

Trastornos neurocognitivos en pacientes VIH positivos. Datos preliminares de una cohorte prospectiva uruguaya

Graciela Pérez Sartori*, Carolina Iglesias Domínguez†, Viviana Gabriela Feuerstein Rodríguez‡, Sergio Dansilio§, Julio César Medina Presentado¶

Resumen

Introducción: la incidencia de formas leves y moderadas de trastornos neurocognitivos (TNC) en pacientes con VIH (virus de inmunodeficiencia humana) permanece en ascenso a pesar del uso de terapia antirretroviral (TARV). En la región existen escasos trabajos que estudiaron los TNC en VIH.

Objetivos: describir características de pacientes con TNC, identificar posibles etiologías y si se realiza su búsqueda.

Material y método: estudio transversal de recolección prospectiva. Se reclutaron en forma consecutiva pacientes de 18 a 60 años VIH positivos sin patología estructural del sistema nervioso central. Se aplicaron exámenes de laboratorio, preguntas para tamizaje de TNC, escala instrumental de actividades de la vida diaria (EIAVD) e internacional de demencia por VIH (EIDV), Adenbrooke's Cognitive Examination Revisado (ACE-R). ACE-R fue elegida como prueba de referencia de desempeño neurocognitivo. Se utilizó inventario de Beck para pesquisa de trastorno depresivo. Análisis estadístico con sistema SPSS.

Resultados y discusión: se reclutaron 20 pacientes, se diagnosticó TNC en 9/20 (45%). Los médicos tratantes plantearon TNC en 2/9 pacientes. El análisis multivariado encontró asociación entre desempleo ($p=0,012$) y menor escolarización ($p=0,035$) en pacientes con TNC. Etiología de TNC en 9/9 fue multifactorial. Refirieron TNC en el tamizaje 8/9 pacientes. EIDV fue adecuada para detección de TNC severo, pero no para leve. EIAVD tampoco logró detectar algunos casos de TNC.

Conclusiones: casi la mitad de pacientes presentaron TNC de causa multifactorial con asociación a desempleo y menor escolarización. Los médicos tratantes no plantearon este diagnóstico, lo que marca la importancia de la evaluación neuropsicológica sistemática en pacientes VIH.

Palabras clave: VIH - trastornos neurocognitivos asociados

Trastornos neurocognitivos

Complejo SIDA demencia

VIH

Key words: HIV-associated neurocognitive disorders

Neurocognitive disorders

AIDS dementia complex

HIV

* Profesora Adjunta Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

† Especialista en Enfermedades Infecciosas.

‡ Profesora Adjunta de Neuropsicología. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

§ Profesor Agregado de Neuropsicología, Director del Departamento de Neuropsicología. Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Universidad de la República.

¶ Profesor Titular de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Facultad de Medicina.

Correspondencia: Dra. Graciela Pérez Sartori. Avenida Italia sin número, piso 16, ala oeste. Correo electrónico: gpsartori1@gmail.com

Recibido: 5/12/18

Aprobado: 20/5/19

Introducción

En la primera década tras el descubrimiento del VIH (1986), eran frecuentes las complicaciones graves a nivel del sistema nervioso central (SNC) provocadas por este virus, denominadas en conjunto encefalopatía o demencia asociada al VIH⁽¹⁻³⁾. Luego de la introducción del tratamiento antirretroviral combinado (TARV), todas estas severas complicaciones se redujeron significativamente, aunque la incidencia y prevalencia de formas leves y moderadas permaneció estable o quizá en ascenso, en cifras entre 20% a 50%⁽⁴⁻⁹⁾.

Un grupo de expertos internacionales en esta área actualizó en el 2007 la nomenclatura de las alteraciones cognitivas (criterios de Frascati⁽¹⁰⁾), siendo englobadas en el término desórdenes neurocognitivos asociados a VIH (HAND, por el término en inglés HIV Associated neurocognitive disorder). El HAND incluye la demencia (HIV Associated dementia [HAD]) y el trastorno cognitivo menor, subclasificado en dos trastornos: trastorno neurocognitivo leve (Mild neurocognitive disorder [MND]) y alteración neurocognitiva asintomática (Asymptomatic neurocognitive impairment [ANI])^(2,3,11). Los trastornos ANI y MND se caracterizan por cambios sutiles en la memoria del trabajo, velocidad del procesamiento de la información, dificultad en la fluencia verbal y mayor lentitud en el aprendizaje. La HAD se caracteriza por ser una demencia clásicamente subcortical, implicando pérdida severa de memoria, alteración motriz más evidente y funcionamiento ejecutivo alterado^(2,3,11).

Se han descrito diferentes factores de riesgo para el desarrollo de HAND: dependientes del paciente, propios del virus y relacionados con las consecuencias de la infección por VIH⁽²⁾. Los factores de riesgo dependientes del paciente incluyen: predisposición genética, envejecimiento, uso de drogas psicoactivas, infección por virus de hepatitis C (VHC), alteraciones metabólicas, enfermedades vasculares, historia familiar de demencia e historia de traumatismo encefalocraneano (TEC)^(2,4,12,13). Asimismo, la depresión y ansiedad afectan el funcionamiento global de los pacientes y la adherencia al TARV^(12,14). Los factores de riesgo relacionados con la infección por VIH son el nadir de CD4, la enfermedad sida, translocación microbiana, activación inmune y efecto del TARV^(2,14,15).

El diagnóstico diferencial de los TNC asociados a infección por VIH no es sencillo, ya que estos pacientes presentan patologías asociadas, que de por sí pueden causar deterioro neurocognitivo, y es difícil determinar cuánto contribuye cada una al TNC. Debe investigarse el curso del TNC, la velocidad de aparición de los síntomas, historia de comorbilidades presentes o pasadas, antecedentes familiares, especialmente de enfermedad de Alzheimer, nivel educativo alcanzado y antecedentes de

consumo de tóxicos, drogas o fármacos, descartar la presencia de trastornos psiquiátricos, metabólicos, enfermedad vascular cerebral e infecciones oportunistas del SNC.

Para descartar diagnósticos diferenciales los pacientes deben estudiarse con determinación de concentraciones plasmáticas de vitamina B12, tiamina, ácido fólico, TSH, calcio sérico, glucosa, hemograma completo y pruebas de función hepática, serología de sífilis y estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) que incluya recuento de células, proteínas, glucosa y serología de sífilis. Las exploraciones complementarias básicas consistirían en tomografía de cráneo (TC) o resonancia del SNC.

Una de las probables causas de la persistencia de los trastornos neurocognitivos en los pacientes que reciben TARV es la pobre penetración a nivel del SNC que exhiben algunos de los fármacos antirretrovirales^(1,14-16).

Se desconoce la evolución que tendrán los pacientes con TNC leves (ANI y MND). Los TNC se han asociado a un mayor riesgo de mortalidad, peor adherencia al tratamiento, mayores tasas de fracaso virológico, mayores dificultades en el desarrollo de actividades de la vida diaria, pérdida de empleo, peor calidad de vida y progresión a demencia^(2,3), por lo que es fundamental su detección y abordaje multidisciplinario.

En el ámbito nacional se desconoce la prevalencia de los TNC y el actuar de los médicos especialistas en cuanto a su diagnóstico.

Objetivos

Describir las características de los pacientes con TNC, identificar posibles etiologías y si se está realizando su búsqueda.

Material y método

Se realizó un estudio transversal de recolección prospectiva en las policlínicas de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas localizadas en el Servicio de Enfermedades Infecciosas (SEIC) de Montevideo, Uruguay. Se incluyeron pacientes con serología VIH positiva, asistidos en el período abril-noviembre de 2016, de entre 18 y 60 años de edad. Se excluyeron pacientes mayores de 60 años, pacientes con patología estructural del SNC (pacientes con antecedentes de injuria cerebral traumática, hidrocefalia normotensiva), mujeres embarazadas, pacientes con clínica de enfermedad oportunista (EO) actual del SNC.

Los médicos tratantes ofrecieron participar del trabajo de investigación a sus pacientes en forma consecutiva, independientemente de si sospechaban esta patología.

Se realizó a todos los pacientes:

- Estudios de laboratorio: carga viral de VIH y estudio de poblaciones linfocitarias en sangre en caso de no contar con estos en los últimos cuatro meses, función renal, glicemia, hemograma, ionograma, funcional y enzimograma hepático, crisis, serologías para VHC, VHB, VDRL y TPHA, dosificación de vitamina B12, TSH y T4 en sangre.
- Cuestionario de recolección de datos que incluye edad, nivel educativo, ocupación, comorbilidades.
- Pruebas de tamizaje de deterioro neurocognitivo:
 1. Preguntas para tamizaje de deterioro cognitivo (anexo 1).
 2. Escala instrumental de actividades de la vida diaria (EIAVD) adaptada de Lopes dos Santos y Virtuoso Junior, 2008). Es recomendada por la Guía de investigación, tratamiento y prevención de las comorbilidades asociadas al VIH⁽¹⁹⁾ y fue aplicada en estudios internacionales (por ejemplo, Blackstone y colaboradores^[3,17] y Zhang y colaboradores^[18]).
 3. Escala internacional de demencia por VIH (EIDV) adaptado de Sacktor y colaboradores, 2005⁽¹⁹⁾ y Smith y colaboradores, 2012⁽²⁰⁾. Es fácil de aplicar, no requiere entrenamiento neuropsicométrico y se adapta a diferentes culturas. Aquellos pacientes con un puntaje total en esta escala menor o igual a 10 se consideraron positivos para tamizaje de TNC. Es recomendada por la Guía de investigación, tratamiento y prevención de las comorbilidades asociadas al VIH⁽²¹⁾ y fue aplicada en estudios internacionales (por ejemplo, Cross y colaboradores^[22], Zhang y colaboradores^[18] y Reuben y colaboradores^[23]).
 4. Batería de cribado neuropsicológico, Adenbrooke's Cognitive Examination Revisado (ACE R) fue elegido como prueba de referencia para screening de deterioro neurocognitivo⁽²⁴⁻²⁶⁾; los puntos de corte de esta escala fueron de 86 y 68 en pacientes escolarizados y no escolarizados respectivamente. Los pacientes con resultados menores a estos puntos de corte fueron considerados con tamizaje positivo para deterioro neurocognitivo. Esta prueba incluye la prueba de Minimal score.
- Se realizó la pesquisa de trastorno depresivo mediante la aplicación del inventario de Beck.

Todas estas pruebas fueron aplicadas en una misma entrevista por el investigador y luego fueron analizadas por los investigadores especialistas en neuropsicología.

Para clasificar a las comorbilidades en incidentales, contribuyentes o confundentes se utilizaron los criterios de Antinori y colaboradores^(2,6,10).

A los pacientes con tamizaje positivo para TNC se les recomendó la evaluación con:

1. TC: en vistas a descartar lesiones sugerentes de enfermedad oportunista del SNC.
2. Punción lumbar y estudio de LCR: se realizó este estudio para descartar infecciones del SNC.

Aspectos éticos

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación de Facultad de Medicina de la Universidad de la República. Todos los pacientes accedieron a participar en el estudio mediante consentimiento informado verbal y escrito. Para la realización de estudios de imagen y punción lumbar también se les solicitó consentimiento escrito.

Conflicto de intereses

No se declaran conflicto de intereses por parte de los investigadores de este estudio.

Análisis estadístico

En primer lugar se realiza un análisis descriptivo univariado, las variables cuantitativas se resumen a través de la mediana, rango intercuartílico (IIQ: 25-75) y rango de máximos y mínimos. Las variables cualitativas se presentan en frecuencias absolutas y porcentajes.

Se empleó el test de Fisher en tablas de contingencia para buscar asociación estadística entre variables.

Resultados

Se reclutó un total de 20 pacientes. La mediana de edad de estos pacientes fue de 39,5 años (mínimo de 22 y máximo de 59 años, percentil 25 = 35,50, percentil 75 = 45,75), el 50% era de sexo masculino, 18/20 recibían TARV, con una mediana de nadir de CD4 de 96/mm³ (mínimo de 5/mm³ y máximo de 748/mm³, percentil 25 = 31, percentil 75 = 306,25). Las características de la población se muestran en las tablas 1 y 2.

En 9/20 pacientes (45%) fue positivo el screening de deterioro neurocognitivo por el cuestionario ACE revisado, considerado prueba de referencia. Si se analizan las pruebas diagnósticas aplicadas, las preguntas de tamizaje detectaron 8/9 pacientes con TNC, la prueba de Minimal score 6/9, EIDV 5/9 y EIAVD 3/9 casos (tabla 3).

Entre los pacientes con TNC, el cuestionario ACE revisado tuvo un puntaje medio de 68,7, mediana de 67 (mínimo de 48 y máximo de 85), siendo el punto de corte para detección de TNC de 86 en pacientes escolarizados.

En solo dos de los nueve pacientes el médico tratante planteó la posibilidad de existencia de TNC según su criterio clínico, aunque no aplicó ninguna prueba de

Tabla 1. Características generales de la población.

Mediana de edad (mínimo-máximo)	39,5 (22-59)
Pacientes de sexo masculino, n (%)	10 (50)
Escolaridad menor o igual a ciclo básico*, n (%)	10 (50)
Desocupación, n (%)	9 (45)
Reciben TARV, n (%)	18 (90)
Mediana de CD4/mm ³ (mínimo-máximo)	405,5 (40-1.343)
Carga viral <20 copias, n (%)	13 (65)
Mediana de nadir CD4/mm ³ (mínimo-máximo)	96 (5-748)
N con nadir de CD4 menor a 200/mm ³ , n (%)	15 (75)
EO previas, n (%)	14 (70)
Comorbilidades, n (%) FRCV, hipotiroidismo, patología psiquiátrica, infección por VHC o VHB	13 (65)
Depresión según inventario de Beck, n (%)	6 (30)
Depresión intermitente, n (%)	3 (15)
Depresión moderada, n (%)	2 (10)
Depresión grave, n (%)	1 (5)

*Ciclo básico: 9 años de educación.
TARV: tratamiento antirretroviral; EO: enfermedades oportunistas; FRCV: factores de riesgo cardiovasculares; VHC: virus de hepatitis C; VHB: virus de hepatitis B.

screening, ni derivó al paciente para evaluación por especialistas en neuropsicología.

En el análisis multivariado se encontró asociación significativa entre desempleo ($p = 0,012$) y menor escolarización ($p = 0,035$) con tamizaje positivo para TNC. El tamizaje positivo para TNC fue más frecuente en los pacientes que no completaron el ciclo básico de educación (nueve años). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al nadir de CD4, valor de CD4 en los últimos cuatro meses, administración de TARV y adherencia al mismo, multiexperimentación e indetectabilidad de carga viral de VIH al comparar los pacientes con y sin TNC. En la tabla 4 se comparan las características de los pacientes con tamizaje positivo para TNC con los pacientes con tamizaje negativo.

Los pacientes con screening positivo para TNC no presentaban clínica sugestiva de EO actual, 5/9 pacientes accedieron a estudiarse con TC de los cuales ninguno presentó alteraciones en este estudio, 3/9 pacientes accedieron a la realización de punción lumbar y se descartó en ellos una infección actual del SNC.

En cuanto a las etiologías de deterioro neurocognitivo en todos los casos fue multifactorial (tabla 5).

Tabla 2. Número de pacientes con consumo de drogas psicoactivas previo o actual (porcentaje).

Drogas psicoactivas	Consumo previo	Consumo actual
Cannabis, n (%)	9 (45)	4 (20)
Cocaína, n(%)	8 (40)	0
PBC, n (%)	3 (15)	1 (5)
Alcohol, n (%)	8 (40)	2 (10)
Tabaquismo, n (%)	4 (20)	11 (55)
Otras drogas, n (%)	Anfetaminas 1 (5) LSD 3 (15)	0

PBC: pasta base de cocaína; LSD: dietilamida de ácido lisérgico.

Tabla 3. Número de pacientes con TNC según diferentes pruebas diagnósticas.

Prueba diagnóstica	Número de pacientes con TNC
ACE-R	9
Preguntas para tamizaje inicial de HAND	8
Minimental score	6
Escala internacional de demencia VIH	5
Escala instrumental de actividades de la vida diaria	3

ACE-R: cuestionario Adenbrooke's Cognitive Examination Revisado; TNC: trastorno neurocognitivo; HAND: HIV-associated neurocognitive disorder.

El consumo de sustancias psicoactivas, hipotiroidismo, antecedente de EO previa del SNC, infección por VHC, presencia de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) y la depresión fueron clasificados como procesos contribuyentes, ya que generan TNC adicional según los criterios de Antinori.

Cinco de los nueve pacientes con TNC presentaron algún grado de depresión según resultado del inventario de Beck.

Discusión

Los pacientes estudiados con y sin TNC son adultos jóvenes, de aceptable escolaridad, la mayoría reciben TARV (18/20 pacientes, 90%) y presentan carga viral indetectable y buena inmunidad; pero 15/20 pacientes (75%) presentaron un nadir de CD4 menor a 200/mm³ y antecedentes de EO previas 14/20 pacientes (70%), y consumo de drogas psicoactivas actual o previo en 9/20

Tabla 4. Comparación de variables entre pacientes con TNC y sin TNC, y búsqueda de asociación estadística entre la presencia de estas variables y TNC.

	Pacientes sin TNC (n=11)	Pacientes con TNC (n=9)	Valor de p
Mediana de edad	40	37	-
Nadir CD4 <200/mm ³ n, (%)	9/11 (82)	6/9 (67)	0,396
CD4 actual <200/mm ³ n, (%)	3/11 (27)	2/9 (22)	0,604
No reciben TARV n, (%)	0/11(0)	2/9 (22)	0,189
Multiexperimentado n, (%)	4/11 (36)	3/9 (33)	0,630
CV indetectable n, (%)	4/11 (36)	4/9 (44)	0,535
Escolaridad menor o igual a ciclo básico* n, (%)	3/11 (27)	7/9 (77)	0,035
No adherentes a TARV n, (%)	1/11 (9)	2/9 (22)	0,421
Desocupación n, (%)	2/11 (18)	7/9 (77)	0,012

* Ciclo básico: 9 años de educación.

TNC: trastorno neurocognitivo; TARV: tratamiento antirretroviral; CV: carga viral de VIH.

Tabla 5. Presencia de comorbilidades en pacientes con TNC (N=9 pacientes).

Comorbilidad	Número de pacientes
Consumo actual o previo de drogas psicoactivas	5
FRCV	3
EO previa del SNC	2
Alteración del estado de ánimo según inventario de Beck	5
Hipotiroidismo sin tratamiento	1
Infección por VHC	1
Infección por VHB	0

TNC: trastorno neurocognitivo; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; EO: enfermedad oportunista; SNC: sistema nervioso central; VHC: virus de hepatitis C; VHB: virus de hepatitis B.

pacientes (45%). Además, 13 de 20 pacientes (65%) tenían comorbilidades. Es decir que aunque en el momento recibían TARV y presentaban buena inmunidad, la mayoría presentaba factores de riesgo para TNC.

Si bien la muestra es pequeña, se debe destacar que cerca de la mitad de los pacientes (9/20 pacientes) presentaron TNC. De acuerdo a trabajos internacionales, la prevalencia de HAND es de alrededor de 20% a 50%⁽⁴⁻⁹⁾.

Se encontró que 9/20 pacientes del total de la muestra (45%) estaban desempleados en el momento del estudio. En el análisis multivariado se encontró una tendencia al desempleo en los pacientes con screening positivo para TNC (7/9 pacientes tenían TNC y estaban desempleados, $p = 0,012$), al igual que se ha encontrado en los estudios internacionales (Blackstone K y colaboradores^[17], Cross S y colaboradores^[22], Cattie y colaboradores^[27]). En el estudio de Cross se encontró asociación entre el desempleo y HAND sintomático (MDN y HAD). Woods y colaboradores evaluaron mediante pruebas neuropsicológicas a pacientes VIH positivos –59 de ellos desempleados y 49 empleados– y demostró peor performance en cuanto a memoria prospectiva en los pacientes desempleados⁽²⁸⁾.

Encontramos, asimismo, una menor escolarización (7/9 pacientes presentaban TNC y baja escolaridad, $p = 0,035$) en los pacientes con screening positivo para TNC, como en los trabajos internacionales publicados (por ejemplo, Cross S y colaboradores^[22], Wang Z y colaboradores^[29] y Lake J y colaboradores^[30]).

La asociación entre TNC y desempleo puede reflejar la alteración funcional para el desempeño de tareas debido al TNC, pero también puede ser debida a diferencias en el nivel educativo⁽²²⁾. El nivel educativo quizá represente una aproximación de la reserva cognitiva y la resiliencia mental al daño neuropatológico⁽²²⁾. Morgan y colaboradores evaluaron las reservas cognitivas en pacientes VIH positivos, entendiéndose como reservas cognitivas el promedio de tres puntuaciones: 1) años de edu-

cación; 2) el coeficiente intelectual verbal estimado medido por el Wechsler Test of Adult Reading, y 3) puntaje de Hollingshead para el nivel de ocupación más alto. Concluyeron que los pacientes VIH positivos con HAND sintomático (por ejemplo, MND y HAD) tienen reducidas sus reservas cognitivas en comparación con los pacientes con ANI o aquellos sin alteraciones cognitivas⁽³¹⁾.

En esta casuística la etiología en todos los casos de TNC fue multifactorial debido a que los pacientes presentaban comorbilidades que actuaban como contribuyentes en el TNC, según los criterios de Antinori. Antinori y colaboradores⁽¹⁰⁾ clasificaron a las comorbilidades, según su contribución al TNC, en incidentales, contribuyentes o confusoras. Los trastornos psiquiátricos, EO del SNC, consumo de sustancias psicoactivas, etcétera, pueden ser factores de confusión en el diagnóstico de HAND o factores contribuyentes, es decir que el TNC es causado por el VIH y además por esas comorbilidades⁽¹⁰⁾. Su clasificación depende del tipo de comorbilidad, severidad, impacto neurocognitivo y en el funcionamiento diario y la relación temporal con el curso de la enfermedad por VIH y el desarrollo de TNC⁽⁶⁾.

En este trabajo, los autores emplearon el test ACE revisado como prueba de referencia para screening o tamizaje de deterioro neurocognitivo. Esta prueba no ha sido aplicada en estudios de HAND a nivel internacional; sin embargo, fue elegida por el equipo de investigadores debido a su sensibilidad y especificidad para deterioro cognitivo con componente fronto-subcortical abarcando diversos dominios cognitivos⁽²⁴⁻²⁶⁾. Esta prueba incluye, además, el Minimental Folstein⁽³²⁾.

Por otra parte, permite ser implementado en policlínicas no especializadas en neuropsicología, requiriendo solo un mínimo entrenamiento del técnico que la aplicará.

En cuanto a las pruebas utilizadas para el tamizaje de TNC en este trabajo, la EIDV demostró ser adecuada para la detección de pacientes con TNC severo (ACE revisado <70 puntos), pero no para el tamizaje de deterioro más leve, siendo concordante con lo señalado en estudios internacionales. En Brasil, Almeida validó esta escala en 98 pacientes y encontró una sensibilidad de 55% y especificidad de 80%⁽³⁵⁾. Cross planteó que es sensible para el screening de formas sintomáticas de HAND (MND y HAD), pero no para detectar formas asintomáticas (ANI), encontrando una sensibilidad de 62%-70% y especificidad de 71%⁽²⁴⁾.

La EIAVD tampoco logró detectar algunos casos de deterioro neurocognitivo en comparación con el test ACE revisado.

Si bien lo ideal sería aplicar el test ACE revisado para el tamizaje de pacientes con TNC, la realización de es-

ta prueba implica un mínimo de lo menos una hora y requiere entrenamiento del médico para su aplicación.

Se observó que 8/9 de los pacientes con TNC respondieron afirmativamente a alguna de las preguntas de tamizaje de TNC, por lo cual se plantea que estas preguntas puedan ser relevantes para el screening de pacientes con TNC, ya que es fácil de aplicar e implica escaso tiempo para su realización. Este resultado no coincide con lo encontrado por el estudio de Nam Su Ku y colaboradores, en el que las preguntas de screening no tuvieron correlación significativa con el diagnóstico de HAND por métodos estandarizados⁽³⁶⁾.

Los médicos habitualmente no realizan la búsqueda de TNC, ni plantean este problema como causa de pobre adherencia a TARV. The Mind Exchange Working Group propone que todos los pacientes con VIH deben ser evaluados para desórdenes neurocognitivos asociados a VIH. Recomienda el screening temprano y luego cada 6-24 meses. The British HIV Association (BHIVA) también establece que los pacientes deberían ser evaluados anualmente. Las guías europeas de la European AIDS Clinical Society (EACS) recomiendan que los tests neuropsicológicos deben restringirse a los pacientes con síntomas de deterioro cognitivo funcional detectado en los cuestionarios de tamizaje⁽³⁵⁾.

Según el artículo publicado por Vance, las principales medidas para prevenir la aparición de TNC en pacientes VIH son⁽¹²⁾:

1. Iniciar TARV de forma temprana. Una de las dificultades que se observó en este estudio es que la mayoría de los pacientes enrolados fueron diagnosticados con un nadir de CD4 bajo, lo que implica que la captación fue tardía y por lo tanto el inicio de TARV no fue oportuno. Según datos del Ministerio de Salud publicados en el año 2016, en el período de 2011 a 2015 el 18% de los nuevos diagnósticos en Uruguay fueron notificados en el curso de una enfermedad marcadora de etapa sida, porcentaje que subestima este dato, ya que no se consideró el valor de recuento de CD4⁽³⁶⁾.
2. Tratamiento de las comorbilidades. Ocho de los nueve pacientes con TNC presentaron comorbilidades.
3. Tratamiento de la depresión y ansiedad. Estas patologías estaban presentes en 5/9 pacientes con TNC de esta serie.
4. Evitar el abuso de sustancias. Se encontró un frecuente consumo de drogas psicoactivas, 5/9 pacientes que presentaban TNC refirieron consumo previo o actual.

En cuanto a las debilidades de este trabajo, una de ellas fue que no se logró estudiar con TC y análisis de LCR a la totalidad de pacientes con tamizaje positivo

para TNC. En los pacientes que fueron estudiados con punción lumbar no se pudo determinar la carga viral de VIH en LCR, estudio no disponible en Uruguay. La presencia de TNC en los pacientes con carga viral de VIH indetectable en plasma podría explicarse por: 1) replicación viral aislada a nivel del SNC; 2) injuria irreversible a nivel del SNC causada por el virus VIH previo al inicio de TARV, estimada a través del nadir de CD4⁽¹⁵⁾; 3) producción de citoquinas inflamatorias y activación del sistema inmune a nivel del SNC generados por el virus VIH^(16,31,37-39), y 4) presencia de comorbilidades^(2,12,13,40).

Conclusiones

Este es el primer trabajo sobre deterioro neurocognitivo en pacientes con VIH en Uruguay. Si bien la muestra es pequeña, cerca de la mitad de los pacientes enrolados presentaron TNC de causa multifactorial, y se asoció mayoritariamente con mayor desempleo y menor escolarización. Sin embargo, los médicos tratantes no sospechaban clínicamente este diagnóstico.

Se debería pesquisar la presencia de TNC en todos los pacientes con VIH a través de preguntas de tamizaje y realizar una evaluación neuropsicológica formal a aquellos con al menos una respuesta afirmativa.

Abstract

Introduction: the incidence of mild and moderate neurocognitive disorders (NCDs) in HIV patients continues to increase in spite of antiretroviral therapy (ART). Only a few studies in the region focused on HIV associated NCDs.

Objective: to describe the characteristics of NCDs patients, identify posible etiologies and decide whether to start the search.

Method: transversal study with a prospective collection of data. HIV positive patients between 18 and 60 years old with no structural defects of the central nervous system (CNS) were consecutively recruited. Laboratory tests were applied as well as screening for CNS, the Instrumental activities of daily living (IADLs) scale, the International HIV Dementia Scale (IHDS), and the Adenbrooke's Cognitive Examination revised exam (ACE-R). The latter was chosen as the reference test for neurocognitive performance. The Beck Depression inventory (BDI) was used to identify depression. Statistical analysis was conducted with the SPSS system.

Results and discussion: 20 patients were recruited, NCD was diagnosed in 9 out of 20 patients (45%). Treating physicians spoke about NCD in 2 of the 9 patients. Multivariate analysis revealed an association between unemployment ($p=0.012$) and a lower schooling rate ($p=0.035$) in patients with NCDs. Etiology of NCD was

multifactorial in all 9 patients. 8 out of 9 patients were referred as NCDs in the screening. IHDS was appropriate to identify severe NCDs, although it failed in mild cases. Also, IADLs failed to identify a few cases of NCDs.

Conclusions: almost half of the patients presented multifactorial NCDs, associated to unemployment and a lower rate of schooling. Treating physicians did not consider this diagnosis, what reflects the importance of a systematic neuropsychological assessment in HIV patients.

Resumo

Introdução: a incidência de formas leves e moderadas de transtornos neurocognitivos (TNC) em pacientes com VIH (vírus de imunodeficiência humana) continua crescendo apesar do uso da terapia antirretroviral (TARV). Poucos trabalhos estudaram TNC em pacientes VIH positivos na região.

Objetivos: descrever as características dos pacientes com TNC, identificar possíveis etiologias e se são pesquisados no paciente.

Método: estudo transversal com coleta de dados prospectiva. Foram incluídos de forma consecutiva pacientes com idades entre 18 e 60 anos VIH positivos sem patologia estrutural do sistema nervoso central (SNC). Foram realizados exames de laboratório, um questionário para triagem dos TNC, e foram aplicadas as escalas Instrumental de Atividades da Vida Diária (EIAVD), Internacional de Demência por VIH (EIDV) e Adenbrooke's Cognitive Examination Revisado (ACE-R). Esta última foi escolhida como prova de referencia de desempenho neurocognitivo. O inventário de Beck foi utilizado para pesquisa de transtorno depressivo. A análise estatística foi realizada com o pacote SPSS.

Resultados e discussão: foram incluídos 20 pacientes sendo que os TNC foram diagnosticados em 9/20 (45%). Os médicos que atenderam esses pacientes diagnosticaram TNC em 2/9 pacientes. A análise multivariada mostrou uma associação entre desemprego ($p=0,012$) e menor escolarização ($p=0,035$) em pacientes com TNC. A etiologia dos TNC em 9/9 foi multifatorial. A triagem mostrou TNC em 8/9 pacientes. O teste EIDV foi adequado para a detecção dos TNC severos porém não para leves, e também não pode detectar alguns casos de TNC.

Conclusões: quase a metade dos pacientes apresentou TNC de causa multifatorial associados a desemprego e menor escolarização. Os médicos que atenderam os pacientes não diagnosticaram esses transtornos o que mostra a importância da avaliação neuropsicológica sistemática em pacientes VIH.

Bibliografía

1. **Airoldi M, Bandera A, Trabattoni D, Tagliabue B, Arosio B, Soria A, et al.** Neurocognitive impairment in HIV-infected naive patients with advanced disease: the role of virus and intrathecal immune activation. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:1-5.
2. **Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida, Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida.** Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32(1):37-47.
3. **Blackstone K, Moore DJ, Franklin DR, Clifford DB, Collier AC, Marra CM, et al.** Defining neurocognitive impairment in HIV: deficit scores versus clinical ratings. *Clin Neuropsychol* 2012; 26(6):894-908.
4. **Devlin KN, Gongvatana A, Clark US, Chasman JD, Westbrook ML, Tashima KT, et al.** Neurocognitive effects of HIV, hepatitis C, and substance use history. *J Int Neuropsychol Soc* 2012; 18(1):68-78.
5. **Han L, Enquan X, Jianuo L, Huangui X.** Oligodendrocyte injury and pathogenesis of HIV-1-associated neurocognitive disorders. *Brain Sci* 2016; 6(23):1-14.
6. **Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al.** HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010; 75:2087-96.
7. **Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, et al.** Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010; 24(9):1243-50.
8. **Tsegaw M, Andargie G, Alem G, Tareke M.** Screening HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) among HIV positive patients attending antiretroviral therapy in South Wollo, Ethiopia. *J Psychiatr Res* 2017; 85:37-41.
9. **Elbirt D, Mahlab-Guri K, Bezalel-Rosenberg S, Gill H, Attali M, Asher I.** HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *Isr Med Assoc J* 2015; 17:54-9.
10. **Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al.** Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69(18):1789-99.
11. **Silva MM.** Neurologic complications of HIV in the HAART era: where are we? *Braz J Infect Dis* 2012; 16(4):373-8.
12. **Vance DE.** Prevention, rehabilitation, and mitigation strategies of cognitive deficits in aging with HIV: implications for practice and research. *ISRN Nurs* 2013:1-21.
13. **Vance DE, McDougall GJ, Wilson N, Debiassi MO, Cody SL.** Cognitive consequences of aging with HIV: implications for neuroplasticity and rehabilitation. *Top Geriatr Rehabil* 2014; 30(1):35-45.
14. **Doyle K, Morgan E, Morris S, Smith D, Little S, Ludicello J, et al.** Real-world impact of neurocognitive deficits in acute and early infection. *J Neurovirol* 2013; 19(6):565-73.
15. **Kelly CM, van Oosterhout JJ, Ngwalo C, Stewart RC, Benjamin L, Robertson KR, et al.** HIV associated neurocognitive disorders (HAND) in Malawian adults and effect on adherence to combination anti-retroviral therapy: a cross sectional study. *PLoS One* 2014; 9(6):1-11.
16. **Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, et al.** HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol* 2011; 17:3-16.
17. **Blackstone K, Moore DJ, Heaton RK, Franklin DR, Woods SP, Clifford BD, et al.** Diagnosing symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders: self-report versus performance-based assessment of everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc* 2012; 18(1):79-88.
18. **Zhang Y, Qiao L, Ding W, Wei F, Zhao Q, Wang X, et al.** An initial screening for HIV-associated neurocognitive disorders of HIV-1 infected patients in China. *J Neurovirol* 2012; 18(2):120-6.
19. **Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, et al.** The Internacional HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005; 19:1367-74.
20. **Smith B, Skolasky R.** The International HIV Dementia Scale as a screening tool for all forms of HIV-associated neurocognitive disorders. En: 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 5-8 march 2012. Seattle, WA: 2012 (Abstract 505).
21. **Penalva de Oliveira AC, Vidal Bermudez JE.** Algoritmo para o diagnóstico e tratamento das alterações neurocognitivas em pacientes HIV/aids 2012. En: Carvalho de Mello e Silva AC, coord. Guia de investigação, manejo e prevenção das comorbidades associadas ao HIV. 2a. ed Sao Paulo: Instituto de Infectologia Emilio Rivas, 2013:123-34.
22. **Cross S, Önen N, Gase A, Overton ET, Ances BM.** Identifying risk factors for HIV-associated neurocognitive disorders using the international HIV dementia scale. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8(5):1114-22.
23. **Robbins RN, Remien RH, Mellins CA, Joska JA, Stein DJ.** Screening for HIV-associated dementia in South Africa: potentials and pitfalls of task-shifting. *AIDS Patient Care STDS* 2011; 25(10):587-93.
24. **Torrvalva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bonifacio A, Raimondi C, Manes F.** Validation of the spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) *Neurologia* 2011; 26(6):351-6.
25. **Sarasola D, de Luján-Calcagno M, Sabe L, Crivelli L, Torrvalva T, Roca M, et al.** Validity of the spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination for the diagnosis of dementia and to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Revi Neurol* 2005; 41:717-21.
26. **Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR.** A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000; 55:1613-20.
27. **Cattie JE, Doyle K, Weber E, Grant I, Woods SP.** Planning deficits in HIV-associated neurocognitive disorders:

- component processes, cognitive correlates, and implications for everyday functioning. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012; 34(9):906-18.
28. **Woods S, Weber E, Weisz B, Twamley E, Grant I.** Prospective memory deficits are associated with unemployment in persons living with HIV infection. *Rehabil Psychol* 2011; 56(1):77-84.
 29. **Wang Z, Zheng Y, Liu L, Shen Y, Zhang R, Wang J, et al.** High prevalence of HIV-associated neurocognitive disorder in HIV-infected patients with a baseline CD4 count = 350 cells/l in Shanghai, China. *BioSci Trends* 2013; 7(6):284-9.
 30. **Lake JE, Vo QT, Jacobson LP, Sacktor N, Miller EN, Post WS, et al.** Adiponectin and interleukin-6, but not adipose tissue, are associated with worse neurocognitive function in HIV-infected men. *Antivir Ther* 2015; 20(2):235-44.
 31. **Morgan EE, Woods SP, Smith C, Weber E, Scott JC, Grant I.** Lower cognitive reserve among individuals with syndromic HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *AIDS Behav* 2012; 16(18):2279-85.
 32. **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.** «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-98.
 33. **Rodrigues RA, Oliveira RL, Grinsztejn B, Silva MT.** Validity of the International HIV dementia Scale in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71(6):376-9.
 34. **Ku NS, Lee Y, Ahn JY, Song JE, Kim MH, Jeong SJ, et al.** HIV-associated neurocognitive disorder in HIV-infected Koreans: the Korean NeuroAIDS Project. *HIV Med* 2014; 15(8):470-7.
 35. **Nightingale S, Winston A, Letendre S, Michael BD, McArthur JC, Khoo S, et al.** Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. *Lancet Neurol* 2014; 13(11):1139-51.
 36. **Uruguay. Ministerio de Salud, Ministerio de Desarrollo Social.** Día mundial de lucha contra el VIH/SIDA. Año 2016. Montevideo: MSP, 2016.
 37. **McGuire JL, Gill AJ, Douglas SD, Kolson DL.** Central and peripheral markers of neurodegeneration and monocyte activation in HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol* 2015; 21:439-48.
 38. **Fogel G, Lamers S, Levine A, Valdes-Sueiras M, McGrath M, Shapshak P, et al.** Factors related to HIV-associated neurocognitive impairment differ with age. *J Neurovirol* 2015; 21(1):56-65.
 39. **Hong S, Banks W.** Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain Behav Immun* 2015; 45:1-12.
 40. **Meade C, Conn N, Skalski L, Safren S.** Neurocognitive impairment and medication adherence in HIV patients with and without cocaine dependence. *J Behav Med* 2011; 34(2):128-38

Contribución de autores

Graciela Pérez Sartori, <https://orcid.org/0000-0003-1463-6993>. Concepción, diseño, análisis, interpretación de resultados, redacción y revisión crítica.

Julio César Medina, <https://orcid.org/0000-0001-9761-6829>. Concepción, diseño, análisis, interpretación de resultados, redacción y revisión crítica

Carolina Iglesias, <https://orcid.org/0000-0002-2498-4046>. Diseño, ejecución, análisis, interpretación de resultados, redacción.

Viviana Feuerstein, <https://orcid.org/0000-0001-6471-8781>. Diseño, análisis, interpretación de resultados y revisión crítica.

Sergio Dansilio, <https://orcid.org/0000-0002-2303-6159>. Diseño, análisis, interpretación de resultados y revisión crítica.

ANEXO 1. Preguntas iniciales para tamizaje de HAND:

1. ¿Usted tiene pérdida de memoria frecuente?
2. ¿Usted se olvida de fechas especiales o reuniones, incluso de las más recientes?
3. ¿Usted se siente más lento cuando piensa, planifica actividades o resuelve problemas?
4. ¿Usted tiene dificultades para prestar atención? Por ejemplo: seguir hilo conductor de conversación o película.