiento premórbido es indispensable en nuestro diseño de investigación ya que se pretende demostrar que las diferencias entre los grupos no se deben solamente a las diferencias de inteligencia premórbida, sino a la condición patológica que comparten. Para estimar el nivel de inteligencia premórbida se utilizó la subescala verbal del subtest de vocabulario del WAIS (Ayuso, 1997). Esta prueba se correlaciona en un 0.85 con el cociente premórbido de inteligencia total. Así mismo, constituye el más resistente de los subtests de Wechsler, aunque el desempeño en esta prueba puede estar alterado en una amplia variedad de condiciones clínicas (ver Spreen-Strauss, 1998 para revisión).

En nuestro estudio observamos diferencias en el subtest de vocabulario de la escala verbal del WAIS entre los grupos CSN y CDC-C. Este resultado puede indicar que los individuos con SIDA presentaban un funcionamiento premórbido bajo, es decir aún antes de enfermarse, o que la infección por el VIH en fases avanzadas (SIDA) constituye una de las entidades clínicas capaces de alterar el desempeño del individuo en esta prueba. La segunda posibilidad parece ser la más probable, ya que se ha descrito con anterioridad que los pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad cursan con deterioro de sus habilidades verbales (Becker y col., 1997). En este estudio se propone que el deterioro de las habilidades verbales de pacientes que cursan estadios terminales de la infección por VIH, es consecuencia directa de la disminución de la velocidad de procesamiento. De manera que se asume que a mayor severidad de la enfermedad corresponde una menor velocidad de procesamiento, y por tanto podrá evidenciarse disminución en las habilidades verbales en estos pacientes.

A continuación, consideramos primeramente las alteraciones cognoscitivas generales encontradas en nuestro estudio y posteriormente trataremos el deterioro que sufre la memoria durante los diferentes estadios clínicos de la infección por VIH, de acuerdo a nuestros resultados.

Alteraciones Cognoscitivas

Existe una gran cantidad de reportes que señalan un deterioro cognoscitivo sobreañadido o paralelo al deterioro clínico general (Power y col., 1995; Becker, 1997; Adams, 1997; Quereshi, 1998; Gray, 1998).

Las alteraciones neurocognoscitivas presentes en esta enfermedad son diversas: Complejo demencial asociado a VIH/SIDA, Trastorno menor cognoscitivo/motor asociado a VIH y trastornos cognoscitivos tan sutiles que solamente son diagnosticados por pruebas neuropsicológicas detalladas (Ho, 1989; Levy, 1993; Ayuso, 1997; Stout, 1998). En términos generales, conocemos que estos trastornos se presentan en estadios tardíos de la infección por VIH, sin embargo, existen reportes en los cuales se ha encontrado deterioro cognoscitivo aún en fases asintomáticas (Ho, 1989; Ayuso, 1997; Ellis, 1997; Stout, 1998; Sacktor, 1999). Esto posiblemente secundario al daño dendrítico y sináptico (sin pérdida neuronal franca) presente en las etapas iniciales de la infección por VIH (Everall y col., 1999).

La aplicación del NEUROPSI demostró la existencia de algunos trastornos cognoscitivos en nuestros pacientes. El análisis de los datos grupales por subescalas parece indicar que dicho deterioro se encuentra más asociado a las habilidades de memoria y aprendizaje.

De acuerdo a los puntajes totales de esta evaluación, observamos que los individuos más afectados en sus funciones cognoscitivas globales son los pacientes del grupo CDC-C. No existió diferencia estadísticamente significativa entre el grupo CNS y los grupos CDC-A y CDC-B, sin embargo, sí se observaron diferencias entre el grupo CDC-C y el resto de los grupos.

El análisis de la puntuación global nos hace suponer que solamente existen trastornos en estadios avanzados de la enfermedad, sin embargo, los resultados de la subescala de dígitos en regresión muestra alteraciones que sugieren la presencia de daño en etapas asintomáticas.

Las principales manifestaciones del Complejo demencial asociado a SIDA son de tipo subcortical con predilección por la materia blanca frontal (Ho y col., 1989; Levy, 1993; White, 1997; Stout, 1998; Sacktor, 1999). Las lesiones de la materia blanca afectan particularmente a todas aquellas operaciones que involucran redes neurales, como las que participan en los procesos de la atención y recuperación de memoria (Rao, 1996). Clínicamente, la disfunción asociada a las regiones corticales, tales como afasia y apraxia son poco comunes. Sin embargo, existe replicación viral en zonas corticales en fases tempranas de la infección por VIH (Koeing, 1996), pudiendo presentarse en el cuadro clínico avanzado la presencia de signos que reflejan afectación de zonas corticales. De hecho, hoy en día se

considera que los pacientes con VIH pueden cursar con trastornos mixtos córtico-subcorticales (Glass, 1993).

La mayoría de nuestros resultados reflejan afectación, que podría involucrar circuitos subcorticales (ej. trastornos de la memoria). Este tipo de alteraciones pueden ser consecuencia de una disfunción del circuito estriado/ prefrontal lateral (Becker y col., 1995). Sin embargo, también encontramos alteraciones que sugieren afectación a nivel cortical, tal es el caso del deterioro presente en las subescalas de fluidez verbal del NEUROPSI, siendo más apreciables estos hallazgos en la puntuación natural que en la codificada. En la puntuación natural se observa que conforme evoluciona el estadio de los pacientes seropositivos la puntuación disminuye, siendo más afectado el grupo CDC-C. Tanto la fluidez semántica como la fonológica se han asociado con el procesamiento lingüístico que involucra básicamente áreas corticales.

De acuerdo a los resultados obtenidos, los pacientes presentan un deterioro cognoscitivo a pesar de que no exhibieron un síndrome demencial (de acuerdo a la Escala de Demencia del Johns Hopkins).

Este hallazgo es importante, pues aunque las alteraciones detectadas en las pruebas neuropsicológicas son cualitativamente similares a las descritas en la demencia asociada a la infección por VIH, resultan desde el punto de vista cuantitativo menos graves. La diferencia fundamental entre ambas entidades estriba en el grado en que las alteraciones cognoscitivas afectan las actividades de la vida cotidiana del sujeto. El diagnóstico de estos déficits cognoscitivos resulta trascendente en la medida en que se puede frenar su evolución y desarrollo progresivo hacia la demencia.

Por último, se debe discernir el probable nivel de afectación debido o secundario a la depresión que exhiben en general estos pacientes. Si consideramos el carácter crónico y progresivo de esta enfermedad podríamos asumir una de dos posibilidades; a) La depresión aparece en correspondencia a la percepción subjetiva por parte del sujeto de la presencia y pronóstico de la enfermedad. Si este fuese el caso, esperaríamos una progresión lineal de la depresión, en donde esta se vería reforzada por la percepción de que se está deteriorando el sujeto. b) Que la depresión se asocie primordialmente al efecto viral sobre estructuras del SNC. En esta opción, habría que considerar cierta influencia adicional de la percepción subjetiva del sujeto acotada en la posibilidad A.

Según las observaciones clínicas reportadas en la literatura, es difícil discernir el peso específico de cada una de estas opciones por separado. No obstante, se ha señalado la contribución de la existencia de un tratamiento médico y la presencia o ausencia de apoyo psicoterapéutico a la evolución de la sintomatología depresiva. En nuestro caso, todos los pacientes seleccionados recibían atención especializada incluyendo medidas de soporte psicológico, por lo que descartamos diferencias intergrupales en este sentido.

Es importante entonces distinguir si la depresión se presentaba en sujetos asintomáticos. Nuestros resultados confirman la existencia de depresión en pacientes del grupo CDC-A (4; 26.66%). A pesar de existir depresión en pacientes de este grupo, el rendimiento en la mayoría de las escalas aplicadas remedaba al de los sujetos controles.

Cabe mencionar que en el grupo control no existieron casos de depresión, mientras que en los grupos CDC-B y CDC-C se hallaron 5 (33.33%) y 6 (40%) respectivamente. El incremento de los síntomas depresivos se relacionó primordialmente al deterioro somático que sufren estos sujetos. Esto a su vez, aumenta el puntaje en la parte somática de la Escala de Depresión de Beck, incrementando como consecuencia los casos de depresión en estos grupos.

Nuestros datos concuerdan con lo reportado por Poutiainen (1995) que encontró que los pacientes con infección sintomática por VIH-1 presentaban más síntomas somáticos de depresión que los pacientes asintomáticos.

Considerando nuestros resultados, es posible suponer que no parece haber una relación directa entre los trastornos cognoscitivos y la presencia de síntomas depresivos en los pacientes con VIH. Este hallazgo concuerda con los resultados reportados por Castellon y col. (1998). Bornstein y col., (1993) examinaron el efecto de la depresión sobre la ejecución neuropsicológica de pacientes VIH(+), encontrando que las alteraciones neuropsicológicas presentes en sujetos VIH(+) asintomáticos no están vinculadas a la depresión.

Memoria

La infección por VIH se ha asociado con la afectación de la memoria, y de manera particular con la memoria de trabajo (Bartok y col., 1997; Martin y col., 1995; Stout y col., 1995). Los resultados de la subescala de dígitos en regresión del NEUROPSI sugieren deterioro de la memoria de trabajo ya que existen diferencias significativas entre el grupo CSN y los grupos CDC-A, CDC-B y CDC-C. En el apartado de retención de cifras de la Escala de Memoria de Wechsler, también se observó daño desde estadios iniciales de la infección por VIH. Al dividir esta subescala en orden directo e indirecto, la parte indirecta mostró diferencias significativas entre el grupo CSN y los grupos CDC-A, CDC-B y CSC-C. Aunque los resultados obtenidos no muestran evidencias de daño progresivo, indican claramente afectación de la memoria de trabajo desde etapas asintomáticas.

En estas dos subescalas se observó menor rendimiento en los sujetos del grupo CDC-A respecto al CDC-B. Este hallazgo puede deberse al tipo de tratamiento antiretroviral utilizado. Los pacientes del grupo CDC-B reciben en su mayoría tratamientos antiretrovirales altamente efectivos (HAART, Highly Active Antiretroviral Therapy); terapia triple formada por dos análogos de nucleósidos y un inhibidor de proteasa (o un análogo no nucleósido). Con estas combinaciones, los niveles de carga viral caen a niveles indetectables en la mayoría de los pacientes, a la vez que el número de linfocitos CD4 (+) se incrementa considerablemente. El resultado es una mejoría sin precedentes en la salud de las personas

infectadas por VIH. Así mismo, los pacientes reciben más de un medicamento con penetración al SNC (AZT, stavudina, abacavir, nevirapina, indinavir o nelfinavir), siendo más factible la acción sobre el VIH y de esta manera podría producirse una mejoría clínica y del rendimiento neuropsicológico al menos en algunos parámetros (Melton, 1997; Ferrando, 1998; Evers, 1998; Sacktor, 1999). Sin embargo, conforme avanza la enfermedad los pacientes cursan con otras patologías oportunistas, resistencia a alguno de los antiretrovirales o efectos secundarios lo cual hace necesario la suspensión de la terapia, periodo en el cual las pruebas neuropsicológicas nuevamente se verán alteradas.

Otra posible explicación, es que los pacientes del grupo CDC-A cursaran con alteraciones tempranas desde el punto de vista neuropsicológico y que al iniciar el tratamiento antiretroviral (en un 80% con AZT) existiera mejoría de las funciones cognoscitivas. Esto ya ha sido reportado con anterioridad, pues el AZT tiene efectos protectores que retrasan tanto el inicio como la progresión de la demencia asociada a SIDA, e incluso produce mejoría en la ejecución de distintas pruebas neuropsicológicas por los pacientes tratados (Mc Arthur, 1996; Evers, 1998; Skolnick, 1998).

Existen a su vez reportes que apoyan este tipo de hallazgos. Stout y col (1998) indican que la atrofia cortical presente en los pacientes seropositivos es bifásica y afecta principalmente a las etapas iniciales (CDC-A) y tardías (CDC-C) de la infección por VIH, no así, la fase media (CDC-B). Esto nos ayuda a comprender, por qué los pacientes CDC-A cursan con calificaciones menores que los pacientes del grupo CDC-B en varias de las tareas aplicadas.

Llama la atención la conservación de la memoria visual en los pacientes de los diferentes grupos. Si suponemos que esto implica una relativa conservación de la vía occipito-temporal, tendríamos que considerar las particularidades de la afectación neurológica debida a la distribución viral. Este supuesto es apoyado por reportes que indican que las zonas más afectadas son el hipocampo, cerebelo, núcleo caudado, así como atrofia global, lo que conduce a alteraciones diferenciales del SNC desde el punto de vista estructural, secundarias a la infección por VIH (Poutianinen, 1993; Becker, 1995; Fujimura, 1996; Di Sclafani, 1997; Everall, 1999; Childs, 1999; Swindels, 1999).

Por otra parte, el examen del manejo de textos en la escala de memoria de Wechsler mostró un bajo rendimiento en todos los grupos incluyendo el grupo control. Estos resultados podrían deberse al tipo de población estudiada, recordando que los individuos poseen una baja escolaridad (promedio 8.1 años), predominando el perfil laboral no intelectual, lo cual contribuye a una reserva cognoscitiva baja. Stern y col., (1996) reportan que los pacientes VIH(+) que cursan con menor reserva cognoscitiva, tienen más predisposición a mostrar disfunción neuropsicológica. Sin embargo, los sujetos que tienen una reserva cognoscitiva o "reserva cerebral" mayor, presentan un umbral más alto para el desarrollo de síntomas neurocognoscitivos después de estar expuestos a algún tipo de agresión cerebral.

Los pacientes con VIH cursan con afectación subcortical o frontoestriada la cual produce alteración del aprendizaje, que aunque leve en etapas iniciales de la enfermedad se incrementa paulatinamente conforme evoluciona esta patología (Ho y col., 1989; Heaton y col, 1995; Kurzman y col., 1996). Nuestros resultados concuerdan con estos estudios, ya que la subescala de aprendizaje asociativo de la escala de memoria de Wechsler se encuentra alterada a partir del grupo CDC-B (estadio previo al SIDA) deteriorándose sucesivamente conforme evoluciona la enfermedad. Es probable que el aprendizaje se vea afectado en parte por la alteración de la memoria de trabajo que presentan estos individuos (Villa, 1993; Sahakian, 1995). Estos resultados resultan acordes con aquellos reportes de la literatura en los que se ha estudiado la relación entre la memoria de trabajo y aprendizaje los cuales enfatizan la importancia de la memoria de trabajo como interfase para memorias de más largo plazo y actividades cognitivas complejas como razonamiento, comprensión y aprendizaje (Baddeley, 1998).

CONCLUSIONES

- 1.- Nuestros resultados indican que existen alteraciones en varias funciones cognitivas desde etapas tempranas de la infección por VIH.
- 2.- El grupo CDC-C presentó alteraciones en el desempeño del subtest de vocabulario de la parte verbal del WAIS. Esta alteración podría estar relacionada al avanzado grado de enfermedad en estos sujetos.
- 3.- La Evaluación Neuropsicológica Breve en Español indica que el deterioro cognoscitivo de los sujetos seropositivos se encuentra básicamente en aquellas subescalas que evalúan memoria y aprendizaje.
- 4.- Encontramos afectación de la memoria de trabajo en todos los grupos seropositivos, que si bien es mayor en los pacientes VIH (+) sintomáticos, se encuentra alterada desde la fase asintomática de la infección.
- 5.- Se observó conservación de la memoria visual en los pacientes de los diferentes grupos.
- 6.- Encontramos alteraciones tanto de la fluidez semántica como fonológica, siendo mayor en la puntuación natural que en la codificada. Este hallazgo refleja una probable afectación de zonas corticales.
- 7.- Todos los grupos mostraron un bajo rendimiento en el análisis de textos de las Escalas de Memoria de Wechsler, lo cual podría deberse a la baja escolaridad de los sujetos en estudio y su perfil ocupacional.
- 8.- Aunque los pacientes no exhibieron un Síndrome Demencial, sí presentaron deterioro cognoscitivo.
- 9.- No parece haber una relación directa entre los trastornos cognoscitivos y la presencia de Depresión en los pacientes con VIH.

Consideramos que nuestros resultados marcan la pauta para la realización de estudios subsecuentes, que analicen específicamente aquellas alteraciones cognitivas encontradas en fases asintomáticas de la infección por VIH. Estos hallazgos sin duda son importantes desde el punto de vista diagnóstico y de prevalencia, pero consideramos que son aún más trascendentes para el desarrollo de estrategias de tratamiento y prevención de estas alteraciones en los individuos quienes cursan con infección por VIH, lo cual redundaría en aumento de la calidad de vida en los mismos.

Referencias Bibliográficas

- 1.- Adams MA, Ferraro FR. Acquired immunodeficiency syndrome dementia complex. *J Clin Psychol* 1997 Nov; 53 (7): 767-778
- 2.- Annette MA. A classification of hand preference by association and analysis. *British Journal of Psychology* 1970; 19: 327-333
- 3.- Ardila, A-Ostrosky-Solis, F. Diagnóstico del Daño Cerebral: Enfoque Neuropsicológico. México: Trillas, 1991
- 4.- Ayuso JL. Evaluación diagnóstica: Trastornos Neuropsiquiátricos en el SIDA. España: Mc Graw Hill, 1997: 59-77
- 5.- Baddeley A. The role of memory in cognition: working memory: *Human Memory Theory and Practice*. USA: Editorial Allyn and Bacon, 1998: 49-69
- 6.- Barre - Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J y col. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-871
- 7.- Bartlett J. Medical Management of HIV infection. Baltimore, Md., Johns Hopkins University Press, 1998
- 8.- Bartok JA, Martin EM, Pitrak DL, Novak RM, Pursell KJ, Mullane KM, Harrow M. Working memory deficits in HIV-seropositive drug users. *J Int Neuropsychol Soc* 1997 Sep; 3(5): 451-456
- 9.- Beck AT. Beck depression inventory for primary care. *Behav Res Ther* 1997; 35 (8): 785-91
- 10.- Becker JT, Caldararo R, López OL, Dew MA, Dorst SK, Banks G. Qualitative features of the memory deficit associated with HIV infection and AIDS: cross-validation of a discriminant function classification scheme. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995 Feb; 17(1): 134-142
- 11.- Becker JT, Sánchez J, Dew MA, López OL, Dorst SK, Banks G. Neuropsychological abnormalities among HIV-infected individuals in a community-based sample. *Neuropsychology* 1997; 11 (4): 592-601
- 12.- Bell JE. The Neuropathology of Adult HIV Infection. *Rev Neurol (Paris)* 1998 Dec; 154 (12): 816-29

- 13.- Bornstein RA y col. Depression and neuropsychological performance in asymptomatic HIV infection. *Am J Psychiatry* 1993; 159(6): 922-7
- 14.- Brew BJ, Pemberton L, Cunningham P, Law MG. Levels of human immunodeficiency virus type I RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. *J Infect Dis* 1997 Apr; 175 (4): 963-966
- 15.- Castellon SA, Hinkin CH, Wood S, Yarema KT. Apathy, depression and cognitive performance in HIV-1 infection. *J Neuropsychiatry Clin Neurosc* 1998; 10(3): 320-9
- 16.- Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1992; 41 (RR-14): 1-4
- 17.- Clark SJ, Saag MS, Decker WD y col. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-I infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 954-60
- 18.- Consejo Nacional de Prevención y Control del SIDA (CONASIDA). Agente causal: El médico frente al SIDA. México. Pangea Editores. 1989: 15-31.
- 19.- Consejo Nacional de Prevención y Control del SIDA (CONASIDA). Situación del SIDA en México. Datos actualizados hasta el cuarto trimestre de 1996. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. 1997; 17(1): 27-37
- 20.- Conway Brian. Mechanisms of HIV-1 activation Co-Factors in viral replication and significance of opportunistic Infections: Master Lectures in Opportunistic Infections. Milan, Italy, 1996: 5-17
- 21.- Chang Y, Comford Me, Chiang FL, Ernst TM, Sun NC, Miller BL. Radiologic pathologic correlation. Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS. *Am J Neuroradiol* 1995 Sep; 16 (8): 1653-63
- 22.- Cheng-Mayer C, Levy JA. Distinct biologic and serologic properties of HIV isolated from the brain. *Ann Neurol* 1988; 23: 558-61
- 23.- Cheng-Meyer C, Rutka JT, Rosenblum ML y col. The human immunodeficiency virus (HIV) can productively infect cultured human glial cells. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 3526-3530
- 24.- Childs EA, Lyles RH, Selnes OA y col. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV- associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology* 1999 Feb; 52(3): 607-13
- 25.- Chinn Jr, Wilkinson Id, Hall Crags MN, Miller RF, Kendall BE, Newman SP y col. Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: diagnosis with MR spectroscopy. *Radiology* 1995; 197(3): 649-54

- 26.- Chiodi F, Fuerstenberg S, Gidlund M y col. Infection of the brain derived cells with the human immunodeficiency virus. *J. Virol* 1987; 61: 1244-1247
- 27.- Daar ES, Moudil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 961-964
- 28.- Dal Pan GJ, Farzadegan H, Selnes O, Hoover DR, Miller EN y col. Sustained cognitive decline in HIV infection: relationship to CD4+ cell count, plasma viremia and p24 antigenemia. *J Neurovirol* 1998; 4(1): 95-99
- 29.- De la Rosa N, Martínez C, Ramírez L, Ostroski F, Cortés J. Complejo demencial asociado a VIH/SIDA: Deterioro cognitivo asociado a la evolución de la enfermedad. *Boletín de la Sociedad Mexicana de Neuropsicología* 1998; 4: 22
- 30.- Dewhurst S, Sakai K, Bresser J y col. Persistent productive infection of human glial cells by human immunodeficiency virus (HIV) and by infectious molecular clones of HIV. *Virol* 1987; 61: 3774-3782
- 31.- Dewhurst S, Gelbard H, Fine S. Nueropathogenesis of AIDS. *Mol Med* 1996; 2: 16-23
- 32.- Di Sclafani y col. Brain atrophy in HIV Infection is more strongly associated with CDC clinical stage than with cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc* 1997 May; 3(3): 276-287
- 33.- Ellis RJ, Hsia K, Spector SA, Nelson JA, Heaton RK y col. Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type I RNA levels are elevated in neurocognitively impaired individuals with acquired immunodeficiency syndrome. HIV neurobehavioral research center group. *Ann Neurol* 1997 Nov; 42(5): 679-688
- 34.- Ellis RJ y col. Neurocognitive impairment is an independant risk factor for death in HIV infection. *Arch Neurol* 1997; 54: 416-424
- 35.- Everall IP, Heaton RK y col. Cortical synaptic density is reduced in mild to moderate human immunodeficiency virus neurocognitive disorder. HNRC Group. HIV Neurobehavioral Research Center. *Brain Pathol* 1999 Apr; 9 (2): 209-17
- 36.- Evers S, Grotemeyer KH, Reichelt D, Luttmann S, Husstedt IW. Impact of Antiretroviral treatment on AIDS dementia: a longitudinal prospective event-related potencial study. *J. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998 Feb; 17 (2): 143-148
- 37.- Feorino PM, Kalyanaraman VS, Haverkos HW, y col. Lymphadenopathy associated with virus infection of a blood donor-recipient pair with acquired immunodeficiency syndrome. *Science* 1984; 225: 72

- 38.- Ferrando S, van Gorp W, Mc Elhiney M, Goggin K, Sewell M, Rabkin J. Highly active antiretroviral treatment in HIV infection: benefits for neuropsychological function. *AIDS* 1998; 12 (8): 65-70
- 39.- Folks TM, Clouse KA, Justement J y col. Tumor necrosis factor alpha induces expression of human immunodeficiency virus in a chronically infected T cell clone. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86: 2365-2368
- 40.- Fox R, Eldred LJ, Fuchs EJ, y col. Clinical manifestations of acute with human immunodeficiency virus in a cohort of gay men. *AIDS* 1987; 1: 35-38
- 41.- Fujimara RK, Epler M, Goodkin K, y col. Mapping distribution of HIV DNA load in brains of AIDS patients with HIV associated dementia. *Int Conf AIDS 1996 Jul 7-12*; 1: 269 (abstract no.Tu.A 2018)
- 42.- Galgani S, Balestra P, Narciso P, Tozzi V, Sette P, Pau F y col. Nimodipine plus zidovudine versus zidovudine alone in the treatment of HIV-I associated cognitive deficits. *AIDS* 1997; 11 (12): 1520-1521
- 43.- Garcia-Blanco MA, Cullen BR. Molecular basis of latency in pathogenic human viruses. *Science* 1991; 254: 815-820
- 44.- Glass JD, Johnson RT. Human Immunodeficiency Virus and the Brain. *Annu Rev Neurosci* 1996; 19: 1-26
- 45.- Green WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl JMed* 1991; 324: 308-317
- 46.- Gray F. Dementia and human immunodeficiency virus infection. *Rev Neurol (Paris)* 1998; 154 Suppl 2: 591-8
- 47.- Harry DJ, Jennings MB, Yee JA, Carlson R. Antigen Detection for Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Microbiology Reviews*. 1989; 2: 241-249
- 48.- Heaton RK y col. The HNRC 500 – Neuropsychology of HIV infection at different stages. *Journal of International Neuropsychological Society*. 1998; 1: 231-251
- 49.- Heseltine P, Goodkin K, Atkinson J y col. Randomized double-blind placebo controlled trial of peptide T for HIV associated cognitive impairment. *Arch Neurol* 1998; 55: 41-51
- 50.- Heseltine WA and Wong Stall F. The molecular biology of the AIDS virus. *Sci Amer* 1988; 259: 34-42
- 51.- Heaton RK y col. The HNRC 500 – Neuropsychology of HIV infection at different stages. *Journal of International Neuropsychological Society*. 1998; 1: 231-251

- 52.- Ho DD, Bredesen DE, Vinters HV, Daar ES. The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) dementia complex. *Ann Intern Med* 1989; 111: 400-410
- 53.- Huppert FA. Memory function in dementia and Normal Aging-dimension or dichotomy: Dementia and Normal Aging. Cambridge Mass. Cambridge University Press 1994: 291-330
- 54.- Jaffe HW, Bregman DJ, Selik RM. Acquired immunodeficiency syndrome in the United States: the first 1000 cases. *J Infect Dis* 1983; 148: 339-345
- 55.- Kirk, RE. Experimental Design: Procedures for the behavioural science. Belmont. Brooks/Cole Publishing Company. 1968
- 56.- Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM y col. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy *Science* 1986; 233: 1089-1093
- 57.- Kolson DL, Lavi E, Gonzalez F. The effects of human immunodeficiency virus in the central nervous system. *Adv Virus Res* 1998; 50: 1-47
- 58.- Koyanagi Y, Miles S, Mitsuyasu RT y col. Dual infection of the central nervous system by AIDS viruses with distinct cellular tropisms. *Science* 1987; 236: 819-822
- 59.- Kurzman D, Sarazin FA, Morrison L, Hawley-Foss N, Cameron DW. Longitudinal effects of HIV on memory and attention. Ottawa, Canada. Rotman Institute Abstracts. 1996
- 60.- Law WA, Martin A, Mapou RI, Roller TL, Salazar AM, Temoshok LR y col. Working memory in individuals with HIV infection. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16(2): 173-182
- 61.- Levy JA. Concepts in HIV Neuropathogenesis *Frontiers of Infectious Diseases Focus on HIV: England. Churchill Livingstone. 1993: 51-67*
- 62.- Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiological Reviews* 1993; 57: 183-289
- 63.- Martin EM, Pitrak DL, Purcell KJ, Mullane KM, Novak RM. Delayed recognition memory span in HIV infection. *J Int Neuropsychol Soc* 1995 Nov; 1(6): 575-580
- 64.- Martínez BJ, Cruz C, Guerra A, Ramos M, Salame E. Thanatological home attention: an attention model to family, friends and/or partners of patients with AIDS Terminally. X Conferencia Internacional sobre SIDA, 1994 (resumen 427B).
- 65.- Masliah E, Heaton RK, Marcotte TD, Ellis RJ y col. Dendritic injury is a pathological substrate for human immunodeficiency virus-related cognitive disorders. HNRC Group. The Neurobehavioral research center. *Ann Neurol* 1997; 42 (6): 963-972
- 66.- Matsuyama T, Kobayashi N, Yamamoto N. Cytokines and HIV infection: is AIDS a tumor necrosis factor disease? *AIDS* 1991; 5: 1405-1417

- 67.- Mc Arthur JC. Diagnosing and Treatment HIV demetia. Posit Aware 1996 Mar/Apr; 7: 1-10
- 68.- Mc Arthur J, Mc Cleron D, Cronin M y col. Relationship between human immunodeficiency virus associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. Ann Neurol 1997; 42: 689-698
- 69.- Mc Arthur J, Selnes O, Dal Pan G y col. Phase I/II trial of pentoxifylline in HIV – associated dementia and myelopathy: Neuroscience of HIV Infection Basic and Clinical Frontiers. Vancouver, British Columbia. 1994
- 70.- Mc Dougal JS, Cort SP, Kennedy MS, Cabridilla CD, Feorino FM, Francis DP y col. Immunoassay for the detection and quantitation of infectious human retrovirus lymphadenopathy-associated virus (LAV). J Immunol Methods 1985; 76: 171-183
- 71.- Melton ST, Kirkwood CK, Ghaemi SN. Pharmacotherapy of HIV dementia. Ann Pharmacotherapy 1997; 31(4): 457-473
- 72.- Merrill JE, Koyanagi Y, Zack J y col. Induction of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in brain cultures by human immunodeficiency virus type 1. J Virol 1992; 66: 2217-2225
- 73.- Montagnier L. Lymphadenopathy - associated virus: from molecular biology to pathogenicity. Ann Intern Med 1985; 103: 689-693
- 74.- Moses A, Pauza D, Bloom FE, Nelson JA. HIV infection of human brain capillary endothelial cells occurs via a CD4/galactosylceramide-independent mechanism. Proc Natl Acad Sci 1993; 90: 10474-10478
- 75.- Mussa M, Preux PM, Debrock C, Chazot-Balcon M, Melaku Z, Druet -Cabanac M y col. HIV-1 cognitive and motor syndrome. Sante 1997; 7(3): 187-193
- 76.- Navia B, Dafni V, Simpson D y col. A phase I/II trial of Nimodipine for treatment of neurological manifestations associated with HIV infection, including AIDS dementia complex and peripheral neuropathy. Neurology 1998; 51: 221-228
- 77.- Nelson JA, Ghazal P, Wiley CA. Role of Opportunistic viral infections in AIDS 1990; 4: 1-10
- 78.- Nelson JA, Reynolds-Kohler C, Oldstone MBA, Wiley CA. HIV and HCMV coinfect brain cells in patients with AIDS. Virology 1988; 165: 286-290
- 79.- Nowak MA, Mc Michael AJ. How HIV Defeats the Immune System. Scientific American 1995; Aug: 42-49
- 80.- Oechsner M, Moller AA, Zaudig M. Cognitive impairment, dementia and psychosocial functioning in human immunodeficiency virus infection. A prospective study based on DSM-III-R and ICD-10. Acta Psychiatr Scand 1993; 87(1): 13-17
- 81.- Osterreith, PA. “Le test de copie d’une Figure Complexe” Archives de Psychologie, 1944; 30: 206-356

- 82.- Ostrosky-Solis F, Ardila A, Rosselli M. NEUROPSI Evaluación Neuropsicológica Breve en Español Manual: Evaluación del Funcionamiento cognoscitivo. México. Publingenio. 1995
- 83.- Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF y col. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993; 326: 355
- 84.- Peavy G, Jacobs D, Salmon DP, Butters N, Delis DC, Taylor M y col. Verbal memory performance of patients with human immunodeficiency virus infection: evidence of subcortical dysfunction. The HNRC group. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16(4): 508-523
- 85.- Picazo de la Garza JJ y Romero Vivas J. Diagnostico de la Infección por VIH: Hepatitis y SIDA. España: Editorial Gráficas LAGA: 1991: 240-249
- 86.- Ponce de León Rosales S y Del Río Chiriboga C. Diferencias entre el paciente seropositivo asintomático y el que tiene SIDA: Tercera edición CONASIDA. Guía para la atención médica de pacientes con infección por VIH/SIDA en consulta externa y hospitales. México DF. 1997: 19-21
- 87.- Poutiainen E, Elovaara I y col. Cognitive performance in HIV-1 Infection: Relationship to severity of disease and brain atrophy. *Acta Neurol Scand* 1993 Feb; 87 (2): 88-94
- 88.- Poutiainen E. Cognitive deficits and emotional disorders in HIV-1 infected individuals. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92 (6): 429-35
- 89.- Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV dementia scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8(3): 273-278
- 90.- Quereshi AI, Hanson DL, Jones JL, Janssen RS. Estimation of the temporal probability of human immunodeficiency virus (HIV) dementia after risk stratification for HIV-infected persons. *Neurology* 1998; 50(2): 392-397
- 91.- Rao SM. White matter disease and dementia: Brain and Cognition. England. Academic Press. 1996: 250-268
- 92.- Robbins DS, Shirazi Y, Drysdale BE y col. Production of cytotoxic factor for oligodendrocytes by stimulated astrocytes. *J Immunol* 1987; 139: 2593-2597
- 93.- Rosenberg ZF - Fauci AS. Sexually transmitted diseases: Quinn TC editor. Immunopathogenesis of HIV infection. New York: Raven Press. Ltd., 1992: 165-200
- 94.- Sacktor N. Advances in the treatment of HIV Dementia. *The AIDS reader* 1999; 9(1): 57-62
- 95.- Sacktor N, Mc Arthur J: Prospects for therapy of HIV-associated neurologic diseases. *J Neurovirol* 1997; 3: 89-101
- 96.- Sacktor N, Skolasky R, Lyles R y col. Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves cognitive impairment in HIV(+) homosexual men *J Neurovirol* 1998; 4: 365
- 97.- Sahakian BJ, Elliot R, Low N, Mehta M, Clark RT, Pozniak AL. Neuropsychological deficits in tests of executive function in asymptomatic and symptomatic HIV-1 seropositive men. *Psychol Med* 1995; 6: 1233-46
- 98.- Skolnick AA. Protease inhibitors may reverse AIDS dementia. *JAMA* 1998; 279 (6): 41

- 99.- Soriano V y col. Terapia antiretroviral combinada: Tratamiento de la infección por VIH-SIDA Fármacos y combinaciones. Segunda edición. España. Publicaciones Permanyer 1999: 163-182
- 100.- Spreen O, Strauss E. Memory: A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms and Commentary. Second Edition. England. Oxford University Press. 1998
- 101.- Stern RA y col. Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. Arch Neurol 1996; 53: 148-153
- 102.- Stout JC, Salmon DP, Butters N, Taylor M, Peavy G, Heindel WC y col. Decline in working memory associated with HIV infection. HNRC group. Psychol Med 1995; 25(6): 1221-1232
- 103.- Stout JC y col. Progressive cerebral volume loss in human immunodeficiency virus infection. Arch Neurol 1998; 55: 161-168
- 104.- Swindells y col. HIV-associated dementia: New insights into disease pathogenesis and therapeutic interventions. AIDS Patient Care 1999; 13(3): 153-63
- 105.- The Dana consortium on the therapy of HIV dementia and related cognitive disorders: Safety and tolerability of antioxidant OPC-14, 117 in HIV associated cognitive impairment. Neurology 1997; 49: 142-146
- 106.- The Dana consortium on the therapy of HIV dementia and related Cognitive Disorders. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of deprenyl and thiocitic acid in human immunodeficiency virus associated cognitive impairment. Neurology 1998; 50(3): 645-651
- 107.- Velázquez M y col. Epidemiología. Sistema Nacional de Vigilancia epidemiológica. México. Consuelo Palacios Sanchez. 1999; 15: 31
- 108.- Villa G, Monteleone D, Marra C, Bartoli A y col. Neuropsychological abnormalities in AIDS and asymptomatic HIV seropositive patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 878-84
- 109.- Vitiello B. The links between infections and Psychiatric Diseases. Medscape Mental Health 1997; 2 (4): 1-12
- 110.- Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised. New York. Psychological Corporation. 1981
- 111.- Wechsler D. A standarized memory scale for clinical use. Journal Psychology 1945; 19: 87-95
- 112.- White DA y col. Memory for verbal information in individuals with HIV associated dementia complex. HNRC Group. J Clin Exp Neuropsychol 1997; 19: 357-366
- 113.- Wigdahl B, Guyton R, Sarin PS. Human immunodeficiency virus infection of the developing human nervous system. Virology 1987; 159: 445
- 114.- Wiley CA, Nelson JA. Role of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus in AIDS encephalitis. Am Pathol 1988; 133: 73-81.

116.- Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA y col. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immunodeficiency syndrome patients. *Proc. Natl Acad Sci* 1986; 83: 7089-7093

117.- Wiley CA y col. HIV associated dementia complex linked to productive infection of the brain. *AIDS* 1999; 13: 2055-2059

118.- Xiping Wei, Ghosh SK, Taylor ME y col. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*.1995; 373: 117-122

ANEXOS

HISTORIA CLINICA

Fecha _____

1.-NOMBRE COMPLETO _____

2.-DOMICILIO ACTUAL _____

3.-TELEFONO _____ 4.- EDAD _____

5.-OCUPACION _____

6.-ESCOLARIDAD (FECHA) _____

7.-ESTADO CIVIL _____

8.-TENDENCIA SEXUAL _____

9.-TIPO DE TRANSMISION _____

10.- ELISA + NA 11.-WB + NA

12.-CARGA VIRAL _____

13.- CD4 ACTUAL (FECHA) _____

14.- CD4 AL INICIO DE INFECCIÓN POR VIH (FECHA) _____

15.-CD4 HACE UN AÑO (FECHA) _____

16.- CD8 ACTUAL (FECHA) _____

17.-REL.CD4/CD8 ACTUAL (FECHA) _____

18.-HEMOGLOBINA g/dl ACTUAL (FECHA) _____

19.-HEMOGLOBINA AL INICIO DE LA INFECCION POR VIH (FECHA)

20.- HEMOGLOBINA HACE UN AÑO (FECHA) _____

21.- FACTORES DE RIESGO _____

22.-ENFERMEDADES PREVIAS _____

23.- ALCOHOLISMO _____

24.- TABAQUISMO _____

25.-FARMACODEPENDENCIA _____

26.- INFECCIONES OPORTUNISTAS _____

27.-FECHA DE DIAGNOSTICO DE VIH _____

28.-FECHA DE INICIO DE MANIFESTACIONES DE INFECCION POR VIH _____

29.- CURSA CON ALGUN PADECIMIENTO ACTUAL _____

30.- PESO AL INICIO DE PADECIMIENTO _____

31.- PERDIDA DE PESO TOTAL _____

32.- TALLA _____

33.-ESTADIO CLINICO CDC 1993 _____

34.-KARNOFSKY _____

35.- GLASGOW _____

36.-TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL ACTUAL _____

37.- FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL _____

38.- TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS NEUROTROPOS _____

CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACION EN
PROCEDIMIENTOS DE INVESTIGACION

NOMBRE DE LA PERSONA QUE PARTICIPA: _____

NOMBRE DEL INVESTIGADOR QUE INFORMA: _____

NOMBRE DEL PROYECTO: _____

PROCEDIMIENTOS : _____

BENEFICIOS Y RIESGOS PARA EL PACIENTE: _____

NOMBRE DEL QUE AUTORIZA O PARTICIPA _____

Declaro que he sido ampliamente informado acerca del Proyecto de Investigación y advertido de los posibles riesgos y ventajas que pudieran representar los procedimientos inherentes al proyecto, por lo tanto autorizo mi participación, teniendo en consideración que conservo el derecho de no participar o de excluirme en cualquier momento sin que ello vaya en detrimento de mi atención médica personal y que el Investigador responsable suspenderá el procedimiento si detecta algún riesgo para mi salud o mi vida.

LUGAR Y FECHA _____

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE _____

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR _____

LLENE TODOS LOS DATOS QUE SE PIDEN A CONTINUACIÓN.

NOMBRE: _____ CODIGO: _____
 EDAD: _____ FECHA: _____ HORA INICIAL: _____ FINAL: _____
 GRUPO: _____

PRUEBA DE ANNET PARA MANUALIDAD

Responda con cuál de las manos realiza **habitualmente** cada una de las siguientes actividades marcando con una cruz la columna correspondiente.

	DERECHA	IZQUIERDA	CUALQUIERA
1.- ESCRIBIR CON LÁPIZ	_____	_____	_____
2.- LANZAR PELOTAS	_____	_____	_____
3.- EMPUÑAR RAQUETA	_____	_____	_____
4.- ENCENDER CERILLOS	_____	_____	_____
5.- EMPUÑAR MARTILLO	_____	_____	_____
6.- CEPILLARSE LOS DIENTES	_____	_____	_____
7.- CORTAR CON TIJERA	_____	_____	_____
8.- ENSARTAR AGUJA	_____	_____	_____
9.- EMPUÑAR LA ESCOBA	_____	_____	_____
10.- EMPUÑAR UNA PALA	_____	_____	_____
11.- REPARTIR CARTAS	_____	_____	_____
12.- DESENROSCAR UNA TAPA	_____	_____	_____

CLASIFICACIÓN: _____

ESCALA DE JOHN HOPKIN'S PARA DEMENCIA ASOCIADA A VIH

Registro de Memoria : Digale al paciente cuatro palabras (perro, camisa, verde, manzana) en cuatro segundos y pregúntele inmediatamente después. Repita las palabras si el paciente no las recuerda inmediatamente. Digale al paciente que usted se las volverá a preguntar un poco después .

Atención : Levante sus manos a la altura de los hombros y ojos del paciente y dígame al paciente que observe su nariz. Mueva el dedo índice de una mano y pídale al paciente que vea el dedo que se mueve, y que posteriormente vuelva a ver su nariz. Practique hasta que el paciente se haya familiarizado con la tarea. Entonces pídale al paciente que vea el dedo que no se está moviendo. Practique hasta que el paciente entienda la tarea. Lleve a cabo 20 ensayos. Se registra error cada vez que el paciente vea hacia el dedo que se está moviendo.

Puntuación: ≤ 3 errores = 4; 4 errores = 3 ; 5 errores = 2 ; 6 errores = 1 ; > 6 errores = 0

Velocidad Psicomotora : Indique al paciente que escriba las letras del abecedario en mayúsculas con una pluma tan rápido como sea posible. Mida el tiempo en segundos utilizando cronómetro. A manera de prueba, pídale al paciente que diga las letras del abecedario en voz alta. Si no es capaz de hacerlo, pídale al paciente que cuente del 1 al 26 en voz alta. Si el paciente es incapaz de contar correctamente, pídale al paciente que escriba los números del 1 al 20 y tome tiempo. Convierta el puntaje en segundos a un valor numérico .

Puntuación: ≤ 21 segundos = 6 ; 21.1 a 24 segundos = 5 ; 24.1 a 27 segundos = 4 ; 27.1 a 30 segundos = 3; 30.1 a 33 segundos = 2; 33.1 a 36 segundos = 1 ; > 36 segundos = 0 .

Recuerdo de Memoria : Cinco minutos después del inicio de la prueba, pídale al paciente que recuerde las 4 palabras del inicio .

Puntuación : Otorgue 1 punto por cada palabra que recuerde espontáneamente. Para las palabras que no recuerde, ayude dando una pista semántica por ejemplo : animal (perro); artículo de vestir (camisa) ; color (verde) ; fruta (manzana). Otorgue 0.5 puntos por cada palabra que recuerde correctamente después de la ayuda .

Construcción : Pida al paciente que copie un cubo tridimensional tan rápido y preciso como pueda . Tome tiempo en segundos con cronómetro. Convierta la puntuación a puntuación numérica .

Puntuación: < 25 segundos = 2 ; 25 a 35 segundos = 1 ; > 35 segundos = 0

Si el paciente al final de la prueba obtiene una puntuación de 10 o menos se clasifica como con demencia asociada a VIH. Esto con una sensibilidad del 80%, especificidad del 91% y valor predictivo positivo del 78%.

LLENE TODOS LOS DATOS QUE SE PIDEN A CONTINUACIÓN.

NOMBRE: _____ CODIGO: _____

EDAD: _____ FECHA: _____ HORA INICIAL: _____ FINAL: _____

GRUPO: _____

SUBTEST VOCABULARIO.

Escriba con letra clara el significado de cada una de estas palabras.

1.- CAMA: _____

2.- NAVE: _____

3.- CENTAVO: _____

4.- INVIERNO: _____

5.- REPARACIÓN: _____

6.- DESAYUNO: _____

7.- TELA: _____

8.- REBANADA: _____

9.- REUNIR: _____

10.- OCULTAR: _____

11.- ENORME: _____

12.- APRESURAR: _____

13.- ORACIÓN: _____

14.- ARREGLAR: _____

15.- COMENZAR: _____

16.- PONDERAR: _____

17.- CAVERNA: _____

18.- DESIGNAR: _____

- 19.-DOMÉSTICO: _____
- 20.-CONSUMIR: _____
- 21.-TERMINAR: _____
- 22.-OBSTRUIR: _____
- 23.-REMORDIMIENTO: _____
- 24.-SANTUARIO: _____
- 25.-INIGUALABLE: _____
- 26.-RENUENTE: _____
- 27.-CALAMIDAD: _____
- 28.-FORTALEZA: _____
- 29.-TRANQUILO: _____
- 30.-EDIFICIO: _____
- 31.-COMPASIÓN: _____
- 32.-TANGIBLE: _____
- 33.-PERÍMETRO: _____
- 34.-AUDAZ: _____
- 35.-OMINOSO: _____
- 36.-INVECTIVA: _____
- 37.-SOBRECARGAR: _____
- 38.-PLAGIAR: _____
- 39.-ACRIBILLAR: _____
- 40.-PARODIA: _____

PUNTAJE BRUTO: _____	PUNT. NORMALIZADA: _____
----------------------	--------------------------

INVENTARIO PARA DEPRESION DE BECK

A.T. Beck M.D.
Dr. Alvaro Romero

Fecha: ___ / ___ / ___ Registro: _____

Apellidos Nombre

En cada paréntesis marque con una cruz la frase (una sola) que mejor le corresponda respecto a **como se ha sentido** en los últimos 30 días, (incluyendo el día de hoy).

A

0. No me siento triste
1. Me siento triste o deprimido
- 2a. Estoy triste todo el tiempo y no puedo animarme
- 2b. Me siento tan triste o infeliz que me resulta muy doloroso
3. Me siento tan triste o infeliz que ya no lo puedo soportar

B

0. No me siento pesimista o desalentado acerca del futuro
1. Me siento desalentado acerca del futuro
- 2a. Siento que no tengo nada que esperar del porvenir
- 2b. Siento que nunca resolveré mis problemas
3. Siento que no hay esperanzas para el futuro y que las cosas no podrán mejorar

C

0. No me siento como un fracasado
1. Siento que he fracasado mas que otras personas
- 2a. Siento que he tenido pocos logros que valgan o signifiquen algo
- 2b. Conforme veo mi vida, hacia atrás, solo veo muchos fracasos
3. Siento que como persona (como padre, hijo o esposo), soy un completo fracaso

D

0. No estoy insatisfecho
- 1a. Me siento aburrido la mayor parte del tiempo
- 1b. No disfruto de las cosas como antes
2. Ya no obtengo satisfacción de nada
3. Estoy insatisfecho y molesto con todo

E

0. No me siento culpable
1. Me siento malo o devaluado buena parte del tiempo
- 2a. Me siento muy culpable
- 2b. Me siento malo o devaluado prácticamente todo el tiempo
3. Siento que soy muy malo o que no valgo nada.

F

0. No siento que este siendo castigado
1. Siento que algo malo (un castigo) pudiera ocurrirme
2. Siento que estoy siendo o seré castigado
- 3a. Siento que merezco ser castigado
- 3b. Quiero ser castigado

G

0. No siento descontento o decepción conmigo mismo
- 1a. Me siento decepcionado de mi mismo
- 1b. No me gusto yo mismo
2. Estoy disgustado conmigo mismo
3. Me odio a mi mismo

H

0. No siento que sea peor que otros
1. Soy muy critico conmigo mismo por mi debilidad y mis errores
- 2a. Me culpo por todas las cosas malas que suceden
- 2b. Siento que tengo muchas faltas graves

I

0. No tengo ninguna idea de hacerme un daño
1. Tengo ideas de hacerme daño yo mismo, pero no lo haría
- 2a. Siento que estaría mejor muerto
- 2b. Tengo planes definidos de suicidarme
- 2c. Siento que mi familia estaría mejor si yo estuviera muerto
3. Me suicidaría si pudiera

J

0. No lloro mas que lo de costumbre
1. Lloro mas que lo habitual
2. Ahora lloro todo el tiempo, y no puedo detenerme
3. Antes podía llorar, pero ahora no puedo aunque quisiera

K

0. No estoy mas irritable ahora que antes
1. Me molesto o irrito mas fácilmente que antes
2. Me siento irritado todo el tiempo
3. Ya no me irrito para nada, ni con las cosas que antes siempre me irritaban

L

0. No he perdido interés en la gente
1. Ahora estoy menos interesado en la gente
2. He perdido la mayor parte de mi interés en la gente y tengo menos sentimientos por ella
3. He perdido todo el interés en otra gente y no me importa nada de ella

M

0. Tomo mis decisiones tan bien como siempre
1. Ahora estoy menos seguro de mi mismo y trato de aplazar la toma de decisiones
2. Ya no puedo tomar decisiones sin ayuda
3. Ya no puedo tomar ninguna decisión en absoluto

N

0. No siento que ahora tenga un peor aspecto que antes
1. Estoy preocupado porque me veo mas viejo o menos atractivo
2. Siento que hay cambios permanentes en mi aspecto y que me hacen desagradable (o menos atractivo)
3. Siento que tengo un aspecto feo y/o repulsivo

O

- 0. Puedo trabajar tan bien como antes
- 1a. Necesito un esfuerzo extra para empezar a hacer algo
- 1b. No trabajo tan bien como lo hacia antes
- 2. Tengo que esforzarme muchísimo para hacer cualquier cosa
- 3. No puedo trabajar en nada

P

- 0. Puedo dormir tan bien como lo habitual
- 1. Me despierto cansado por la mañana
- 2. Me despierto 1 o 2 horas antes de lo normal y me resulta difícil volver a dormir
- 3. Me despierto temprano todos los días y no puedo tener mas de 5 horas de sueño

Q

- 0. No me canso mas de lo habitual
- 1. Me canso mas fácilmente que antes
- 2. Cualquier cosa que haga me fatiga
- 3. Me canso mucho de hacer cualquier cosa

R

- 0. Mi apetito no es menor que el habitual
- 1. Mi apetito no es tan bueno como antes
- 2. Mi apetito es ahora mucho menor
- 3. He perdido totalmente mi apetito

S

- 0. No he perdido peso últimamente
- 1. He perdido mas de 2.5 kg.
- 2. He perdido mas de 5 kg.
- 3. He perdido mas de 7.5 kg.

T

- 0. No estoy mas preocupado por mi salud que lo habitual
- 1. Estoy preocupado por algunas dolencias o trastornos estomacales u otras molestias de mi cuerpo
- 2. Estoy tan preocupado por lo que siento en el cuerpo, que me es difícil pensar en otras cosas
- 3. Estoy completamente absorto (al pendiente) de lo que siento

U

- 0. No he notado ningún cambio reciente en mi interés en el sexo
- 1. Estoy menos interesado en el sexo que antes
- 2. Ahora estoy mucho menos interesado en el sexo
- 3. He perdido completamente mi interés en el sexo

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA BREVE EN ESPAÑOL N E U R O P S I

Dra. Feggy Ostrosky-Solís, Dr. Alfredo Ardila y
Dra. Mónica Rosselli

DATOS GENERALES

NOMBRE _____

EDAD _____ FECHA _____ / _____ / _____

SEXO _____ ESCOLARIDAD _____

LATERALIDAD _____ OCUPACIÓN _____

MOTIVO DE CONSULTA _____

OBSERVACIONES MÉDICAS Y NEUROLÓGICAS

I.- Estado de alerta: consciente, somnoliento, estuporoso, comatoso, etc.

II.- En caso de que la persona esté tomando algún medicamento, especifique cuál y la dosis:

III.- Otros exámenes: angiografía, electroencefalografía, etc.

IV.- Antecedentes médicos:

Marque con una "X" en caso de que tenga o haya tenido alguna de las siguientes enfermedades:

() Hipertensión Arterial () Traumatismos craneoencefálicos

() Enfermedades pulmonares () Diabetes

() Alcoholismo () Tiroidismo

() Farmacodependencia () Accidentes cerebrovasculares

() Disminución de agudeza visual o auditiva. () Otros _____

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA BREVE EN ESPAÑOL N E U R O P S I

Dra. Feggy Ostrosky-Solís, Dr. Alfredo Ardila y
Dra. Mónica Rosselli

PROTOCOLO DE APLICACIÓN ESCOLARIDAD BAJA, MEDIA Y ALTA

INDICACIÓN GENERAL: Para los criterios de calificación cualitativos y cuantitativos de cada reactivo, es necesario consultar el manual.

I.- ORIENTACIÓN

	Respuesta		Puntaje
A.-Tiempo	¿En qué día estamos? _____	0	1
	¿En qué mes estamos? _____	0	1
	¿En qué año estamos? _____	0	1
B.-Espacio	¿En qué ciudad estamos? _____	0	1
	¿En qué lugar estamos? _____	0	1
C.-Persona	¿Cuántos años tiene usted? _____	0	1
TOTAL _____			(6)

II.- ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN

A.-DÍGITOS EN REGRESIÓN

Pida que repita cada serie en orden regresivo, es decir, del último al primero; ej. 2-5, respuesta: "5-2". Si logra repetir el primer ensayo, se pasa a la serie siguiente. Si fracasa, aplique los dos ensayos.

Respuesta	Respuesta	Respuesta
4-8 _____ 2	2-8-3 _____ 3	8-6-3-2 _____ 4
9-1 _____ 2	7-1-6 _____ 3	2-6-1-7 _____ 4
Respuesta		
6-3-5-9-1 _____ 5	5-2-7-9-1-8 _____ 6	
3-8-1-6-2 _____ 5	1-4-9-3-2-7 _____ 6	
TOTAL _____		
(6)		

B.-DETECCIÓN VISUAL

Se coloca la hoja de detección visual frente al sujeto y se le pide que marque con una "X" todas las figuras que sean iguales al modelo (lámina A del material anexo), el cual se presentará durante 3 segundos. Suspender a los 60 segundos.

TOTAL DE ERRORES _____

TOTAL DE ACIERTOS _____

C.- 20-3

Pida que a 20 le reste 3. No proporcione ayuda y suspenda después de 5 operaciones.

17-14-11-8-5 Respuesta _____

TOTAL _____ (5)

III.- CODIFICACIÓN

A.- MEMORIA VERBAL ESPONTÁNEA

Enuncie la serie de palabras y pida que la repita una vez que usted termine.

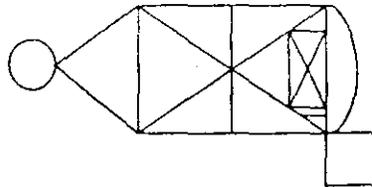
Proporcione los tres ensayos.

1. CURVA DE MEMORIA ESPONTÁNEA

	1	2	3				
gato	_____	mano	_____	codo	_____	INTRUSIONES	_____
pera	_____	vaca	_____	fresa	_____	PERSEVERACIONES	_____
mano	_____	fresa	_____	pera	_____	PRIMACÍA	_____
fresa	_____	gato	_____	vaca	_____	PRESENCIA	_____
vaca	_____	codo	_____	gato	_____		
codo	_____	pera	_____	mano	_____		
Total	_____	_____	_____			TOTAL PROMEDIO	_____ (6)
	1er. ensayo	2o. ensayo	3er. ensayo				

B.- PROCESO VISOESPACIAL (COPIA DE FIGURA SEMICOMPLEJA)

Pida que copie la lámina 1 del material anexo. Utilice la reproducción presentada abajo para registrar la secuencia de la copia.



HORA _____

TOTAL _____ (12)

IV.- LENGUAJE

A.-DENOMINACIÓN

Pida que nombre lo que observa en las láminas de la 2 a la 9 del material anexo y anote la respuesta.

	Puntaje	Respuesta		Puntaje	Respuesta
CHIVO	0	1 _____	LLAVE	0	1 _____
GUITARRA	0	1 _____	SERPIENTE	0	1 _____
TROMPETA	0	1 _____	RELOJ	0	1 _____
DEDO	0	1 _____	BICICLETA	0	1 _____
				TOTAL	_____ (8)

NOTA: SI EL PACIENTE PRESENTA PROBLEMAS DE AGUDEZA VISUAL QUE LE LIMITEN REALIZAR LA ACTIVIDAD ANTERIOR, EN SU LUGAR, PIDA QUE DENOMINE LOS SIGUIENTES ESTÍMULOS PREGUNTÁNDOLE: "¿QUÉ ES ESTO?"

LÁPIZ, RELOJ, BOTÓN, TECHO, CODO, TOBILLO, ZAPATO, LLAVE

1 2 3 4 5 6 7 8

TOTAL _____ (8)

B.-REPETICIÓN

Pida que repita las siguientes palabras y oraciones.

	Respuesta	Puntaje
Sol	_____	0 1
Ventana	_____	0 1
El niño llora	_____	0 1
El hombre camina lentamente por la calle	_____	0 1
		TOTAL _____ (4)

C.-COMPRESIÓN

Presente la lámina 10 y evalúe la comprensión de las siguientes instrucciones, considerando que para que este reactivo tenga validez, debe asegurarse que el sujeto comprenda los términos de cuadrado y círculo, de no ser así, intente con otras palabras como por ejemplo "bolita" y "cuadro".

	Puntaje
Señale el cuadrado pequeño	0 1
Señale un círculo y un cuadrado	0 1
Señale un círculo pequeño y un cuadrado grande	0 1
Toque el círculo pequeño, si hay un cuadrado grande	0 1
Toque el cuadrado grande, en lugar del círculo pequeño	0 1
Además de tocar los círculos, toque el cuadrado pequeño	0 1
TOTAL _____(6)	

D.-FLUIDEZ VERBAL

Pida que nombre en un minuto todos los animales que conozca. Posteriormente, empleando el mismo tiempo, solicite que mencione todas las palabras que recuerde que inicien con la letra "F" sin que sean nombres propios o palabras derivadas (v. gr. familia, familiar).

Nombres de animales		Palabras que inician con "F"	
1.- _____	15.- _____	1.- _____	15.- _____
2.- _____	16.- _____	2.- _____	16.- _____
3.- _____	17.- _____	3.- _____	17.- _____
4.- _____	18.- _____	4.- _____	18.- _____
5.- _____	19.- _____	5.- _____	19.- _____
6.- _____	20.- _____	6.- _____	20.- _____
7.- _____	21.- _____	7.- _____	21.- _____
8.- _____	22.- _____	8.- _____	22.- _____
9.- _____	23.- _____	9.- _____	23.- _____
10.- _____	24.- _____	10.- _____	24.- _____
11.- _____	25.- _____	11.- _____	25.- _____
12.- _____	26.- _____	12.- _____	26.- _____
13.- _____	27.- _____	13.- _____	27.- _____
14.- _____	28.- _____	14.- _____	28.- _____

TOTAL SEMÁNTICO _____
 INTRUSIONES _____
 PERSEVERACIONES _____

TOTAL FONOLÓGICO _____
 INTRUSIONES _____
 PERSEVERACIONES _____

V.- LECTURA

Pida que lea en voz alta la lectura de la lámina 11 del material anexo. Mencione que se le harán preguntas sobre su contenido.

NOTA: NO SE APLIQUE A LOS INDIVIDUOS CON ESCOLARIDAD DE 1-4 AÑOS.

	Respuesta	Puntaje	
¿Porqué se ahogó el gusano?	_____	0	1
¿Qué pasó con el otro gusano?	_____	0	1
¿Cómo se salvó el gusano?	_____	0	1
		TOTAL _____(3)	

VI.- ESCRITURA

NOTA: NO SE APLIQUE A LOS INDIVIDUOS CON ESCOLARIDAD DE 1-4 AÑOS.

	Puntaje
DICTAR: El perro camina por la calle	0 1
COPIAR: Las naranjas crecen en los árboles (presentar lámina 12)	0 1
TOTAL _____(2)	

VII.- FUNCIONES EJECUTIVAS

A.- CONCEPTUAL

1.- SEMEJANZAS

Pregunte en qué se parecen los siguientes estímulos. Proporcione ej. "silla-mesa son muebles".

	Respuesta	Puntaje		
naranja-pera	_____	0	1	2
perro-caballo	_____	0	1	2
ojo-nariz	_____	0	1	2
		TOTAL _____(6)		

2.-CÁLCULO

Pida que resuelva mentalmente las siguientes operaciones. Limite de tiempo para resolver cada problema: 60 segundos. Se puede leer nuevamente el problema dentro del límite de tiempo.

	Respuesta
¿Cuánto es $13 + 15$? (28)	_____
Juan tenía 12 pesos, recibió 9 y gastó 14 ¿Cuánto le quedó?(7)	_____
¿Cuántas naranjas hay en dos docenas y media?(30)	_____
TOTAL _____(3)	

3.- SECUENCIA 1-1

Presentar la lámina 13 del material anexo y pedir que continúe con la secuencia.

NOTA: NO SE APLIQUE A LOS INDIVIDUOS CON ESCOLARIDAD DE 1-4 AÑOS.

TOTAL _____(1)

B.-FUNCIONES MOTORAS

(Para su aplicación, consultar el manual.)

1.- CAMBIO DE POSICIÓN DE LA MANO

0= No lo hizo

1= Lo hizo entre el segundo y tercer ensayo

2= Lo hizo correctamente al primer ensayo

Ejecución	derecha	0	1	2
	izquierda	0	1	2

TOTAL _____(4)

2.- MOVIMIENTOS ALTERNOS DE LAS DOS MANOS

0= No lo hizo

1= Lo hizo desautomatizado

2= Lo hizo correctamente

TOTAL _____(2)

3.- REACCIONES CUESTAS

0= No lo hizo

1= Lo hizo con errores

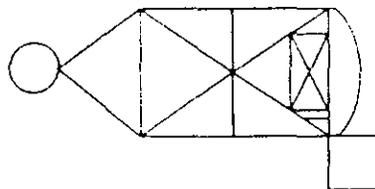
2= Lo hizo correctamente

TOTAL _____(2)

VIII.-FUNCIONES DE EVOCACIÓN

A.-MEMORIA VISUOESPACIAL

Pida que reproduzca la figura de la lámina 1 y registre la secuencia observada.



HORA _____

TOTAL _____(12)

B.- MEMORIA VERBAL

1.- MEMORIA VERBAL ESPONTÁNEA

Pida que recuerde y evoque las palabras que anteriormente aprendió.

gato	_____	pera	_____	INTRUSIONES	_____
mano	_____	vaca	_____	PERSEVERACIONES	_____
codo	_____	fresa	_____		

TOTAL _____(6)

2.- POR CLAVES

Pida que recuerde las palabras anteriormente memorizadas de acuerdo con las siguientes categorías:

partes del cuerpo	_____	INTRUSIONES	_____
frutas	_____	PERSEVERACIONES	_____
animales	_____		

TOTAL _____(6)

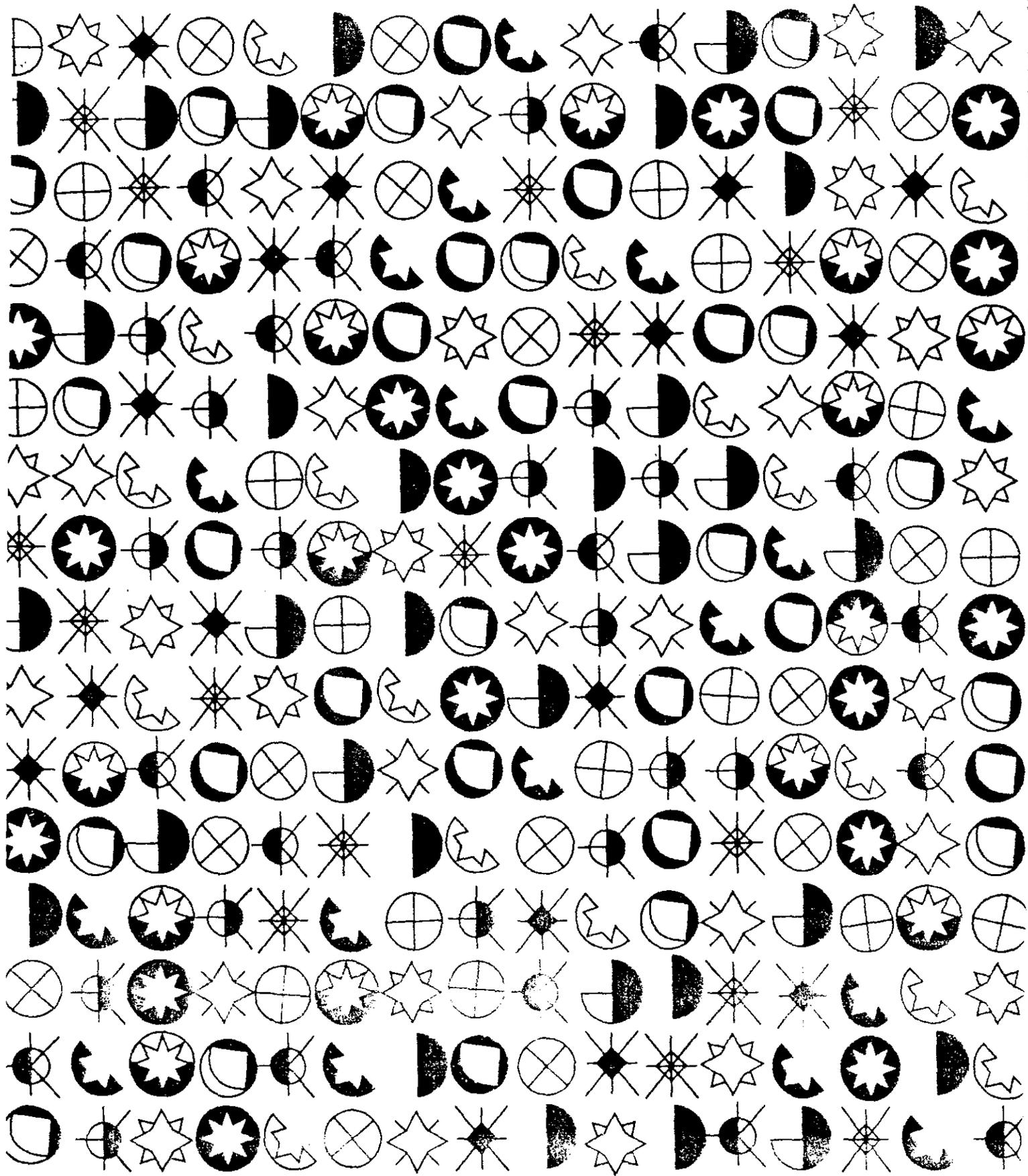
3.- RECONOCIMIENTO

Lea las siguientes palabras y pida que reconozca aquellas que pertenecen a la serie memorizada anteriormente.

boca	_____	codo*	_____	zorro	_____	vaca*	_____
gato*	_____	árbol	_____	mano*	_____	flor	_____
cama	_____	gallo	_____	fresa*	_____		
pera*	_____	lápiz	_____	ceja	_____		

INTRUSIONES _____

TOTAL _____(6)



Hacia abajo
↓

LLENE TODOS LOS DATOS QUE SE PIDEN A CONTINUACIÓN.

NOMBRE: _____ CODIGO: _____
EDAD: _____ FECHA: _____ HORA INICIAL: _____ FINAL: _____
ESCOLARIDAD: _____ GRUPO: _____ OCUPACION: _____

ESCALA CLINICA DE MEMORIA DE WECHSLER FORMA I

CALIFICACION	% GLOBAL: _____	C.M.: _____	C.I.: _____
1 / 6 _____ %	C.M. - C.I. = _____		
2 / 5 _____ %	Observaciones: _____		
3 / 9 _____ %	_____		
4 / 23 _____ %	_____		
5 / 17 _____ %	_____		
6 / 15 _____ %	_____		
7 / 21 _____ %	_____		
1 / 96 _____ %	_____		

INFORMACION PERSONAL E INFORMACION GENERAL.

1.- ¿Qué edad tiene? _____	0	1
2.- ¿Cuándo nació? _____	0	1
3.- ¿Cuál es el nombre del presidente de la R. M.? _____	0	1
4.- ¿Qué representan las iniciales D. F.? _____	0	1
5.- ¿Cuándo terminó la Guerra de Independencia en México? _____	0	1
6.- ¿Cuál es la capital de la R. M.? _____	0	1
	TOTAL: _____	

ORIENTACION INMEDIATA:

1.- ¿En qué año estamos? _____	0	1
2.- ¿En qué mes estamos? _____	0	1
3.- ¿Qué día del mes es hoy? _____	0	1
4.- ¿Cómo se llama el lugar donde estamos ahora? _____	0	1
5.- ¿En qué parte (ciudad) está este lugar? _____	0	1
	TOTAL: _____	

CONTROL MENTAL: (Marque con una cruz los errores y con un círculo las omisiones).

	TIEMPO	ERRORES	PUNTAJE
1.- Contar para atrás del número 20 al 1 de uno en uno. (30") 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1	_____	_____	0 1 2 3
2.- Recitar el alfabeto: (30") A B C C H D E F G H I J K L M N Ñ O P Q R S T U V W X Y Z	_____	_____	0 1 2 3
3.- Contar de 3 en 3, partiendo del número 1 y hasta el 40. (40") 1 4 7 10 13 16 19 22 25 28 31 34 37 40	_____	_____	0 1 2 3
			TOTAL: _____

MEMORIA DE TEXTOS:

Texto A.

Juanita Linares, / habitante de Guadalajara, / de la 8ª. delegación, / trabajaba / como afanadora, / de un edificio comercial, / ha contado / en la delegación de policía, / de la presidencia municipal, / que fue atacada / en la Plaza de la República, / la noche anterior, / que le habían robado / 500 pesos, / ella tenía cuatro / hijos pequeños, / que no habían comido, / desde hacía dos días / y debía pagar la renta. / El comisario / emocionado por la historia de esta mujer / organiza una colecta / para ella. /

TOTAL DE IDEAS RETENIDAS: _____

TEXTO B

El barco / francés / "Paris", / explotó sobre una mina / cerca de Londres, / el lunes / en la noche, / a pesar de una terrible / tormenta de nieve / y de la obscuridad, / los 60 pasajeros, / incluyendo 18 / mujeres. / fueron recogidos / en los botes, / que eran sacudidos / como pedazos de corcho / sobre el mar enfurecido, / ellos fueros conducidos al puerto / al día siguiente / por un trasatlántico / inglés. /

TOTAL DE IDEAS RETENIDAS: _____

Puntaje promedio = $\frac{A + B}{2}$ A = _____ + B = _____ = _____ / 2 = _____

MEMORIA DE CIFRAS

ORDEN DIRECTO	PUNTAJE	ORDEN INVERSO	PUNTAJE
5-8-2	3	2-4	2
6-4-9	3	5-8	2
6-4-3-9	4	6-2-9	3
7-2-8-6	4	4-1-5	3
4-2-7-3-1	5	3-2-7-9	4
7-5-8-3-6	5	4-9-6-8	4
6-1-9-4-7-3	6	1-5-2-8-6	5
3-9-2-4-8-7	6	6-1-8-4-3	5
5-9-1-7-4-2-8	7	5-3-9-4-1-8	6
4-1-7-9-3-8-6	7	7-2-4-8-5-6	6
5-8-1-9-2-6-4-7	8	8-1-2-9-3-6-5	7
3-8-2-9-5-1-7-4	8	4-7-3-9-1-2-8	7
2-7-3-9-4-2-5-6-8	9	9-4-3-7-6-2-5-8	8
7-1-3-9-4-2-5-6-8	9	7-2-8-1-9-6-5-3	8

PUNTAJE O.D.: _____ + PUNTAJE O.I.: _____ = TOTAL: _____

MEMORIA VISUAL

DIBUJO A:		DIBUJO B:	
Dos líneas cruzadas y 4 banderas	1	Cuadro grande	1
Banderas en posición correcta	1	4 cuadros interiores	1
Proporciones respetadas	1	Puntos en los cuadros interiores	1
		División de los cuadros con líneas rectas	1
		Proporción general respetada	1
DIBUJO C1:		DIBUJO C2:	
Rectángulo central proporcional	1	Rectángulo grande e interior	1
Presencia de bucles correctos	1	Angulos unidos	1
Proporciones respetadas	1	Desplazamiento correcto	1

Dibujo A: _____ + Dibujo B: _____ + Dibujo C1: _____ + Dibujo C2: _____

PUNTAJE TOTAL: _____

APRENDIZAJE ASOCIATIVO

PRIMERA PRESENTACION

metal-fierro
bebé-gritos
accidente-oscuridad
norte-sur
escuela-tienda
rosa-flor
alto-bajo
obedecer-avanzar
fruta-manzana
col-pluma

SEGUNDA PRESENTACION

rosa-flor
obedecer-avanzar
norte-sur
col-pluma
alto-bajo
fruta-manzana
escuela-tienda
metal-fierro
accidente-oscuridad
bebé-gritos

TERCERA PRESENTACION

bebé-gritos
obedecer-avanzar
norte-sur
escuela-tienda
rosa-flor
col-pluma
alto-bajo
fruta-manzana
accidente-oscuridad
metal-fierro

PRIMER RECUERDO

	F	D
norte _____	0	1
fruta _____	0	1
obedecer _____		0 1
rosa _____	0	1
bebé _____	0	1
alto _____	0	1
col _____		0 1
metal _____	0	1
escuela _____		0 1
accidente _____		0 1

F _____ D _____

SEGUNDO RECUERDO

	F	D
col _____	0	1
bebé _____	0	1
metal _____	0	1
escuela _____		0 1
alto _____	0	1
rosa _____	0	1
obedecer _____		0 1
fruta _____	0	1
accidente _____		0 1
norte _____	0	1

F _____ D _____

TERCER RECUERDO

	F	D
obedecer _____		0 1
fruta _____	0	1
bebé _____	0	1
metal _____	0	1
accidente _____		0 1
escuela _____		0 1
rosa _____	0	1
norte _____	0	1
col _____		0 1
alto _____	0	1

F _____ D _____

Suma de fáciles = _____ / 2 + difíciles _____ = **PUNTAJE TOTAL:** _____

Después de 20 minutos pida que recuerde y evoque las palabras que anteriormente aprendió.

norte _____ fruta _____ obedecer _____ rosa _____
metal _____ escuela _____ accidente _____ col _____
bebé _____ alto _____

INTRUSIONES _____

PERSEVERAC. _____

TOTAL _____ (10)

RECONOCIMIENTO: Lea las palabras y pida que reconozca aquellas que pertenecen a la serie memorizada

norte _____ boca _____ obedecer _____ rosa _____ manzana _____ cama _____
metal _____ lápiz _____ accidente _____ flor _____ col _____ niño _____
árbol _____ bebé _____ alto _____ fruta _____ escuela _____ comprar _____

INTRUSIONES _____

PERSEVERAC. _____

TOTAL _____ (10)