

Demencia por HIV. Una revisión 35 años después (1981-2015)

Marcelo Corti

*Profesor Titular, Departamento de Medicina, Orientación Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA
Jefe División B, VIH-SIDA, Hospital de Infecciosas "F. J. Muñiz", Buenos Aires, Argentina
E-mail: marcelocorti@fibertel.com.ar*

Resumen

Esta revisión pretende mostrar los distintos modelos clínicos que atravesó el impacto del HIV-1 sobre el cerebro, sintetizado en la categoría difusa, pero aún vigente entre los infectólogos, de encefalopatía por HIV. Abarca las más de 3 décadas transcurridas desde el inicio de la epidemia, iniciándose con el modelo estático-infectológico de WD Snider, desarrollado en 1983 en base a un gran estudio neuropatológico de pacientes con SIDA. Continúa con el tal vez más compacto de todos ellos, el complejo SIDA-demencia, descrito por el grupo encabezado por BA Navia, en 2 notables trabajos de 1986, configurándolo de modo sólido como una entidad neuropsiquiátrica consistente. En 1996, y ya en el comienzo de la era HAART, se pasa a un tercer modelo, con el hallazgo de buenas correlaciones entre la clínica, el componente neuropsicológico de patrón subcortical, con discriminación de las formas leve/moderada, de la grave o demencia, apoyadas también en las neuroimágenes estructurales, metabólicas y funcionales, más la búsqueda constante de marcadores de diagnóstico confiables en el LCR. En los últimos 10 años se alcanza el modelo actual, coincidente ya con la era HAART avanzada, en que se pasa a un paradigma híbrido de daño cerebral asociado al HIV, con aumento de la prevalencia a pesar del tratamiento antirretroviral, formas clínicas atípicas o inactivas y vinculación patogénica con otras entidades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o el síndrome de reconstitución inmune del SNC. Todo lo establecido por las evidencias encontradas en estos 35 años, nos lleva a pensar que la encefalopatía del SIDA original, debería ser considerada como una condición compartimentalizada, paralela a la enfermedad HIV-1, que reclama un abordaje específico de los pacientes que la padecen.

Palabras clave: VIH-SIDA - Demencia - Desórdenes neurocognitivos.

HIV- DEMENTIA. A REVIEW THIRTY FIVE YEARS AFTER (1981-2015)

Abstract

In this review, the intention is to present the four clinical models of HIV-1-brain damage, named with the diffuse category of HIV-encephalopathy. It contains the past three decades, since the first static-infectological model of Snider WD, developed in 1983, based in a great neuropathological trial with AIDS patients. The second one, maybe the most compact of them, was the AIDS-dementia complex, published by the Navia BA group, in two notable papers published in 1986. This resulted in a consistent HIV-neuropsychiatric condition, till 1996, when HAART era begun. In a third early-HAART evolving model, we can find good correlations between the different levels: clinical (mild-moderate/severe forms), neuropsychological (subcortical pattern), neuroimaging, and LCR-markers. In the last-current paradigm, coincident with the advanced HAART treatments, the original HIV-encephalopathy became in a hybrid-complex compartmentalized condition, in contact with other neurodegenerative entities, like Alzheimer disease, Parkinson disease or the CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome, with a high prevalence, atypical clinical forms, and with the demand of a specific management, in parallel to the systemic HIV disease.

Key words: HIV-AIDS - Dementia - Neurocognitive disorders.

Introducción

El compromiso neurológico es una complicación frecuente de la enfermedad debida al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV/SIDA) y se asocia con una elevada morbilidad. Estas complicaciones pueden clasificarse en primarias, o sea aquellas vinculadas directamente con el retrovirus, y secundarias, que incluyen las infecciones oportunistas y tumores relacionados con la inmunodeficiencia.

Las manifestaciones neurológicas pueden presentarse en cualquiera de las 3 etapas en que se divide la historia natural de la enfermedad. Durante la etapa inicial o síndrome retroviral agudo, las manifestaciones clínicas más comunes son la meningitis aséptica, la mielitis aguda de seroconversión, las neuropatías periféricas y el síndrome de Guillain-Barré.

En la etapa intermedia o crónica predominan las neuropatías de causa inmune, el herpes-zoster monomelic, el deterioro neurocognitivo asociado al HIV de diferente grado y las que se asocian a toxicidad por fár-

macos antirretrovirales o por otras drogas utilizadas en el tratamiento de estos pacientes.

En la etapa final, o de SIDA propiamente dicha, las infecciones oportunistas y los tumores que comprometen el sistema nervioso central (SNC) son las causas más frecuentes del compromiso neurológico.

Finalmente, el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) asociado a la TARGA también puede tener expresión neurológica a través de la exacerbación o aparición de cuadros de criptococosis, neurotuberculosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva.

En esta revisión se analizan cuatro modelos diferentes de impacto HIV a nivel cerebro, desde el inicio de la epidemia de SIDA en 1981. La discriminación conceptual-estructural en 4 modelos (o paradigmas), se justifica si queremos entender la concepción actual del espectro neuro-HIV, en relación con su manejo diagnóstico y potencial tratamiento en la era de la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART por su sigla en inglés). Los 4 modelos que se describen se encuentran incluidos en el Cuadro 1 (Ver Cuadro 1).

Cuadro 1. Los cuatro modelos diferentes de impacto del HIV a nivel cerebral.

- Modelo de primera generación (1981-1983): *Encefalitis subaguda asociada al SIDA*.
- Modelo de segunda generación (1986-1996): *Complejo SIDA-Demencia (CSD-ADC por su sigla en inglés)*.
- Modelo de tercera generación (1996-2006): *Desorden neurocognitivo asociado al HIV/ Demencia asociada al HIV (DAH/HAD por su sigla en inglés)*.
- Modelo de cuarta generación (2007-2015): *Desorden neurocognitivo asociado al HIV- Frascati (DNAH-HAND por su sigla en inglés)*.

Modelo de Primera Generación (1983-1986)

La encefalitis subaguda asociada al SIDA

Este primer modelo muestra el daño cerebral observado en pacientes con SIDA, y es predominantemente estático e infectológico. Estuvo vigente entre 1983, año de publicación del trabajo de referencia por el grupo de Snider y colaboradores (1), y 1986. Se categoriza como una encefalitis subaguda de etiología viral, en el contexto de la inmunosupresión grave que caracterizaba a ese momento inicial de la epidemia. El estudio histopatológico y clínico que realizaron, incluyó 50 autopsias de pacientes fallecidos por SIDA, integra por primera vez a esta encefalopatía subaguda al espectro de patologías oportunistas y tumores que pueden comprometer el SNC de estos pacientes y que se agrupan bajo el nombre de neuro-SIDA (1). La encefalopatía descrita puede considerarse como la precursora infectológica-naturalística en la era pre-HAART de lo que hoy conocemos como demencia por HIV (2, 3).

Los marcadores clínicos del modelo ponen en evidencia las manifestaciones de deterioro cognitivo y conductual del proceso encefalítico subagudo. En el deterioro

cognitivo se destaca el marcado retardo psicomotor como epítome del fenómeno. Los pacientes evolucionan en semanas o meses hacia la apatía con retracción y aislamiento social, anorexia e incontinencia esfinteriana, alcanzando en la fase final un cuadro completo de demencia (1).

Los autores correlacionan las manifestaciones clínicas con cambios inespecíficos observados en el LCR tales como pleocitosis a predominio linfomononuclear, aumento del nivel de proteínas, descenso de la glucorraquia y pruebas negativas para otras infecciones oportunistas del SNC. En las neuroimágenes, tomografía computarizada, sobresale la atrofia global, con hipodensidad de la sustancia blanca periventricular y ausencia de lesiones focales (1).

Entre los hallazgos neuropatológicos, foco principal de este estudio, se comprobó la atrofia cerebral global, a predominio del lóbulo frontal o frontotemporal bilateral, con cambios en la sustancia blanca/sustancia gris, que pueden incluir el tronco cerebral, el cerebelo y la médula espinal. Se observan nódulos microgliales en la sustancia gris, células con inclusiones citomegálicas, focos de desmielinización en la sustancia blanca y astrocitosis reactiva. En aquel momento, estos cambios

neuropatológicos fueron atribuidos a una posible coinfección con citomegalovirus (CMV), en virtud de la alta prevalencia de esta infección en estudios previos en sujetos homosexuales, HIV positivos, o en pacientes inmunodeprimidos (4, 8).

Esta encefalopatía viral progresiva y dementizante, como diagnóstico de exclusión, fue el trastorno del espectro neuro-SIDA más prevalente de la serie de 50 casos estudiados por el grupo de Snider (1).

En 1985, la comunicación de Ho D y colaboradores, sobre el aislamiento del HTLV-III (9), luego denominado HIV, de los tejidos nerviosos y del LCR, abrió la ventana del para el conocimiento del neurotropismo del retrovirus, y su responsabilidad en la hasta aquí llamada demencia relacionada/asociada al SIDA. Esta perspectiva permitió el ingreso en un nuevo paradigma un año después, con los notables trabajos de BA Navia y colaboradores (10, 11).

Modelo de segunda generación (1986-1996)

Complejo SIDA-Demencia

Este segundo modelo que abarcó una década de la era pre-HAART, ya tiene una configuración neuropsiquiátrica completa. Se inaugura con los 2 trabajos encabezados por BA Navia en 1986 (10, 11), dos estudios basados en los hallazgos clínicos y neuropatológicos de esta nueva entidad nosológica.

La descripción clínica abarca los tres dominios: cognitivo, conductual y motor, inaugurando el concepto de complejo demencial asociado al SIDA. Las manifestaciones mayores del complejo incluyen: mutismo, debilidad en los miembros inferiores con ataxia, incontinencia esfinteriana, mioclonus y convulsiones (10). Estos signos clínicos se correlacionan con los hallazgos histopatológicos encontrados en la sustancia blanca, como células multinucleadas, inclusiones citomegálicas, infiltrados macrofágicos perivasculares y nódulos microgliales. La mielopatía vacuolar concomitante explica la debilidad en las piernas y la incontinencia esfinteriana (11). Queda establecido entonces que los marcadores clínicos mayores del complejo son el deterioro cognitivo progresivo, acompañado de manifestaciones motoras y conductuales, configurando la noción de complejo aludida, y ya no la encefalitis estática del modelo previo (1, 10, 11).

Esta categorización nosológica abrió luego el camino para designar a esta demencia como enfermedad marca-dora de SIDA en el Staging System de los CDC, en virtud de su comprobada relación fisiopatogénica con el retrovirus (10, 12).

El complejo SIDA-Demencia (CSD - AIDS Dementia Complex) resultó entonces como un concepto emergente que ligaba el daño cerebral del retrovirus HTLV III/HIV a la producción de un cuadro demencial progresivo, con un patrón clínico-neuropatológico predominantemente subcortical. Este modelo ya separó etiológicamente a la encefalopatía subaguda de la infección cerebral concomitante por el herpesvirus CMV, referida en el modelo encefalítico anterior de Snider (1).

El CSD de Navia (10) se mantuvo como paradigma estable del proceso cerebral que afectó a los enfermos de SIDA durante 10 años, con una excelente correlación en las neuroimágenes, ya analizada con los estudios de resonancia magnética que objetivaban la atrofia global y la presencia de lesiones características en la sustancia blanca subcortical. Estos nuevos hallazgos dieron lugar, además, a la búsqueda intensa de algún marcador del LCR, que pudiera servir como testigo confiable para el diagnóstico y monitoreo del proceso, como la beta-2 microglobulina, la neopterina y el ácido quinolínico, cuyos niveles elevados guardan relación con la gravedad del proceso (10, 11, 13, 14, 15).

En 1988, Price y Brew, dos de los gestores de este modelo de segunda generación, publican en la revista Science la primera descripción que vincula de manera definitiva al virus causante del SIDA, llamado ahora HIV y su neurotropismo, con la demencia asociada a la enfermedad (16).

Cuatro años después de la descripción del complejo, se abre la primera gran hipótesis sobre la neuropatogénesis del proceso, con el trabajo de D Giullian y colaboradores (17). Se trata de la invasión del cerebro por el HIV a través de la barrera hematoencefálica, transportado por monocitos-macrófagos activados, que ingresan el virus al parénquima cerebral (hipótesis del caballo de Troya). Las células blanco del virus no son las neuronas de modo directo, sino que la infección recae en la microglia, macrófagos y células gigantes multinucleadas. El daño provocado se da por injuria neuronal indirecta, las neuronas permanecen sin infectarse, a partir de sustancias neurotóxicas que se liberan desde esas células monocitoides infectadas por el retrovirus, de la microglia invadida, o por la acción directa de la glicoproteína viral de envoltura gp120. Este complejo citotóxico reduce el crecimiento y la sobrevida neuronal en los cultivos de contacto experimentales entre las mismas y los linfomonocitos-CD4+ infectados por el HIV, llevándolas finalmente a la apoptosis (17).

A esta notable descripción neuropsiquiátrica inaugural, y su estabilización etiológica asociada con el HIV, se agregan en 1990 y 1991, ya con drogas antirretrovirales en uso, la organización nosológica dual ofrecida por el San Diego HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) de Grant-Atkinson con las categorías clínico-nosológicas de los Desórdenes Neurocognitivos Asociados al HIV-1 y discriminados en deterioro (desorden) neurocognitivo leve (DNCL) y la demencia por HIV (DAH) (18); y la propuesta por el AAN Working Group, que los clasificó en deterioro cognitivo/motor menor asociado al HIV (DCMM) y la DAH (19). En ambos modelos categoriales, además de introducir la noción de espectro, se realiza una jerarquización notable del dominio cognitivo (como en otras demencias), coexistente con el motor y el conductual. A partir de este modelo aparecen un gran número de trabajos neuropsicológicos, con el desarrollo de baterías ad hoc referidas al patrón lesional HIV del cerebro (20).

En 1995, sobre el filo del inicio de la era HAART, aparece el primer test rápido de tamizaje (screening test) para

la detección de DAH: el HIV Dementia Scale (HDS), desarrollado por el grupo de JC Mc Arthur, D Power y colaboradores (21). En él se exploran 4 dominios cognitivos que incluyen la memoria verbal, la velocidad psicomotora, la construcción visuo-espacial y la respuesta inhibitoria. El conocido Mini Mental State Examination de Folstein (MMSE) no aparece como adecuado para la exploración del daño subcortical neurocognitivo asociado al HIV.

En el modelo del CSD descrito, de ubicación previo a

la era HAART, sobresale la zidovudina (AZT) como droga antiviral con penetración y eficacia dentro del SNC siendo la primera alternativa de tratamiento para esta problemática. Su utilización en la década 1986-1996, permite pensar de manera retrospectiva en un régimen de neuro-monoterapia antirretroviral de la encefalopatía que nos ocupa (22, 23).

El Cuadro 2 muestra un esquema comparativo entre los primeros 2 modelos descriptos.

Cuadro 2. Esquema comparativo entre los dos primeros modelos descriptos.

	Modelo de 1ra generación	Modelo de 2da generación
Período	1983-1986	1986-1996
Nosología	Encefalopatía-SIDA/Demencia-SIDA	Complejo SIDA-Demencia
Virología	SNC-CMV/ HTLV-III	SNC-LCR/HTLV III/HIV
Clínica	Encefalitis subag—demencia	Comp cog-mot-cond—demencia
Neuro-Cognición		HDS/Batería Neuro-Psicológica
Neuroimágenes	Atrofia global. Hipodensidad de la sustancia blanca periventricular (TC)	Atrofia global/Lesiones de sustancia blanca (TC/ RM)
LCR	Cambios inespecíficos-químicos/celulares	Cambios inespecíficos-químicos/celulares Neopterina/ β -2 microglobulina/Acido quinolínico
Neuropatogénesis	SNC-CMV/ HTLV-III/SIDA	SNC-HTLV III/HIV/SIDA
Tratamiento		AZT (Zidovudina)
Bibliografía	Snider WD et al. <i>Ann Neurol</i> 1983. Ho DD et al. <i>N Engl J Med</i> 1985.	Navia B et al. <i>Ann Neurol</i> 1986 I/II (11, 12). Price RW et al. <i>Science</i> 1988 (16). Giullian et al. <i>Science</i> 1990 (17). Grant I et al. <i>JCPsych</i> 1990 (18). Power C et al. <i>JAHN</i> 1995 (21).

Modelo de tercera generación (1996-2006)

Desórdenes neurocognitivos por HIV/Demencia por HIV

Este es el primer modelo en el que la historia natural de la encefalopatía asociada al HIV se ve modificada de un modo evidente por la HAART en su fase temprana; aunque ya desde 1986 se disponía de drogas que penetran adecuadamente en el SNC, como la zidovudina o AZT. Se cifraron grandes esperanzas en la respuesta de la infección cerebral a la HAART, en forma similar a los resultados obtenidos a nivel sistémico por los fármacos antirretrovirales, con los que se consiguió llevar la carga viral plasmática a niveles indetectables por primera vez desde la eclosión de la epidemia.

Entre 1985 y 1992 (era pre-HAART) la incidencia de las llamadas condiciones neuro-SIDA principales -meningitis por criptococo, toxoplasmosis cerebral, neurotuberculosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y linfoma primario del SNC (LPSNC)- se encon-

traba en franco aumento; mientras que la incidencia de CSD se mantenía alta, aunque estable (24).

Un trabajo realizado en Australia por el grupo de J Dore y colaboradores en el período 1992-1997, refleja el rendimiento temprano de la HAART, contrastándolo con la fase precedente. Sin embargo, este trabajo muestra un aumento proporcional en la incidencia del CSD, respecto de otras enfermedades marcadoras de SIDA (AIDS Defining Illnesses), con un significativo incremento en la media del conteo de linfocitos T CD4+, al momento del diagnóstico del CSD. Los autores concluyen que la HAART tiene menos impacto sobre el daño cerebral asociado con el HIV, que sobre otras condiciones o comorbilidades marcadoras del SIDA (25).

Con el decurso de los primeros años de experiencia con el empleo de la HAART, comenzó a observarse el impacto de los fármacos antirretrovirales (ARV) en los distintos marcadores de deterioro neurocognitivo asociado al HIV. El enlentecimiento psicomotor (psychomotor slowing), se constituyó precozmente en el epítome del

daño neurocognitivo del sujeto infectado, incluso como factor predictivo para el desarrollo de la demencia asociada al SIDA (full blown AIDS), o la muerte. Comenzaron luego a publicarse trabajos sobre el impacto neuropsicológico de la HAART; así como su incidencia en la evolución de las lesiones observadas en las neuroimágenes, o el perfil licuoral, con sus marcadores virológicos de carga viral de HIV en LCR o de inmuno-activación (26, 27).

Los cambios inducidos a través de la infección productiva de macrófagos activados y de células de la glía, conduce a una serie de acontecimientos inmunoinflamatorios en el microambiente neuronal, que llevan a la apoptosis de estas células. El perfil metabólico in vivo que da la espectroscopia por resonancia magnética, con la amputación de la espiga correspondiente al metabolito cerebral N-acetil-aspartato (NAA), marcador de integridad neuronal, y el incremento de la relación mioinositol-colina (MI/CO), de activación glial, caracteriza el despliegue cerebral del HIV. Este no es un virus neuronal, sino mesodérmico, glial, con la particularidad de la pérdida indirecta de neuronas, observada sobre todo en la sustancia blanca del lóbulo frontal y en los ganglios de la base. Las curvas metabólicas, a pesar de ser subestimadas por los infectólogos, han probado ser más sensibles para el reconocimiento del daño cognitivo temprano que los estudios estructurales o las imágenes funcionales de tipo SPECT (28, 29).

Modelo de cuarta generación (2007-2015)

Desorden neurocognitivo asociado al HIV/Demencia asociada al HIV-Frascati

En los últimos 10 años se han producido una serie de cambios significativos sobre el modelo anterior, denominado HAART temprano, vinculados a: 1)

una marcada prolongación en la supervivencia de los pacientes con complejo demencial, a pesar del aumento de la cifras de prevalencia de las formas más leves de deterioro neurocognitivo (30); 2) la aparición de nuevas formas clínicas de demencia por HIV, asociadas al largo tiempo de sobrevida asociada con la eficacia de la HAART y a condiciones vinculadas como la edad o la prevalencia de coinfección con el virus de la hepatitis C (31); 3) el desarrollo de una nueva versión de pruebas de tamizaje para DAH, conocida como International HIV Dementia Scale (IHDS), que ha tenido gran penetración en los lugares de escasos recursos (32); 4) un nuevo esquema de categorización nosológica, con un espectro de 3 entidades: deterioro neurocognitivo asintomático, desorden neurocognitivo leve/moderado y demencia asociada al HIV, conocidos como criterios de Frascati (33); 5) un algoritmo de diagnóstico consolidado, en el que se impone la interpretación conjunta de síntomas clínicos, pruebas neurocognitivas, neuroimágenes estructurales, funcionales y por espectroscopia y el uso de una combinación de marcadores obtenidos del LCR (8, 34, 35); 6) la configuración de una lista de factores de riesgo confiables, como la edad, el nadir de linfocitos T CD4+, anemia, trombocitopenia, o determinantes genéticos del virus o del huésped; así como el conocimiento preciso de comorbilidades o condiciones de interferencia -confounding conditions- como la coinfección con HCV, depresión o consumo excesivo de alcohol o de sustancias de abuso (36); 7) el establecimiento de un rango para estimar la capacidad de penetración de las drogas antirretrovirales en el SNC -el llamado CNS Penetration-Effectiveness (CPE) Rank-, y de ese modo diseñar esquemas racionales de HAART (neuro-HAART) para la población de pacientes con DNAH (37).

El Cuadro 3 muestra un esquema comparativo entre los dos últimos modelos descriptos.

Cuadro 3. Esquema comparativo entre los dos últimos modelos descriptos.

	Modelo de 3ra generación	Modelo de 4ta generación
Período	1996-2006	2007-2015
Nosología	Desorden neurocognitivo leve/ Demencia asociada al HIV.	Desórdenes neurocognitivos asociados al HIV/Demencia asociada al HIV/ Frascati.
Virología	HIV-1	HIV-1 [compartimiento cerebral/ subespecies].
Clínica	Deterioro cognitivo leve-moderado/ demencia.	Amplio espectro de desórdenes neurocognitivos. Nuevas formas de demencia (inactivas).
Neuro-Cognición	HDS. Batería Neuro- Psicológica. Enlentecimiento psicomotor [epitome].	IHDS. Batería Neuro-Psicológica
Neuroimágenes	Atrofia global. Lesiones de la sustancia blanca en la RM. NAA/MI/CO alterados en la espectroscopia	Anormalidades en la DTI/ alteración del flujo sanguíneo en la SPECT. Hipometabolismo en ganglios basales en la PET.
LCR	CV-LCR/TNF- α /MCP-1-CCL-2/ β - 2microglobulina/Neopterinina.	Neurofilamentos/proteína TAU/ Precursor de la proteína amiloide.

Neuropatogénesis	HIV/Neuro-inflamación/monocitos/células de la glía activados. Pérdida neuronal a predominio frontal y en ganglios basales.	Toxicidad de ARV/ Envejecimiento simil-Alzheimer/SIRI
Tratamiento	HAART precoz	Neuro-HAART (CPE)
Bibliografía	Sacktor et al. J Neurovir 1996 (24). Brew et al. J Inf Dis 1997 (27). Dore et al. AIDS 1999 (25).	Dore et al. 2003 (30). Brew 2004 (31). Sacktor et al. 2005 (32). Antinori et al. 2007 (33). Letendre et al. 2008 (37).

Conclusión

Todos los avances descriptos en el conocimiento de la patogenia, diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía por HIV conducen a la idea de que se trata de una entidad compartimentalizada, cuya causa debe buscarse en una patogénesis neuroviral indirecta. La dificultad en su abordaje terapéutico, se vincula con el rendimiento sesgado de los regímenes de HAART para la supresión de la replicación viral dentro del SNC por cuestiones de concentración en el parénquima cerebral y en el LCR, o bien por la resistencia

potencial de las subespecies neurotropas presentes en ese reservorio viral.

Las correlaciones establecidas, al momento de decidir los esquemas de HAART, entre la condición clínico-cognitiva, el daño estructural, funcional o metabólico que pueden mostrar las neuroimágenes, el uso predictivo de marcadores licuorales y los fenotipos híbridos con otras condiciones neurológicas degenerativas, debe hacernos pensar que el espectro de DNAH constituye una condición neuropsiquiátrica paralela de gran complejidad asociada con la infección HIV, que se debe enfocar de manera específica (38) ■

Referencias bibliográficas

1. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka, CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immunodeficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983; 14: 403-18.
2. Price RW, Perry S. HIV-related neuropathology. In: Price RW, Perry S. editors. HIV, AIDS and the Brain. New York: Raven Press; 1994. p. 99-118.
3. Zegans LS, Gerhard AL, Coates TJ. Psychotherapies for the person with HIV disease. In: Zegans LS, Coates TJ, editors. Psychiatric manifestations of HIV disease. The psychiatric clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p. 149-162.
4. Drew WL, Mintz L, Miner RC, Sands M, Ketterer B. Prevalence of cytomegalovirus infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1981; 1143: 188-92.
5. Horowitz SI, Benson DE, Gottlieb MS, et al. Neurological complications of gay-related immunodeficiency disorder (abstract). *Ann Neurol* 1982; 12: 80.
6. Britton CB, Marquardt MD, Koppel B, et al. Neurological complications of the gay immunosuppressed syndrome: cli-

- nical and pathological features (abstract). *Ann Neurol* 1982; 39: 95-8.
7. Neuenburg JK. The neuropathology of HIV Pre- and Post-HAART. In: Goodkin K, Shapshak P, Verma A, editors. The spectrum of neuro-AIDS disorders: pathophysiology, diagnosis and treatment. Washington DC: ASM Press; 2008. p. 181-199.
8. Goodkin K, Aronow A, Baldwin G, Molina R, Zheng W, Hardy E. HIV-1- associated neurocognitive disorders in the HAART era. In: Goodkin K, Shapshak P, Verma A, editors. The spectrum of neuro-AIDS disorders: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Washington DC: ASM Press; 2008. p. 3-27.
9. Ho DD, Rota TR, Schooley RT, Kaplan JC, Allan JD, Groopman JE, et al. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313: 1493-7.
10. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986; 19: 517-24.
11. Navia BA, Cho E-S, Petito CK, Price RW. The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol* 1986; 19: 525-35.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Classification system for humanT-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. *Morb Mortal Weekly Rep (MMWR)* 1986; 35: 34-9.
13. Mc Arthur JC, Kumar AJ, Johnson DW, Selnes OA, Becker JT, Herman C, et al. Incidental white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging in HIV-1 infection. Multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3: 252-9.
14. Del Pan GJ, Mc Arthur JH, Aylward E, Selnes OA, Nance-Sproson TE, Kumar AJ, et al. Pattern of cerebral atrophy in HIV-1 infected individuals: results of a quantitative MRI analysis. *Neurology* 1992; 42: 212-30.
15. Price RW, Epstein LG, Becker JT, Cinque P, Gisslen M, Pulliam L, et al. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *Neurology* 2007; 69: 1781-8.
16. Price RW, Brew B, Sidtis J, Rosenblum M, Scheck AC, Cleary P. The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science* 1988; 239: 586-92.
17. Giuliani D, Vaca K, Noonan CA. Secretion of neurotoxins by mononuclear phagocytes infected with HIV-1. *Science* 1990; 250: 1593-6.
18. Grant I, Heaton RK. Human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) and the brain. *J Consult Clin Psychol* 1990; 58: 22-30.
19. Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology* 1991; 41: 778.
20. Cysque LA, Maruff P, Brew BJ. The neuropsychological profile of symptomatic AIDS and ADC patients in the pre-HAART era: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12: 368-82.
21. Power C, Selnes OA, Grim JA, Mc Arthur JC. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrov* 1995; 8: 273-8.
22. Portegies P, de Gans J, Lange JM, Derix MM, Speelman H, Bakker M, et al. Declining incidence of AIDS dementia complex after zidovudine treatment. *Br Med J* 1989; 299: 819-21.
23. Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW, Singer EJ, Collier AC, Richman DD, et al. Zidovudine treatment of the AIDS Dementia complex: results of a placebo-controlled trial. *AIDS Clinical Trials. Ann Neurol* 1993; 33: 343-9.
24. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, Kleeberger C, Selnes OA, Miller EN, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001; 56: 257-60.
25. Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew B. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1249-53.
26. Sacktor NC, Bacellar H, Hoover DR. Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS, and death. *J Neurovirol* 1996; 2: 404-10.
27. Brew J, Pemberton L, Cunningham P, Law M. Levels of HIV-1 RNA correlate with AIDS dementia. *J Infect Dis* 1997; 175: 963-6.
28. Ernst T, Itti L, Chang L. Changes in cerebral metabolism are detected prior to perfusion changes in early HIV-CMC: a coregistered MRS and SPECT study. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 859-65.
29. Corti M, Kasparas G. Comunicación al primer consenso argentino de trastornos neurocognitivos asociados al HIV/ SIDA, 2013.
30. Dore G, Mc Donald A, Li Y, Kaldor JM, Brew B, for the National HIV Surveillance Committee. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1539-45.
31. Brew B. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 2004; 18 (suppl 1): S75-S78.
32. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005; 19: 1367-74.
33. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Update research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69: 1789-99.
34. Price RW, Epstein LG, Becker JT, Cinque P, Gisslen M, Pulliam L, Mc Arthur JC. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *Neurology* 2007; 69: 1781-8.
35. Morris KA, Davies NWS, Brew B. A guide to interpretation of neuroimmunological biomarkers in the combined antiretroviral therapy-era of HIV central nervous system. *Neurobehavioral HIV Medicine* 2010; 2: 59-72.
36. Schouten J, Cinque P, Gisslen M, Reiss P, Portegies P. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART-era: a review. *AIDS* 2011; 25: 561-75.
37. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E. Validation of CNS Penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the CNS. *Arch Neurol* 2008; 65: 65-70.
38. Zivulnik JL. Therapy recommendations for HIV-associated neurocognitive disorders. *JAMA* 2008; 300: 2482.