

# Trastornos neuropsiquiátricos en la población con VIH: una revisión narrativa

## Neuropsychiatric Disorders in the People Living with HIV: A Narrative Review

Fecha de recepción: 05/04/2016 | Fecha de aprobación: 20/06/2016 | 06/04/2016

LUIS MIGUEL SALAZAR<sup>1</sup>

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

ALEJANDRO DE LA HOZ<sup>1</sup>

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

RAFAEL RUIZ GAVIRIA<sup>1</sup>

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

SANDRA LILIANA VALDERRAMA<sup>2</sup>

Hospital Universitario San Ignacio-Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

CARLOS GÓMEZ-RESTREPO<sup>3</sup>

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana (PUJ), Bogotá, Colombia. Miembro de Semillero de Investigación en Enfermedades Infecciosas, PUJ. Miembro del Grupo de Investigación en Enfermedades infecciosas, HUSI-PUJ.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana (PUJ), Bogotá, Colombia. Miembro de Semillero de Investigación en Enfermedades Infecciosas, PUJ. Miembro del Grupo de Investigación en Enfermedades infecciosas, HUSI-PUJ.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana (PUJ), Bogotá, Colombia. Miembro de Semillero de Investigación en Enfermedades Infecciosas, PUJ. Miembro del Grupo de Investigación en Enfermedades infecciosas, HUSI-PUJ.

<sup>2</sup> Unidad de Infectología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio (HUSI). Miembro del Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, HUSI-PUJ, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Cómo citar: Salazar LM, De la Hoz A, Ruiz R, Valderrama SL, neuropsiquiátricos en la población con VIH: una revisión narrativa. Univ Med. 2017;58(1):1-18. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed58-1.tnpv>

### RESUMEN

**Introducción:** el sistema nervioso central es uno de los órganos afectados, de manera directa e indirecta, por el VIH; adicionalmente, los trastornos psiquiátricos son más frecuentes en esta población. **Objetivo:** comprender la patogénesis, las manifestaciones clínicas y el manejo de las enfermedades neuropsiquiátricas en la población con VIH. **Métodos:** se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, Embase, SciELO, LILACS y PsychInfo utilizando términos libres y MeSH. **Resultados:** los trastornos neuropsiquiátricos generan un impacto negativo en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con VIH, lo cual disminuye su adherencia al tratamiento y aumenta las dificultades en su manejo integral. Llamativamente, existe una falta de estudios latinoamericanos en esta área.

### Palabras clave

VIH; trastornos neuropsiquiátricos; Colombia.

### ABSTRACT

**Introduction:** HIV is the infectious disease with the biggest worldwide impact in the last decades. For this reason, the control of this disease was included in the millennium objectives of the UN. There has been a long time interest for studying the psychiatric comorbidities in these patients due to its impact in survival. **Methods:** A research in the data bases Medline, Embase, SciELO, LILACS, and PsychInfo was made using free terms and MeSH terms. **Results:** The neuropsychiatric disorders have a negative impact in the treatment and control of HIV positive patients, reducing their adherence and increasing the difficulties in the comprehensive treatment. There is a deficit in studies that could clear up this relationship in Colombian population.

### Keywords

HIV; neuropsychiatric disorders; Colombia.

## Introducción

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los agentes infecciosos con mayor impacto mundial. Han sido tan graves las consecuencias de este virus que su control, tratamiento y prevención fueron incluidos dentro de los Objetivos del Milenio propuestos por la Organización de las Naciones Unidas [1]. En el 2013, en uno de sus informes, 35,3 millones de personas estaban infectadas con el virus y 1,5 millones fallecieron por causas relacionadas con la infección. La implementación de la terapia antirretroviral (TAR) ha contribuido enormemente a disminuir su incidencia y mortalidad, así como a mejorar la calidad de vida de las personas infectadas con VIH [2]. Estos desenlaces han influido en el fortalecimiento de las campañas de educación sobre transmisión y prevención de la enfermedad.

El VIH es un retrovirus ARN de cadena positiva que afecta principalmente los linfocitos T-CD4, los cuales se encargan de organizar la respuesta inmune celular y humoral. Las consecuencias de mayor consideración secundarias al deterioro de la respuesta inmune del hospedero es la susceptibilidad a enfermedades oportunistas como infecciones y neoplasias [3]. No obstante, a pesar de que en la actualidad la infección por VIH no tiene cura, es posible controlar la enfermedad mediante la instauración de la TAR. Esta última consiste en una serie de medicamentos cuyo mecanismo de acción se enfoca en inhibir la replicación del virus, además de permitir una recuperación del sistema inmune [4].

El uso de la TAR por los pacientes afectados se ha relacionado con una disminución en la presentación de enfermedades oportunistas, con el número de hospitalizaciones y con un aumento en la expectativa de vida [5,6]. El número absoluto de linfocitos CD4 que circula de por milímetro cúbico es el marcador más común para evaluar la progresión de la infección por VIH y la recuperación del sistema inmune después del inicio de la TAR. Se ha visto que la sobrevida de estos pacientes mejora a mayor recuento de CD4 y su disminución se asocia a la aparición

de enfermedades oportunistas. En un estudio en el que se calculó la tasa de mortalidad estandarizada (SMR), la tasa de mortalidad y el exceso de mortalidad para comparar la diferencia en la mortalidad entre la población general y los pacientes con VIH de 23 cohortes de diferentes países de Europa (80.642 pacientes) se encontró que los pacientes masculinos que lograban mantener un conteo de  $CD4 \geq 500$  durante 3 años tenían una tasa de mortalidad similar a la población general (SMR: 1,0; 95 % CI: 0,8-1,4); sin embargo, en mujeres no se llegó a la misma conclusión, aun después de 5 años de mantener el conteo de  $CD4 \geq 500$ .

En los pacientes masculinos no usuarios de drogas intravenosas se encontró una tasa similar de mortalidad a la población general, al mantener un conteo de  $CD4 \geq 500$  (SMR: 0,9; 95 % CI: 0,7-1,2) y en las mujeres no usuarias de drogas intravenosas se encontró que después de 3 años con un conteo de  $CD4 \geq 500$  tenían la misma tasa de mortalidad a la población general (SMR: 1,1; 95 % CI: 0,7-1,7) [7]. Otro estudio similar realizado con dos cohortes francesas (2435 pacientes) llegó a la conclusión de que los pacientes que lograban mantener un conteo de  $CD4 \geq 500$  durante 6 años alcanzaban una mortalidad similar a la población general [8].

En la actualidad ha surgido un mayor interés en profundizar acerca de la calidad de vida de los pacientes que viven con VIH y en controlar las enfermedades crónicas que se relacionan con este diagnóstico; por ejemplo, las enfermedades neuropsiquiátricas, incluido el complejo de enfermedades conocidas como deterioro cognitivo asociado al VIH (DCAV) [9]. Desde hace unos años ha surgido el interés por estudiar las comorbilidades psiquiátricas presentes en personas infectadas por el VIH, debido al impacto negativo en la calidad de vida y la sobrevida.

La relación entre VIH y enfermedad neuropsiquiátrica es de carácter bidireccional; eso si se entiende que la prevalencia de infección con VIH es más alta en los pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas, como lo demostraron Collins y colegas [10] en su revisión sistemática. En ese estudio, los pacientes con

enfermedades psiquiátricas eran más propensos a conductas de alto riesgo, como contacto sexual con pacientes infectados, compartir agujas, prostitución y relaciones sexuales a cambio de sustancias psicoactivas. La prevalencia de infección por VIH en pacientes psiquiátricos era menor en los países de baja prevalencia (Taiwán) comparado con los de alta (Zimbabue).

Esta relación también es evidente en la mayor prevalencia de enfermedades psiquiátricas en los pacientes con infección por VIH comparada con la población general. Shacham y colegas [11] estudiaron una población urbana de pacientes con VIH en Missouri, utilizando el cuestionario de tamización del *Manual estadístico y diagnóstico de los trastornos mentales* (DSM-IV). Los resultados mostraron altas prevalencias de enfermedades psiquiátricas, como trastorno depresivo mayor (38 %), trastorno de ansiedad generalizada (14,3 %), episodio maniaco (15,3 %), otros trastornos del espectro ansioso, de consumo y dependencia de sustancias psicoactivas. En un estudio chileno que quiso evaluar diferencias en algunas variables psicosociales en población con VIH y sin esta, homosexual y heterosexual, se tomó una muestra de 83 pacientes, de los cuales 38 estaban infectados por VIH (15 hombres homosexuales, 8 hombres heterosexuales y 15 mujeres heterosexuales) y 45 no estaban infectados (15 hombres heterosexuales, 15 hombres homosexuales y 15 mujeres heterosexuales). Se encontró que los hombres homosexuales y las mujeres y hombres heterosexuales con VIH presentaron mayor depresión que los grupos de similar orientación sexual sin infección por el virus ( $p < 0,002$  y  $p < 0,001$ , respectivamente) [12]. Así, podemos concluir que las personas con enfermedades psiquiátricas tienen una mayor probabilidad de adquirir VIH [10] y que las personas con VIH tienen mayor probabilidad de desarrollar enfermedades psiquiátricas.

El objetivo de esta revisión fue comprender la patogénesis, las manifestaciones clínicas y el manejo de las enfermedades neuropsiquiátricas en la población con VIH, describiendo el estado del arte acerca de estas enfermedades y su

relación con VIH con énfasis en la literatura local.

## Métodos

Se diseñaron estrategias de búsqueda en las bases de datos Medline, Embase, SciELO, LILACS, y debido al objetivo del estudio se incluyó la base PsychInfo. Para esta búsqueda se utilizaron los siguientes términos MeSH: *HIV Infections, Mental Disorders, Antiretroviral Therapy, Highly Active, Mental Health, AIDS Dementia Complex, Substance-Related Disorders*. La revisión también incluyó los resultados de aplicar los términos de forma independiente. De los artículos obtenidos, se excluyeron reportes de caso o series de casos.

## Resultados

En la búsqueda realizada se encontraron 170 artículos, de los cuales se seleccionaron por tres pares aquellos que por su metodología podrían ser incluidos en la revisión narrativa. Es de anotar que no se contempló una lectura crítica de los estudios, sino que fueran exhaustivos en los reportes que existían sobre la relación de enfermedad neuropsiquiátrica y HIV, de acuerdo con los temas que se revisaron.

### *Epidemiología de las enfermedades neuropsiquiátricas y VIH*

Se ha descrito que la enfermedad mental y las particularidades de cada paciente influyen en la evolución de la infección por VIH; además, existe un subdiagnóstico de estos trastornos entre ellos [13]. La importancia de diagnosticarlos es mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral, reducir las conductas de riesgo, disminuir complicaciones médicas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La experiencia del impacto y aceptación de esta enfermedad puede variar por la edad, el nivel educativo y los conocimientos sobre la infección por el VIH. En un comienzo, las reacciones emocionales deben ser detectadas

tempranamente para brindar una adecuada asesoría; por esto, se recomienda que la atención integral incluya profesionales del área de la salud mental, como psiquiatras y psicólogos [14]. Sin embargo, no siempre es sencillo diagnosticar los trastornos neuropsiquiátricos, por varias razones: muchas veces los síntomas psiquiátricos pueden confundirse con una reacción normal al diagnóstico del VIH, tal y como se describe en la relación de insuficiencia renal crónica y síntomas depresivos. La evaluación neuropsiquiátrica requiere una historia clínica y psiquiátrica, un examen mental completo y el uso de elementos de evaluación neuropsicológica como encuestas y evaluaciones. Adicionalmente, debe hacerse siempre un diagnóstico diferencial con alteraciones como neoplasias (linfoma), infecciones (toxoplasmosis, tuberculosis, citomegalovirus, etc.) en el sistema nervioso central, enfermedades sistémicas (anemia, déficit de testosterona, distiroidismo, etc.) y enfermedad cerebrovascular [13].

La prevalencia de las diferentes enfermedades mentales en los pacientes con VIH, según algunos estudios, varía dependiendo de si los pacientes están hospitalizados, en consulta externa, en el servicio de urgencias o en otro tipo de servicio. Melis y colegas [15] realizaron un estudio retrospectivo en el 2014 para evaluar la prevalencia de enfermedades psiquiátricas en los pacientes que asistían al servicio de urgencias. De la muestra obtenida, se encontró una prevalencia del 25,5 % de trastornos psiquiátricos, de los cuales los más frecuentes fueron los trastornos del ánimo, con un 46,3 %; seguidos de trastornos por consumo de sustancias, con un 29,2 %; y los trastornos de ansiedad, con un 14,8 %.

En pacientes extrahospitalarios se ha visto una alta tasa de abuso de sustancias, depresión y trastornos de ansiedad; mientras que en otros estudios realizados con pacientes hospitalizados con VIH se ha visto una mayor prevalencia de delirium, demencia y trastornos del espectro maniaco [16]. En general, la enfermedad mental más frecuente en la población con VIH es el trastorno depresivo (27-83 %). Entre estos trastornos se incluye depresión secundaria (trastorno adaptativo) a condición médica,

trastorno adaptativo con ánimo depresivo, depresión mayor y trastorno distímico. Los trastornos por abuso de sustancias han sido diagnosticados entre un 11 % y un 36 % de pacientes con sida y hasta en el 63 % de pacientes con VIH [16].

En la población pediátrica que adquirió la infección por VIH en el periodo perinatal también se ha visto mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos. Los más prevalentes son los de ansiedad (fobia social, ansiedad de separación, ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo y fobias específicas), que representaron el 40 %; seguido del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, en el 21 % de los casos; los trastornos de conducta, en 13 %; y el trastorno oposicionista desafiante, en el 11 % [14].

En Colombia existe poca información acerca de la relación entre enfermedad neuropsiquiátrica y VIH. Castillo y colegas [17], en una cohorte de 143 pacientes, describieron que el 22 % de los pacientes infectados con VIH presentaron enfermedad psiquiátrica. Los trastornos del afecto, en especial los del espectro depresivo, fueron los más prevalentes. Sin embargo, el estudio hace hincapié en que hay un subdiagnóstico de estos trastornos en los pacientes y un seguimiento deficiente de los que son diagnosticados.

La relación entre enfermedad neuropsiquiátrica, VIH y adherencia ha sido ampliamente estudiada [18,19]. En una revisión sistemática realizada en el 2002 por Puigventós y colegas [20] sobre la adherencia a la TAR y sus determinantes se encontró que variables como el sexo femenino, menor edad, bajos ingresos y ausencia de vivienda, bajo nivel educativo, consumo activo de heroína o cocaína, consumo de alcohol, estrés y depresión se asocian con una menor adherencia. En Perú, un estudio analítico de corte transversal, del 2002, realizado por Alvis y colegas [21] encontró un aumento en la no adherencia en pacientes homosexuales/bisexuales, con baja calidad de vida asociada a la salud, apoyo social bajo, no tener domicilio fijo y presentar morbilidad psiquiátrica.

La demencia asociada al VIH, conocida hoy como DCAV, fue uno de los trastornos más prevalentes al inicio de la epidemia con VIH; pero hoy ha disminuido debido a la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Dentro del complejo de DCAV se encuentran la alteración neurocognitiva asintomática, el trastorno neurocognitivo leve y la demencia asociada al VIH [22,23].

La prevalencia de este grupo de enfermedades es variable a través de los países, debido a que uno de los pilares para su diagnóstico es la realización de pruebas neuropsicológicas ajustadas a la población de interés, por lo que es difícil extrapolar la información de otros países a contextos locales. En un estudio realizado en Inglaterra se practicaron pruebas neuropsicológicas, a pacientes infectados con VIH y con TARGA que asistían a dos clínicas ambulatorias. El estudio incluyó 293 pacientes infectados con VIH y se encontró una prevalencia del 21 % de DCAV (alteración neurocognitiva asintomática: 13,7 %; trastorno neurocognitivo leve: 6,5 %; y demencia asociada al VIH: 0,8 %). Este estudio fue realizado en hombres que tienen sexo con hombres, lo que dificulta su extrapolación a otras poblaciones [24].

### *Fisiopatología*

Los mecanismos y procesos mediante los cuales la infección por VIH aumenta la prevalencia de enfermedades psiquiátricas y de DCAV siguen en proceso de investigación. Las teorías más aceptadas han sido: la reacción inflamatoria producida por el virus en el sistema nervioso central y el proceso acelerado de inmunosenescencia [25]. Varios marcadores inflamatorios como interleucina 6, factor de necrosis tumoral, proteína C reactiva ultrasensible y marcadores de coagulación como el dímero D se han encontrado en concentraciones aumentadas en pacientes con VIH, a pesar de tener cargas virales indetectables y total adherencia a la TARGA [26].

Este aumento de la secreción de citocinas y marcadores inflamatorios también se presenta en el sistema nervioso central, mediante el paso del virus a través de la barra hematoencefálica por distintas rutas (una de las más aceptadas es el paso de células del sistema inmune infectadas con el virus) [27]. Aunque se sabe que el VIH puede infectar las neuronas, el mayor daño lo hace de manera indirecta, al aumentar el ambiente proinflamatorio con marcadores como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa, mediante la interacción de sus distintas proteínas y glicoproteínas (de las cuales una de las más estudiadas es la gp120) [28]. Se ha visto que células como los astrocitos y la microglía, en las cuales ocurre la replicación del VIH, liberan gp120, que interactúa con otros receptores como el CCXR4 y CCR5, tanto de neuronas como de células no neuronales, que estimulan la liberación no solo de citocinas inflamatorias, sino también de glutamato, el cual desencadena procesos de sobrestimulación de las neuronas mediante el proceso conocido como excitotoxicidad, el cual conduce a la apoptosis celular [28,29].

En conjunto con el incremento de sustancias inflamatorias y proapoptóticas, también existen modificaciones en factores neurotróficos que promueven la plasticidad neuronal, el mantenimiento de las sinapsis y el establecimiento de conexiones neuronales, por lo cual el estudio de estos factores ha sido de mucho interés en enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington [29,30]. En pacientes con infección por VIH se ha visto que existe una disminución de las concentraciones de estos factores neurotróficos, en especial el del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por su sigla en inglés), como fue demostrado por Avdoshina y colaboradores [31], quienes midieron sus cantidades séricas en mujeres infectadas comparadas con no infectadas y encontraron que el estar infectado y el consumo de sustancias psicoactivas modificaba el BDNF [31].

En cuanto al proceso de inmunosenescencia, se ha encontrado que los pacientes con infección

por VIH tienen una modificación de los receptores de sus linfocitos T, sobre todo en la pérdida de los receptores CD-28 y la aparición del receptor CD-57. Estas modificaciones generan que los linfocitos respondan menos a los estímulos de interleucina 2; que tengan menor respuesta a la exposición de antígenos u menor respuesta inmune, y que presenten alteraciones en las telomerasas, lo que limitará su adecuado accionar. Debido a que pierden gran parte de sus funciones, los linfocitos no generan una respuesta inmune adecuada y no generan las citocinas que estimulan otras células, como los linfocitos B, para montar una respuesta inmunitaria ante microorganismos y células tumorales, junto con una menor supervivencia de estos linfocitos no funcionales, debido a la mala ejecución y acortamiento de sus telomerasas. Todo este proceso de inmunosenescencia ocurre de la mano con el incremento de marcadores inflamatorios, y ambos procesos en conjunto se conocen con el término *inflamm-aging* [28].

Para confirmar estos cambios del proceso de *inflamm-aging* se han realizado múltiples estudios, como el realizado por Desai y colaboradores [32], en el que tomaron tres grupos de participantes en los que evaluaron fenotipos de inmunosenescencia (CD28<sup>-</sup>/CD57<sup>+</sup>) y de activación inmune (CD38<sup>+</sup>/HDLA-DR<sup>+</sup>) en la población de linfocitos. El primer grupo consistió en pacientes jóvenes sin infección con VIH (mediana de 27 años), el segundo eran pacientes con infección con VIH con carga viral indetectable (menor de 50 copias/ml) y con una mediana de edad de 56 años y el tercero eran pacientes con una mediana de edad de 88 años. Los autores encontraron que los participantes de los grupos segundo y tercero tenían una mayor cantidad de linfocitos T-CD8 con el fenotipo de inmunosenescencia, comparados con los del primer grupo, así como una mayor proporción de linfocitos T-CD8 con los marcadores de activación inmune. A manera de conclusión, los autores señalaban el incremento de activación inmune y de niveles de senescencia en los pacientes infectados con VIH, comparado con controles jóvenes sin la infección.

Actualmente, estas dos teorías explican varias comorbilidades asociadas al VIH, como lo es la enfermedad cerebro-vascular, las neoplasias no definitorias de sida, las infecciones oportunistas, entre otras [33]. Al igual que estas patologías, las enfermedades neuropsiquiátricas no son ajenas a los procesos sistémicos, como el incremento de los reactantes de la inflamación y modificaciones del sistema inmune. En algunas enfermedades psiquiátricas, como el trastorno depresivo y la esquizofrenia, se ha encontrado un incremento de reactantes inflamatorios que podrían modificar los procesos de sinapsis neuronal y otros procesos biológicos [34].

### *Trastornos asociados*

#### *Depresión*

En cuanto a los trastornos psiquiátricos más vinculados con la baja adherencia a la TAR se encuentran los trastornos del afecto, en particular el trastorno depresivo. En un metanálisis realizado por Ciesla y Roberts [35] sobre diez estudios hechos antes del 2001, se encontró una relación importante entre la infección por VIH y el trastorno depresivo (*odd ratio* [OR]: 1,99; IC 95 %: 1,32-3,00). Esto significa que un paciente con infección por VIH tiene mayor riesgo de ser diagnosticado con depresión que aquellos que no padecen la infección.

Collins y colegas [10] encontraron en una revisión sistemática que la prevalencia de trastorno depresivo en pacientes infectados por VIH estaba entre el 0 % y el 63 %. La amplia variación de esta prevalencia se presentó, según el autor, por la falta de herramientas validadas para el diagnóstico de depresión. En el mismo estudio se demostró la relación entre la presencia de síntomas o trastornos depresivos y su baja adherencia a la TAR. Otro estudio realizado en Kenia, en el 2015, en el que se entrevistaron 112 hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en quienes el 49 % fueron VIH positivo, el 16,1 % cumplían criterios para depresión mayor, y el 15,2 %, para otros trastornos depresivos, es decir,

más del 30 %. De este estudio llama la atención también que, de todos los encuestados, el 75 % reportó anhedonia; el 75,9 %, ánimo depresivo, y el 38,4 %, ideación suicida o haberse hecho daño en las más de la mitad de los días de las últimas dos semanas. El 45 % tenía un patrón de consumo de alcohol perjudicial, y el 59,8 %, abuso de sustancias. De todos estos pacientes, el 67 % reportó abusos (verbal, emocional, físico o sexual) en el último año y el 77 %, durante la infancia [36].

La revisión hecha por Ferrando y Freyberg [37] mostró que, desde 1995, con la implementación de la TARGA, la morbilidad por VIH ha disminuido. Este estudio también encontró que los síntomas depresivos aumentaban un 45 % de 12 a 18 semanas antes del diagnóstico de sida. Esto estuvo relacionado con el conteo de linfocitos T-CD4+ por debajo de 500 células por milímetro cúbico.

Carrico y colegas [38] constataron que aquellos pacientes con infección por VIH y trastorno depresivo tenían mayor probabilidad de abandonar la TAR, comparado con pacientes VIH sin trastorno depresivo con un OR ajustado de 1,39 (IC 95 %: 1,08-1,78).

En cuanto a la calidad de vida en relación con la mejoría del estado depresivo en pacientes infectados por VIH, es importante resaltar el hecho de que estas personas sufren el estigma de estar infectado por el VIH; entonces pierden su apoyo social, “pesan” los síntomas y aumentan las comorbilidades físicas y mentales. La depresión afecta del 20 % al 30 % de estos individuos y es el trastorno psiquiátrico más prevalente en esta población. En ese mismo estudio, con una cohorte de 115 participantes, se analizó el estado de salud mental: el 47 % tenía depresión parcial o completa. Al instaurar tratamiento con *measured-based care*, se vio que a los seis meses aquellas personas que respondieron al tratamiento tuvieron un aumento considerable de distintas variables con relación directa a la calidad de vida. Se concluyó que el tratamiento de estas patologías asociadas al VIH aumentan considerablemente la calidad de vida [39].

La depresión está muy relacionada con distintos sucesos de la vida de aquellas personas

que viven con VIH. Desde esta óptica, la disfunción sexual ha sido reportada por los hombres que viven con VIH, así como en aquellos no infectados. Estudios demuestran que entre un 13 % y un 74 % de los hombres VIH positivos que utilizan la TAR sufren de disfunción sexual, pese a que su frecuencia y manifestaciones en esta población no es conocida. Hay tanto factores orgánicos como psicológicos identificados como causales en la disfunción sexual. La pobreza en las funciones emocionales y psicológicas pueden tener un valor importante en los pacientes con disfunción sexual e infección por VIH. Los pacientes VIH positivos pueden no tener una estabilidad emocional importante, debido a su miedo de transmitir el virus a otra persona; de ahí que la visión psicológica tome gran fuerza en esta población.

La disfunción sexual se puede tomar como un componente de la salud sexual de los individuos que está directamente relacionado con la calidad de vida. La depresión tiene una carga importante en el desarrollo de la disfunción sexual. Por lo anterior, un grupo de investigación iraní realizó un estudio que describe la disfunción sexual, la depresión y la calidad de vida en relación con la presencia de disfunción sexual. En una cohorte de 315 participantes, el 75,9 % diagnosticados con depresión menor y el 37,5 % con depresión mayor mostraron que la presencia de depresión tenía una gran relación con una peor calidad de vida en todos los dominios. Una regresión ordinal logística indicó que la disminución del deseo sexual ( $-0,15$ ; CI:  $-0,28$  a  $-0,027$ ), disminución de la eyaculación ( $-1,91$ ; CI:  $-2,71$  a  $-1,12$ ) y problemas en general ( $-0,098$ ; CI:  $-0,17$  a  $-0,02$ ) tuvo un efecto significativo en el tipo de depresión.

*Tamización y diagnóstico.* Según el consenso español sobre las alteraciones psiquiátricas y psicológicas en adultos y niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, en el apartado de trastornos del estado del ánimo (que incluyen depresión y distimia, trastorno bipolar y manía), el diagnóstico de estas patologías se basa en la clínica y en los criterios de clasificación de enfermedades propuestos por el DSM-V, así

como en las distintas escalas para la gravedad del trastorno, como la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión. Si se presenta sintomatología depresiva, debe indagarse la posibilidad de que esta sea secundaria a un tratamiento o a alguna enfermedad incurrente. Por ello se recomienda como tamización el interrogar siempre la presencia de sintomatología depresiva y el inicio de tratamiento correcto en presencia de un episodio depresivo [14].

*Tratamiento.* Este mismo consenso recomienda para el tratamiento de la depresión el uso de antidepresivos, en particular y de primera elección los inhibidores de recaptación de serotonina y establecer sesiones de psicoterapia. La elección de este tipo de antidepresivos se basa en que estos tienen una débil acción en el citocromo P450.

### *Alcohol*

El abuso de alcohol es una conducta prevalente en pacientes con VIH, y se relaciona con peores desenlaces, debido a la alteración en la adherencia, al mayor riesgo de daño hepático y al aumento del comportamiento sexual riesgoso. En una muestra representativa de la población norteamericana se encontró que la prevalencia de consumo de alcohol en el último mes en pacientes con VIH fue del 53 %, y el 15 % fue clasificado como bebedores pesados. En otro estudio se investigó la relación entre consumo de alcohol y seropositividad en 2374 adultos en la población rural de Uganda. El 57 % de la población había consumido alcohol alguna vez, y la prevalencia de VIH era el doble entre los que consumieron alcohol comparados con los que no habían consumido nunca (10 % vs. 5 %) [40].

El impacto del alcohol también tiene repercusiones moleculares en los pacientes positivos para VIH, como lo demostró el estudio de Míguez y colegas [41], que evaluó las concentraciones del BDNF en pacientes con VIH. Ellos encontraron que los pacientes con consumo patológico de alcohol tenían menores niveles de ese factor, comparados con los que no tenían consumo de esta sustancia.

Adicionalmente, encontraron que el consumo patológico de alcohol y bajas concentraciones de BDNF están relacionados con DCAV.

El diagnóstico de los trastornos de consumo de alcohol es realizado al igual que en los pacientes sin infección con VIH; incluso se ha visto que es posible usar herramientas como el Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), pues preserva las mismas características operativas que en la población general. En el estudio realizado por Wandera y colaboradores [42], se aplicó el AUDIT en una clínica de consulta externa de infectología en Uganda a una muestra de 725 pacientes. En este estudio, los autores encontraron que 235 (33 %) pacientes presentaron algún tipo de consumo de alcohol, 135 (18,6 %) presentaron consumo patológico de alcohol y 38 (5,2 %) fueron clasificados como alto riesgo de dependencia de la sustancia.

El consumo de alcohol, además de tener los impactos generados directamente por la sustancia, modifica los patrones de adherencia a la TAR. Ferro y colaboradores [43] estudiaron el consumo de alcohol de pacientes HSH contagiados por VIH, mediante la herramienta AUDIT de la Organización Mundial de la Salud. Los autores encontraron que el abuso o dependencia de alcohol fue la única variable que se encontraba asociada, incluso después de realizar el análisis multivariable, con problemas con la adherencia a la TAR, con un OR de 0,427 (IC 95 %: 0,187-0,976) para adherencia óptima y un OR de 0,552 (IC 95 %: 0,327-0,93) para adherencia del 100 %. Estos hallazgos de relación entre consumo de alcohol y disminución de adherencia a la TAR se confirmaron con la revisión sistemática de azar, en la cual se identificaron 20 estudios que exploraban la relación entre adherencia a la TAR y trastornos del consumo de alcohol. Se encontró que la evidencia hasta la fecha era suficiente para establecer una relación entre los trastornos de consumo de alcohol y adherencia a la TAR [39].

El manejo de los pacientes infectados con VIH y con trastornos de consumo de alcohol debe realizarse de manera integral e individualizada, debido a la complejidad que implica y a las interacciones en cuanto a medicamentos que



pueden existir entre los psicofármacos y los medicamentos antirretrovirales [40]. El uso de terapias psicosociales avanzadas ha sido una de las intervenciones más prometedoras en pacientes con VIH y problemas con el consumo de alcohol. En un estudio con pacientes infectados con VIH y que cumplían con criterios de consumo patológico de alcohol estos se sometieron a ocho sesiones de terapia cognitivo-conductual y entrevista motivacional de manera aleatoria, con la evaluación de adherencia a la TAR, carga viral y recuento de CD4 a los tres y a los seis meses. A los tres meses, se encontraron diferencias en el recuento de CD4, carga viral y adherencia a la TAR; sin embargo, estas diferencias no se mantuvieron en la evaluación de los seis meses [41]. Al final, se concluyó que este tipo de intervenciones podrían funcionar en pacientes con el consumo de esta sustancia; sin embargo, aún no existen suficientes estudios que esclarezcan cuál es la intervención más indicada para el tratamiento del consumo de alcohol.

#### *Abuso de sustancias*

Los trastornos relacionados con sustancias abarcan las siguientes clases, según el DSM-V: alcohol, caféina, cannabis, alucinógenos, inhalantes, opiáceos, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos, estimulantes (cocaína, anfetaminas, etc.) y tabaco. Estas sustancias no son muy diferentes en su efecto ulterior en la adherencia a la TAR, ya que cualquier droga consumida en exceso causa una activación directa del sistema de recompensa del cerebro, lo que refuerza comportamientos y produce recuerdos que eventualmente hacen que la persona ignore sus actividades normales, por ejemplo, tomarse los medicamentos [44].

Se ha visto que existen interacciones en el metabolismo de los medicamentos de la TAR con algunas drogas de abuso; por ejemplo, se ha visto sobredosis de metileno dióxido metanfetamina y  $\gamma$ -hidroxibutirato, al usarse con inhibidores de la proteasa. Estos medicamentos también podrían interactuar con el metabolismo

de anfetaminas, ketamina, dietilamida de ácido lisérgico y fenciclidina [13].

El abuso de estas sustancias constituye una comorbilidad psiquiátrica frecuente en pacientes con VIH, y no se relaciona únicamente con el deterioro directo de la salud, sino con comportamientos de alto riesgo para infectarse como intercambio de agujas, sexo no seguro, uso inconsistente del condón e intercambio de sexo por drogas o dinero. El 10 % de infecciones por VIH en el mundo son atribuibles al uso de drogas inyectadas. En el estudio de utilización de servicios y costo del VIH, en Estados Unidos, el 40 % de los sujetos ( $n = 2864$ ) admitió haber consumido drogas ilícitas en los últimos 12 meses [45]. Un estudio peruano del 2013 quiso describir la relación entre el abuso de sustancias incluyendo el alcohol y comportamientos de riesgo para adquirir VIH. Se entrevistaron 5575 hombres que tienen sexo con hombres. Para definir conductas de riesgo para la infección con VIH se utilizaron los Criterios de Riesgo Sexual de Alaska, que contiene las siguientes variables dependientes: 1) tener una infección de transmisión sexual, 2) identificarse como un trabajador sexual, 3) no uso de condón en la última relación sexual anal, 4) coito anal con más de cinco compañeros y 5) ser compañero sexual de un hombre con VIH. El consumo de drogas se evaluó preguntando si en los últimos tres meses había consumido marihuana, cocaína, anfetaminas, *popper* o éxtasis. En los resultados, el uso reciente de drogas se correlacionó con tener más de cinco compañeros sexuales (AOR = 1,42 [1,19-1,71]), identificarse como trabajador sexual (AOR = 1,97 [1,63-2,39]) y no haber usado condón en el último coito (AOR = 1,31 [1,11-1,54]) [46]. Adicionalmente, los pacientes con VIH que abusan de sustancias, por lo general, tienen alguna otra comorbilidad psiquiátrica, poca inhibición en su comportamiento, pobre capacidad en la toma de decisiones y tienden a la impulsividad [13].

En un estudio de corte transversal se tomaron 1163 pacientes con VIH y 294 controles con el objetivo de describir el uso de sustancias ilícitas y su impacto en desenlaces relacionados con el tratamiento del VIH. Se encontró que el 86

% de los pacientes con VIH consumieron en alguna ocasión sustancias ilícitas. comparados con el 67 % en el grupo control ( $p < 0,01$ ). Adicionalmente, el 28 % de los pacientes con VIH reportó uso actual de sustancias ilícitas frente a un 16 % en el grupo control ( $p < 0,01$ ). El uso de otras sustancias (anfetaminas, cocaína, crack y heroína) también fue mayor en pacientes con VIH (67 % vs. 41 %;  $p < 0,0001$ ) [47]. En otros estudios se vio que el abuso de sustancias se asocia a peores desenlaces, como una mayor carga viral, mayor comorbilidad con hepatitis C y progresión más rápida a enfermedad hepática terminal e infección bacteriana en usuarios de drogas intravenosas [48].

El uso de drogas intravenosas influye en el tratamiento para el retrovirus, ya que estos pacientes, según varios estudios, tienen una menor probabilidad de aceptar el inicio de la TAR y de mantenerse adherentes a la terapia. Mocroft y colegas [49], usando los datos de la cohorte prospectiva del estudio EuroSIDA ( $n = 7331$ ), encontraron que los usuarios de drogas intravenosas con menos frecuencia tenían TAR comparados al resto de pacientes (OR: 0,48; 95 % CI: 0,37-0,62;  $p < 0,0001$ ).

De igual forma, Gebo y colegas [50], en un estudio realizado en Estados Unidos, encontraron que el uso de drogas inyectadas se asociaba negativamente con la prescripción de la TAR (OR: 0,85; 95 % CI: 0,75-0,96). Lucas y colegas [51] entrevistaron a 2500 pacientes del servicio de sida en John Hopkins (Baltimore) y encontraron que el 44 % de los consumidores activos de cocaína o heroína fallaron en el uso adecuado de la TAR, versus el 22 % de los inactivos o el 18 % de los no consumidores (OR: 4,8; 95 % CI: 2,8-8,3).

Curiosamente, este mismo estudio concluye que el uso de marihuana no se asocia con una mayor falla en el uso de la TAR. Adicionalmente, se observó que los consumidores activos de cocaína o heroína tuvieron un 34 % de mala adherencia, definida como no haber tomado dos dosis de antirretrovirales en las últimas dos semanas. Eso fue significativamente mayor que lo encontrado entre inactivos y no consumidores: 17 % y 24 % de mala adherencia,

respectivamente ( $p < 0,001$  comparados con los consumidores inactivos y  $p = 0,05$  comparados con los no consumidores). La disminución de la carga viral fue mayor entre los consumidores inactivos y los no consumidores: 1,6 y 1,7  $\log_{10}$ , comparados con los consumidores activos que tuvieron una reducción de 0,8  $\log_{10}$  ( $p < 0,001$  comparado con ambos grupos) [51].

*Tamización y diagnóstico:* el diagnóstico de estos trastornos no siempre se basa en la cantidad de sustancias consumidas, sino en patrones maladaptativos del comportamiento, alteraciones en la cognición, síntomas psicológicos o somáticos, así como en consecuencias en la vida, secundarias al uso de esas sustancias [13].

Según un consenso de expertos en trastornos psiquiátricos, en pacientes con VIH el tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias es eficaz para la prevención del VIH y la primera aproximación diagnóstica debe hacerse desde que el que el médico general identifique el consumo de sustancias. En ese momento, es preciso identificar la motivación para cambiar del paciente y remitirlo a un centro especializado en toxicomanías, donde se le puede dar un abordaje integral [14].

Para la tamización de trastornos por abuso de sustancias, se sugiere utilizar la herramienta para la tamización del abuso de sustancias (DAST-20). Esta consiste en un cuestionario de veinte preguntas que ponen el relieve en si el uso de una sustancia está afectando la vida de la persona y no en el tiempo que lleva consumiéndola. Se pueden obtener hasta veinte puntos y se interpreta según el puntaje con un rango de severidad del abuso de la sustancia ya sea bajo, intermedio, importante o severo [13]. También puede utilizarse la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta, un cuestionario desarrollado por la Organización Mundial de la Salud para el adecuado diagnóstico de enfermedades mentales, utilizada en la población que vive con VIH y que tiene buenas propiedades psicométricas [52].

El DSM-V propone que el diagnóstico del trastorno por abuso de sustancias se hace cuando existe un patrón de consumo de alguna sustancia que provoca un deterioro o malestar

clínicamente significativo y que se manifiesta en, al menos, dos de los siguientes hechos mencionados en la tabla 1 en un plazo de doce meses [44]:

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos para abuso de sustancias del DSM-V [44]

1. Se consume la sustancia con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de la sustancia.
3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir la sustancia consumirla o recuperarse de sus efectos.
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir la sustancia.
5. Consumo recurrente de la sustancia que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Consumo continuado de la sustancia a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por sus efectos.
7. El consumo de la sustancia provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de la sustancia en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
9. Se continúa con el consumo de la sustancia a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por esta.
10. Tolerancia, definida por alguno de los siguientes hechos: a. Una necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de la sustancia para conseguir la intoxicación o el efecto deseado. b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de una sustancia.
11. Abstinencia, manifestada por alguno de los hechos siguientes: a. Presencia del síndrome de abstinencia característico de la sustancia. b. Se consume la sustancia (o alguna sustancia similar) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

*Tratamiento:* varios autores han mostrado que cuando se da tratamiento al abuso de sustancias mejora la adherencia a la TAR, por ejemplo, un estudio de Palepu y colegas [53] en el que se le hizo seguimiento a un grupo de 349 pacientes con VIH e historia de abuso de alcohol y otras sustancias, en que se les contactó cada seis meses en hasta siete ocasiones (con una media de tres ocasiones) para saber si habían recibido tratamiento para el abuso de sustancias y saber cómo esto había impactado su adherencia a la TAR. Así, se definió tratamiento para el abuso de sustancias con doce semanas en un centro de rehabilitación, con doce visitas a un profesional en salud mental o consejero en abuso de sustancias o haber participado en cualquier programa de mantenimiento con metadona. La adherencia a la TAR se consideró adecuada si había toma de medicamentos treinta días antes

a la encuesta y carga viral indetectable. Al inicio del estudio se encontró que el 59 % de los pacientes estaba recibiendo la TAR, lo cual se asoció directamente con el estar recibiendo tratamiento para el abuso de sustancias (OR ajustado: 1,70; 95 % CI: 1,03-2,83); sin embargo, no hubo asociación entre la adherencia y recibir tratamiento para el abuso de sustancias.

En otro estudio se evaluaron 659 pacientes VIH positivos a quienes se les realizó un cuestionario para definir el uso de diferentes sustancias (sedativos, analgésicos, inhalantes, anfetaminas, marihuana, cocaína, LSD y heroína). La adherencia a la TAR y tratamiento para el abuso de sustancias se definió como la toma del 95 % de los medicamentos de la TAR correctamente; para el uso de sustancias se usaron las categorías de usuario actual (último consumo en los últimos seis meses), exusuario de drogas (no haber consumido en los últimos seis meses) y no usuario de drogas; el tratamiento para el abuso de sustancias fue considerado haber realizado el esquema de los doce pasos, estar en mantenimiento con metadona o estar en algún centro de rehabilitación. Como resultado se vio que los usuarios actuales de sustancias fueron menos adherentes a la TAR (60 %) que los exusuarios (68 %) o los no usuarios (77 %) (p = 0,001) [54].

Se observó en un estudio en el que entrevistaron a 951 pacientes con VIH que el 71 % tenía un trastorno por abuso de sustancias; de ese porcentaje, únicamente el 24 % había recibido tratamiento para el trastorno. Del total de pacientes, solo el 50 % había discutido con el médico sobre las posibilidades de un tratamiento para el abuso de sustancias. Según estudios, las terapias en centros de rehabilitación son las menos utilizadas por su alto costo, y el VIH tiende a presentarse más en población de bajos recursos, por lo que la mayoría acuden a programas sin costo como el de doce pasos, más conocido por su uso en alcoholismo, en que se busca que la persona admita sus problemas con el alcohol y, a partir de ahí, siga unos pasos para superar la adicción y al final esté dispuesto a ayudar a otras personas con el mismo problema [48].

El tratamiento del trastorno por abuso de sustancias en la población con VIH se basa en terapias psicológicas de apoyo individual, grupal y familiar. La lamotrigina, la naltrexona y la mirtazapina se han recomendado para el consumo de cocaína, y las dos últimas para el consumo de anfetaminas [14]. No existen muchas más especificaciones para el tratamiento del trastorno por abuso de sustancias en los pacientes con VIH [48,55]; sin embargo, se ha recomendado para el abuso de opioides se ha descrito el uso de buprenorfina supervisado por un centro de tratamiento para el abuso de sustancias, aun cuando existe interacción entre el atazanavir y este opioide. Así mismo, la metadona es un tratamiento frecuente para uso de drogas intravenosas, incluidos pacientes con VIH [54]. Para el abuso de marihuana y sedantes-hipnóticos se recomienda la terapia psicosocial. Para el uso de tabaco se recomienda la terapia de remplazo de nicotina y psicoterapia cognitivo-conductual. Algunos medicamentos que han demostrado efectividad en este trastorno son el bupropión y la vareniclina [13,56].

*Triple diagnóstico:* se define como el trastorno por abuso de sustancias en una persona con otro trastorno psiquiátrico e infección por VIH. Se ha documentado que el abuso de sustancias aumenta considerablemente el riesgo de contraer VIH en un paciente con otro trastorno mental. Por esto se recomienda que en personas con enfermedad mental se haga seguimiento para diagnóstico de VIH y uso de sustancias; también para la infección por VIH, es decir, debe hacerse tamizaje para abuso de sustancias y otras enfermedades mentales en pacientes con VIH, ya que el triple diagnóstico implica un pronóstico pobre [13,55]. Cuando el abordaje de los pacientes con triple diagnóstico no se hace integralmente, es más probable que el paciente abandone el tratamiento y aumente el consumo de sustancias, aumenten los síntomas psiquiátricos, disminuya la adherencia a la TAR y, secundario a esto, aumente la carga viral.

En muchas ocasiones, el uso de sustancias se ha relacionado con experiencias traumáticas. En un estudio se tomó una muestra de 288 hombres y mujeres VIH positivos. El 16 % de

ellos cumplió criterios para trastorno de estrés postraumático, y de esos pacientes el 91 % tenía una historia de abuso de sustancias. También se sugiere que estos pacientes son más proclives a un deterioro neurocognitivo precoz, debido a la baja adherencia a la TAR y efectos directos de las sustancias en el sistema nervioso central. Los trastornos de personalidad más frecuentes en las personas infectadas con VIH son los del grupo B, especialmente antisocial y límite. De las personas con estos trastornos de personalidad se sabe también que tienen tendencia al abuso de sustancias y comportamientos sexuales de riesgo. Respecto al manejo, se ha visto que el apoyo social es esencial en el manejo de los pacientes con triple diagnóstico, así como una comunicación entre los profesionales de la salud que están tratando al individuo (psiquiatras, infectólogos, psicólogos, trabajadores sociales, etc.), ya que, de otro modo, es posible que el paciente reciba información contradictoria. Se debe ser consciente de que el progreso en el tratamiento puede verse afectado por recaídas y alteraciones en la adherencia de la TAR y se debe estar preparado para ello. Las terapias que nombra la literatura para el abuso de sustancias en el triple diagnóstico son la terapia cognitivo-conductual, modelos de apoyo social y de grupo, entrevistas motivacionales y terapias de observación directa [48].

#### *Deterioro neurocognitivo*

Las enfermedades neurocognitivas tienen mucha importancia en los pacientes infectados por VIH, debido a que estas alteran la adherencia a la TAR, disminuyen la calidad de vida y se relacionan con aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal, neoplasias no defintorias de sida o enfermedades metabólicas [8]. En sus comienzos, el espectro del DCAV era representado en su mayoría por la demencia asociada al VIH DAV; sin embargo, con la introducción de la TAR se observó una modificación entre las prevalencias de los distintos espectros del DCAV.

El estudio de Heaton y colegas, del 2010 (citado en Kaur y colegas [57]), donde se examinó el funcionamiento neuropsicológico en distintos dominios cognitivos de la persona (atención, memoria de trabajo y fluidez verbal), incluyendo la velocidad de procesamiento, mostró que el 52 % de los pacientes de una muestra de 1555 adultos infectados por VIH presentó alteraciones neurocognitivas. El mismo estudio mostró que el 33 % de la muestra tenía alteración neurocognitiva asintomática; el 12 %, trastorno neurocognitivo leve, y el 2 %, demencia asociada al VIH.

La velocidad de procesamiento es uno de los dominios cognitivos más afectados por la infección por VIH y se encontró en mayor proporción en los adultos mayores infectados por VIH [57]. Al mismo tiempo, el estudio realizado por Grant y colaboradores [58] mostró claramente cómo el deterioro neurocognitivo más frecuente es el asintomático, en un 70 %. Este diagnóstico sirve como predictor para la presencia de sintomatología temprana de deterioro neurocognitivo.

El proceso diagnóstico de esta comorbilidad en los pacientes infectados con VIH es bastante complejo, debido a que se considera un diagnóstico de exclusión, en el que se deben descartar enfermedades psiquiátricas, neurodegenerativas, cardiovasculares, metabólicas y consumo de sustancias. Esto debido a que existe un sinnúmero de patologías que pueden ocasionar deterioro cognitivo en los pacientes [18].

En la actualidad, existen algunas escalas de tamizaje para el diagnóstico de esta patología, como la Escala de Demencia del VIH, la Escala Internacional de Demencia de VIH, la Prueba de Mesa de Groove, entre otras. Cada una de ellas cuenta con sus ventajas y desventajas; sin embargo, hasta la fecha ningún organismo internacional, ni la futura guía colombiana, recomienda alguna escala sobre otras para la tamización de esta patología [50].

Una vez descartadas otras causas potenciales de deterioro cognitivo, se deben aplicar pruebas neuropsicológicas para poder establecer cuál es el diagnóstico del paciente dentro del espectro del

DCAV. Estas pruebas deben ser contextualizadas y adaptadas al contexto local de la población, debido a que no es posible utilizar los valores de referencia de otras poblaciones, porque se comparan los desempeños con los de la población general, valores que son cambiantes en las distintas regiones del mundo.

En cuanto al tratamiento, en la actualidad se discute acerca de si existe mejoría de los pacientes al incrementar el puntaje del Central Nervous System Penetration, el cual entre más alto sea, representa que la TAR tiene mayor concentración de los medicamentos en el líquido cefalorraquídeo; pero la evidencia actual es bastante controversial sin una recomendación clara hasta la fecha [59,60]. En los últimos consensos internacionales se ha sugerido que, en caso de que el paciente sea diagnosticado con DCAV, se debe iniciar la TAR lo más pronto posible, en caso de que no haya tomado previamente, y en caso de que se encuentra con TAR, se debe evaluar la adherencia a esta, y en caso de ser buena, se debe considerar optimizar el puntaje del Central Nervous System Penetration [23,61].

Hace unos meses, un estudio brasileño llevado a cabo por Troncoso y colegas [62] mostró la prevalencia de trastornos neurocognitivos y depresión en la población infectada por VIH, en la que el 53,2 % de las 114 personas evaluadas fueron positivas para un diagnóstico potencial de DCAV.

Por último, es importante resaltar el hecho de que si se hace una intervención temprana en las personas con deterioro cognitivo asociado a VIH, se aumenta la adherencia a la TAR de manera significativa, lo cual disminuye la prevalencia de dichas enfermedades [48].

## Conclusión

Los trastornos neuropsiquiátricos son una comorbilidad importante en la población con VIH, cuyas consecuencias son alteraciones en la adherencia a la TAR, incremento en la mortalidad y aumento de costos en el tratamiento de estos pacientes. En nuestro

país es relevante llevar a cabo una mejor caracterización epidemiológica de la enfermedad neuropsiquiátrica asociada a VIH. Como se vio en el estudio de Castillo y colaboradores [17], los autores resaltan la necesidad de hacer estudios prospectivos en el campo y señalan la existencia de un subregistro de trastornos neuropsiquiátricos en esta población.

Actualmente, las guías colombianas de atención integral a los pacientes que viven con VIH ofrecen directrices para el manejo de diferentes comorbilidades, incluyendo el DCAV, desde 2015; sin embargo, las patologías psiquiátricas no se encuentran contempladas en estas. Por lo tanto, se hace necesario mejorar los conocimientos sobre la asociación entre los trastornos neuropsiquiátricos y VIH en Colombia, para tener un mejor perfil local sobre la prevalencia de esta asociación e implementar las acciones terapéuticas para mejorar los resultados en adherencia y respuesta virológica en los pacientes afectados.

## Referencias

1. Organización de las Naciones Unidas (ONU). Objetivos de Desarrollo del Milenio Informe de 2014. New York; 2014.
2. United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. New York; 2013.
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
4. May MT, Gompels M, Delpech V, Porter K, Orkin C, Kegg S, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 2014;28(8):1193-202.
5. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338(13):853-60.
6. Beck EJ, Mandalia S, Williams I, Power A, Newson R, Molesworth A, et al. Decreased morbidity and use of hospital services in English HIV-infected individuals with increased uptake of anti-retroviral therapy 1996-1997. National Prospective Monitoring System Steering Group. *AIDS Lond Engl.* 1999;13(15):2157-64.
7. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord, Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4  $\geq 500/\text{mm}^3$  compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol.* 2012 Apr;41(2):433-45.
8. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999. 2007 Sep 1;46(1):72-7.
9. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. *Lancet Lond Engl.* 2007 Sep 8;370(9590):859-77.
10. Collins PY, Holman AR, Freeman MC, Patel V. What is the relevance of mental health to HIV/AIDS care and treatment programs in developing countries?: A systematic review. *AIDS Lond Engl.* 2006;20(12):1571-82.
11. Shacham E, Onen NE, Donovan ME, Rosenburg N, Overton ET. Psychiatric Diagnoses among an HIV-Infected Outpatient Clinic Population. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2014;
12. Vera-Villaruel PE, Pérez V, Moreno E, Allende A. Diferencias en variables psicosociales en sujetos VIH homosexuales y heterosexuales. *Int J Clin Health Psychol.* 2004;4(1):55-67.

13. Gallego L, Barreiro P, López-Ibor JJ. Diagnosis and clinical features of major neuropsychiatric disorders in HIV infection. *AIDS Rev.* 2011 Sep;13(3):171-9.
14. Grupo de Expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Sociedad Española de Psiquiatría (SEP), Grupo de Estudio de Sida (GESIDA), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Consensus document on psychiatric and psychological aspect in adults and children with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(1):53.e1-53e14. doi: 10.1016/j.eimc.2015.07.018
15. Melis G, Pia G, Piras I, Tusconi M. Mental disorders and HIV infection in the emergency department: epidemiology and gender differences. *Intern Emerg Med.* 2015 Jun;10(4):465-9. doi: 10.1007/s11739-014-1175-3
16. Ferrando SJ, Freyberg Z. Neuropsychiatric aspects of infectious diseases. *Crit Care Clin.* 2008;24(4):889-919.
17. Castillo A, Rincón-Hoyos HG, Lewis JE, Vélez JD, Bersh S, Penedo F, et al. Psychosocial and clinical characteristics and psychiatric co-morbidity among men and women with HIV/AIDS under Medical treatment at a tertiary health care center in Cali, Colombia. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2008;37:29-39.
18. Turner BJ, Laine C, Cosler L, Hauck WW. Relationship of gender, depression, and health care delivery with antiretroviral adherence in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med.* 2003 Apr;18(4):248-57.
19. Cook JA, Grey D, Burke-Miller J, Cohen MH, Anastos K, Gandhi M, et al. Effects of treated and untreated depressive symptoms on highly active antiretroviral therapy use in a US multi-site cohort of HIV-positive women. *AIDS Care.* 2006 Feb;18(2):93-100.
20. Puigventós F, Riera M, Delibes C, Peñaranda M, de la Fuente L, Boronat A. [Adherence to antiretroviral drug therapy. A systematic review]. *Med Clínica.* 2002 Jun 29;119(4):130-7.
21. Alvis Ó, De Coll L, Chumbimune L, Díaz C, Díaz J, Reyes M. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en adultos infectados con el VIH-sida. *An Fac Med.* 2009;70:266-72.
22. 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.
23. Mind Exchange Working Group. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013;56(7):1004-17.
24. McDonnell J, Haddow L, Daskalopoulou M, Lampe F, Speakman A, Gilson R, et al. Minimal cognitive impairment in UK HIV-positive men who have sex with men: Effect of case definitions and comparison with the general population and HIV-negative men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999. 2014;67(2):120-7.
25. Watkins CC, Treisman GJ. Neuropsychiatric complications of aging with HIV. *J Neurovirol.* 2012;18(4):277-90.
26. Neuhaus J, Jacobs DR, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis.* 2010;201(12):1788-95.
27. Albright AV, Soldan SS, González-Scarano F. Pathogenesis of human immunodeficiency virus-induced neurological disease. *J Neurovirol.* 2003;9(2):222-7.
28. Kovalevich J, Langford D. Neuronal toxicity in HIV CNS disease. *Future Virol.* 2012;7(7):687-98.
29. Bachis A, Mocchetti I. Brain-derived neurotrophic factor is neuroprotective against human immunodeficiency virus-1 envelope proteins. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1053:247-57.

30. Muresanu DF. Neuroprotection and neuroplasticity: A holistic approach and future perspectives. *J Neurol Sci.* 2007;257(1-2):38-43.
31. Avdoshina V, Garzino-Demo A, Bachis A, Monaco MCG, Maki PM, Tractenberg RE, et al. HIV-1 decreases the levels of neurotrophins in human lymphocytes. *AIDS Lond Engl.* 2011;25(8):1126-8.
32. Desai S, Ronquillo R, Usuga X, Martinson J, Adeyemi O, Tenorio A, et al. Immune senescence, activation and abnormal T cell homeostasis despite effective HAART, a hallmark of early aging in HIV. Documento procedente de la 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, Canada; 2009.
33. Plaeger SF, Collins BS, Musib R, Deeks SG, Read S, Embry A. Immune activation in the pathogenesis of treated chronic HIV disease: a workshop summary. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28(5):469-77.
34. Al-Hakeim HK, Al-Rammahi DA, Al-Dujaili AH. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNF $\alpha$  proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation. *J Affect Disord.* 2015;182:106-14.
35. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry.* 2001 May;158(5):725-30.
36. Secor AM, Wahome E, Micheni M, Rao D, Simoni JM, Sanders EJ, et al. Depression, substance abuse and stigma among men who have sex with men in coastal Kenya. *AIDS Lond Engl.* 2015 Dec;29 Suppl 3:S251-9.
37. Ferrando SJ, Freyberg Z. Treatment of depression in HIV positive individuals: a critical review. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl.* 2008 Feb;20(1):61-71.
38. Carrico AW, Riley ED, Johnson MO, Charlebois ED, Neilands TB, Remien RH, et al. Psychiatric risk factors for HIV disease progression: the role of inconsistent patterns of antiretroviral therapy utilization. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999. 2011;56(2):146-50.
39. Bengtson AM, Pence BW, O'Donnell J, Thielman N, Heine A, Zinski A, et al. Improvements in depression and changes in quality of life among HIV-infected adults. *AIDS Care.* 2015;27(1):47-53.
40. Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, London AS, Caetano R, Burnam MA, et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *J Stud Alcohol.* 2002;63(2):179-86.
41. Míguez-Burbano MJ, Espinoza L, Whitehead NE, Bryant VE, Vargas M, Cook RL, et al. Brain derived neurotrophic factor and cognitive status: the delicate balance among people living with HIV, with and without alcohol abuse. *Curr HIV Res.* 2014;12(4):254-64.
42. Wandera B, Tumwesigye NM, Nankabirwa JI, Kambugu AD, Parkes-Ratanshi R, Mafigiri DK, et al. Alcohol consumption among HIV-infected persons in a large urban HIV clinic in Kampala Uganda: A constellation of harmful behaviors. *PloS One.* 2015;10(5):e0126236.
43. Ferro EG, Weikum D, Vagenas P, Copenhaver MM, Gonzales P, Peinado J, et al. Alcohol use disorders negatively influence antiretroviral medication adherence among men who have sex with men in Peru. *AIDS Care.* 2015;27(1):93-104.
44. American Psychiatry Association A. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Publishing; 2013.
45. Chander G, Himelhoch S, Moore RD. Substance abuse and psychiatric disorders in HIV-positive patients: Epidemiology and impact on antiretroviral therapy. *Drugs.* 2006;66(6):769-89.
46. Ludford KT, Vagenas P, Lama JR, Peinado J, Gonzales P, Leiva R, et al. Screening for drug and alcohol use disorders and their association with HIV-related sexual risk



- behaviors among men who have sex with men in Peru. *PloS One*. 2013;8(8):e69966.
47. Cofrancesco J, Scherzer R, Tien PC, Gibert CL, Southwell H, Sidney S, et al. Illicit drug use and HIV treatment outcomes in a US cohort. *AIDS Lond Engl*. 2008;22(3):357-65.
  48. Durvasula R, Miller TR. Substance abuse treatment in persons with HIV/AIDS: challenges in managing triple diagnosis. *Behav Med Wash DC*. 2014;40(2):43-52.
  49. Mocroft A, Madge S, Johnson AM, Lazzarin A, Clumeck N, Goebel FD, et al. A comparison of exposure groups in the EuroSIDA study: Starting highly active antiretroviral therapy (HAART), response to HAART, and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1999 Dec 1;22(4):369-78.
  50. Gebo KA, Fleishman JA, Conviser R, Reilly ED, Korthuis PT, Moore RD, et al. Racial and gender disparities in receipt of highly active antiretroviral therapy persist in a multistate sample of HIV patients in 2001. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2005 Jan 1;38(1):96-103.
  51. Lucas GM, Cheever LW, Chaisson RE, Moore RD. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2001 Jul 1;27(3):251-9.
  52. Orlando M, Burnam MA, Sherbourne CD, Morton SC, London AS, Hays RD, et al. Brief screening of psychiatric disorders among a national sample of HIV-positive adults: concordance between the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) and the CIDI Short Form (CIDI-SF). *Int J Methods Psychiatr Res*. 2001;10(2):97-107.
  53. Palepu A, Horton NJ, Tibbetts N, Meli S, Samet JH. Uptake and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected people with alcohol and other substance use problems: the impact of substance abuse treatment. *Addict Abingdon Engl*. 2004 Mar;99(3):361-8.
  54. Hicks PL, Mulvey KP, Chander G, Fleishman JA, Josephs JS, Korthuis PT, et al. The impact of illicit drug use and substance abuse treatment on adherence to HAART. *AIDS Care*. 2007 Oct;19(9):1134-40.
  55. Blank MB, Himelhoch S, Walkup J, Eisenberg MM. Treatment considerations for HIV-infected individuals with severe mental illness. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013 Dec;10(4):371-9.
  56. Weiss L. Substance related disorders. En: *Clinical psychiatry essentials*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 149-59.
  57. Kaur J, Dodson JE, Steadman L, Vance DE. Predictors of improvement following speed of processing training in middle-aged and older adults with HIV: A pilot study. *J Neurosci Nurs J Am Assoc Neurosci Nurses*. 2014;46(1):23-33.
  58. Grant I, Franklin DR, Deutsch R, Woods SP, Vaida F, Ellis RJ, et al. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology*. 2014 Jun 10;82(23):2055-62.
  59. Sacktor N, Nakasujja N, Okonkwo O, Skolasky RL, Robertson K, Musisi S, et al. Longitudinal neuropsychological test performance among HIV seropositive individuals in Uganda. *J Neurovirol*. 2013;19(1):48-56.
  60. Ellis RJ, Letendre S, Vaida F, Haubrich R, Heaton RK, Sacktor N, et al. Randomized trial of central nervous system-targeted antiretrovirals for HIV-associated neurocognitive disorder. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014;58(7):1015-22.
  61. Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Podzamczek Palter D, Muñoz-Moreno JA, Alcolea Rodríguez D, Alonso Villaverde C, Antela López A, et al. [Consensus statement on the clinical management of human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2014 Jan;32(1):37-47.

62. Troncoso FT, Conterno L de O. Prevalence of neurocognitive disorders and depression in a Brazilian HIV population. Rev Soc Bras Med Trop. 2015;48(4):390-8.