

Introducción

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) es una importante causa de muerte entre los adultos de 25 a 44 años de edad. Esta infección genera una amplia gama de complicaciones neuropsiquiátricas secundarias al compromiso del sistema nervioso central (SNC) en una gran proporción de individuos. Con el incremento de la expectativa de vida, la incidencia de estas complicaciones puede también crecer. Esta revisión tiene como objetivo guiar a los clínicos en el reconocimiento y el tratamiento de la disfunción del SNC por HIV, revisando la neuropatología de la infección por HIV, detallando las presentaciones clínicas neuropsiquiátricas, y sugiriendo tratamientos multimodales.

Epidemiología

Desde su primera descripción en la literatura en 1981, los casos reportados de infección por HIV y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) han aumentado en número. Hasta junio del 2000, se ha reportado a los Centros para el Control de Enfermedades un total acumulado de 753.907 casos de SIDA en adultos y niños¹. Aproximadamente, 41% de estos individuos ha muerto. La transmisión del HIV ocurre exclusivamente por contacto con células infectadas a través de relaciones sexuales de cualquier tipo; por inoculación, ya sea por sangre infectada o sus derivados; o por transmisión intraparto, perinatal o pasiva, a través de la lactancia. La evidencia científica excluye otros métodos de transmisión como: aérea, fecal-oral, por insectos, por compartir utensilios de cocina o de higiene personal, o transmisión casual por el abrazo o el beso.

Diagnóstico e investigación de laboratorio

Las pruebas de laboratorio pueden medir anticuerpos anti HIV en la sangre, usualmente a las 6 a 8 semanas luego de la exposición al virus. Sin embargo, para resultados positivos precisos puede requerirse hasta 3 meses luego de la exposición; en casos raros, hasta 18. Las dos pruebas más comunes y preferidas para la detección de anticuerpos son las de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) y Western blot. Cuando estas pruebas no son concluyentes, como en casos en que no haya habido suficiente tiempo para que se hagan presentes anticuerpos detectables, los clínicos pueden considerar necesario realizar cultivos virales, detección de antígenos o amplificación genómica.

El HIV infecta directamente a los linfocitos T. Los linfocitos con el marcador de superficie CD4 (T4) son el blanco primario de la infección. Dado que el número de células CD4 disminuye a medida que la infección por HIV progresa, el recuento de laboratorio de estas células es una herramienta importante para evaluar el estado inmunológico de los pacientes con infección por HIV. Los conteos normales de CD4 van de 500 a 1.600 por milímetro cúbico. Un conteo de CD4 por debajo de 200/ml es diagnóstico de SIDA.

La determinación de la “carga viral” es un método más corriente para predecir la gravedad de la enfermedad, la progresión de la misma y el riesgo de muerte. Esta es una medida de cuántas partículas virales reales se encuentran en 1 milímetro cúbico de sangre. El método de la “carga viral” es ahora preferido al del conteo de CD4 para monitorizar la progresión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la resistencia al mismo. Aún no se conoce la relación entre la carga viral periférica y el desarrollo de

Autor

Francisco Fernández, MD

Profesor y Director del Departamento de Psiquiatría. Centro Médico de la Universidad de Loyola. Maywood, Illinois.

Correspondencia:

Francisco Fernández, MD.
Department of Psychiatry Loyola University Chicago. Stritch School of Medicine. Maguire Center, Suite 1940. 2160 S. First Avenue, Building 54, Room 154.
Phone: (708) 216-3272
Fax: (708) 216-5885
E-mail: fferna@lumc.edu

enfermedad neurológica relacionada al HIV, y debe determinarse si la carga viral en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es un predictor importante de compromiso del SNC por HIV o de su progresión².

Neuropatología y neuroimágenes

La penetración al SNC del HIV ocurre por diferentes mecanismos³. El pasaje directo del HIV a través de barreras endoteliales e infectando monocitos que pueden cruzar la barrera hemato-encefálica, es un medio común de propagación. El compromiso del SNC puede ocurrir tempranamente en el curso de la infección. Puede generar un amplio espectro de anomalías patológicas, ya sea por efecto directo del virus en el SNC, o por infecciones secundarias y neoplasias malignas (Tabla 1). Se cree que el HIV invade y destruye áreas subcorticales, especialmente los ganglios

efectos directos sobre las células neurales; indirectamente, por efectos neurotóxicos secundarios.

Las imágenes de tomografía computada (TAC) y de resonancia magnética (RMN) son útiles para demostrar la injuria relacionada al HIV, así como otros procesos patológicos. La resonancia magnética ha revelado reducciones volumétricas en la sustancia gris cerebral y también en la blanca, en pacientes HIV-positivos sin síntomas neurológicos⁴⁻⁵. La tomografía por emisión de positrones (PET)⁶ y la espectroscopía de resonancia magnética (MRS)⁷, han mostrado un incremento en el metabolismo de los ganglios basales y del lóbulo parietal derecho en pacientes con infección por HIV. Algunos autores han notado la reversión de las anomalías imagenológicas luego de tratamiento antirretroviral, paralelamente a la mejoría funcional neurológica de diversos grados³.

Tabla 1

Compromiso del sistema nervioso central en la infección por HIV

Infección primaria del SNC por HIV

- **Trastorno cognitivo-motor menor asociado al HIV (HMCMD)**
- **Complejo demencial asociado al HIV (HAD)**
- **Mielopatía**

Infecciones oportunistas secundarias

- **Aspergillus**
- **Candida albicans**
- **Coccidioides immitis**
- **Criptococo neoformans**
- **Citomegalovirus**
- **Virus herpes simple**
- **Micobacterium (atípico)**
- **Micobacterium tuberculosis**
- **Papovavirus**
- **Toxoplasma gondii**
- **Treponema pallidum**
- **Virus varicela zoster**

Neoplasias malignas

- **Sarcoma de Kaposi**
- **Linfoma primario o secundario del SNC**

Accidentes cerebrovasculares

basales y estructuras tèmpero-límbicas, pero también células de sostén, como los astrocitos. La destrucción de las regiones corticales es un hallazgo tardío, y se presenta clínicamente como un deterioro en las funciones cognitivas. Se piensa que la patogenia de la disfunción del SNC por HIV se produce por diferentes

Rasgos clínicos neurológicos y psiquiátricos

La infección por HIV puede causar diversos síndromes clínicos, siendo el SIDA el más severo de ellos. Las enfermedades neurológicas y psiquiátricas comórbidas asociadas al HIV pueden ser de difícil diagnóstico, debido a su superposición sintomática con varias infecciones, neoplasmas, endocrinopatías, deficiencias nutricionales, trastornos metabólicos, y neurotoxicidad relacionada al tratamiento. Los síndromes neuropsiquiátricos más comunes son: confusión mental (delirium), demencia, depresión, manía, psicosis y ansiedad.

Confusión mental (delirium)

El trastorno neuropsiquiátrico más común entre los individuos con infección por HIV es el delirium⁸. Las estimaciones de su prevalencia en pacientes HIV-positivos médicamente enfermos, llegan al 30 a 40 % de esa población.

Ya que la etiología del delirium en los pacientes infectados por HIV es multifactorial, se requiere una evaluación diagnóstica exhaustiva. Es importante poder distinguir causas como: hipoxemia, hipoglicemia, infecciones oportunistas (por ejemplo, toxoplasmosis o

criptococosis), infecciones virales, accidentes cerebro-vasculares, neurotoxicidad por sustancias de abuso o por tratamiento anti-HIV, disturbios metabólicos y electrolíticos.

Demencia

Los trastornos cognitivo-motores entre los individuos infectados por HIV son comunes y usualmente progresivos⁹. Hasta un 90% de los pacientes con infección por HIV sintomática experimentarán déficit cognitivos, al menos

1. Anomalías cognitivas/motoras/comportamentales (cada una de las siguientes)

a. Al menos dos de las siguientes presentes por al menos un mes

- (1) Afectación de la atención o la concentración
- (2) Bradipsiquia
- (3) Afectación de la memoria
- (4) Enlentecimiento motor
- (5) Alteraciones en la coordinación
- (6) Cambio en la personalidad, irritabilidad o labilidad emocional

b. Anomalía cognitiva/motora adquirida verificada por el examen clínico neurológico o por las pruebas neuropsicológicas (por ejemplo, velocidad motora fina, destreza manual, habilidades perceptivo-motoras, atención/concentración, velocidad de procesamiento de la información, abstracción/razonamiento, habilidades visuo-espaciales, memoria/aprendizaje, o velocidad del lenguaje)

2. El disturbio del #1 causa leve afectación del trabajo o de las actividades del diario vivir.

3. No se satisfacen los criterios para complejo demencial asociado al HIV-1 o para mielopatía asociada al HIV-1 (Tabla 3).

4. No hay evidencia de otra etiología, incluyendo: infección oportunista activa o neoplasia maligna del SNC, enfermedad sistémica severa, uso activo de alcohol o sustancias, abstinencia aguda o crónica de sustancias, trastorno adaptativo u otros trastornos psiquiátricos.

5. Seropositividad para HIV (test de ELISA confirmado por Western blot, reacción de cadena de polimerasa, o cultivo).

Se requiere el criterio A o B para el diagnóstico:

A. Complejo demencial asociado al HIV-1

Cada uno de los siguientes:

1. Anomalía adquirida en al menos dos de las siguientes habilidades cognitivas, por al menos un mes: atención/concentración, velocidad de procesamiento de la información, abstracción/razonamiento, habilidades visuo-espaciales, memoria/aprendizaje, y velocidad del lenguaje.

La disfunción cognitiva que causa afectación del trabajo o de las actividades del diario vivir, no debería ser atribuible solamente a enfermedad sistémica severa.

2. Al menos una de las siguientes:

(a) Anomalía adquirida en la función o desempeño motor verificada por el examen clínico, las pruebas neuropsicológicas, o ambos.

(b) Declinación en la motivación o el control emocional, o cambio en el comportamiento social.

3. Ausencia de alteración de conciencia durante un período lo suficientemente largo para establecer la presencia de #1.

4. No hay evidencia de otra etiología, incluyendo: infección oportunista activa o neoplasia maligna del SNC, otros trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresión), uso activo de alcohol o sustancias, o abstinencia aguda o crónica de sustancias.

5. Seropositividad para HIV (test de ELISA confirmado por Western blot, reacción de cadena de polimerasa, o cultivo).

B. Mielopatía asociada al HIV-1

Cada uno de los siguientes:

1. Anomalía adquirida en la función neurológica de las extremidades inferiores desproporcionada a la anomalía de las extremidades superiores, verificada por historia clínica confiable y examen neurológico.

2. El disturbio mielopático es lo suficientemente severo para requerir apoyo unilateral constante para caminar.

3. No se satisfacen los criterios para complejo demencial asociado al HIV-1.

4. No hay evidencia de otra etiología, incluyendo: neoplasma, lesión compresiva o esclerosis múltiple.

5. Seropositividad para HIV (test de ELISA confirmado por Western blot, reacción de cadena de polimerasa, o cultivo)

Tabla 2

Criterios para el diagnóstico clínico de trastorno¹⁰ cognitivo motor menor asociado al HIV-1

Tabla 3

Criterios para el diagnóstico clínico de complejo¹⁰ cognitivo/motor asociado al HIV-1

leves. La demencia plenamente desarrollada puede ocurrir en un 15-25% de los pacientes. El Grupo de Trabajo de SIDA de la Academia Americana de Neurología ha establecido criterios diagnósticos¹⁰ para reconocer cambios cognitivos sutiles tempranos, y para diferenciarlos de la demencia (tablas 2 y 3). Estimativamente, un 70% de los pacientes infectados por HIV desarrollará un trastorno cognitivo-motor menor asociado al HIV (HMCMD) en algún momento durante el curso de su enfermedad, y 20 a 30% completará los criterios diagnósticos para demencia asociada al HIV (HAD, o complejo demencial del SIDA). Aún se desconoce si ambos trastornos constituyen un continuum del compromiso del SNC por HIV, o si son entidades neurocomportamentales y neuropatológicas diferentes y separadas. Mientras que algunos reportes sugieren que la incidencia de HAD está disminuyendo, otros estudios, sobre pacientes que están recibiendo combinaciones de tratamientos antirretrovirales altamente activos (HAART), sugieren que la proporción de HAD, expresada como porcentaje del total de las enfermedades que definen al SIDA, subió del 4,4% al 6,5% a lo largo de dos años¹¹. Independientemente de si la incidencia de HMCMD y de HAD esté o no en ascenso, los psiquiatras deberían mantener un alto índice de sospecha al evaluar a los pacientes con infección por HIV con síntomas cognitivos o comportamentales en cualquier momento de la trayectoria de su enfermedad.

Los pacientes con HMCMD manifestarán alteraciones cognitivas que se reflejan en cambios en la atención y en las funciones de fijación, almacenado y evocación de la memoria, así como, también, en la psicomotricidad, la tasa de procesamiento de la información, y la motricidad fina. Al inicio, sólo las pruebas neuropsicológicas pueden detectar cambios significativos. A medida que la enfermedad progresa, los defectos se vuelven más acentuados y se acompañan de cambios en el humor y la personalidad. Estos cambios no tienen efectos formales en las actividades cotidianas o en el desempeño funcional. Los cambios propios de una HAD plenamente desarrollada, se asocian comúnmente a una declinación del funcionamiento global.

Los olvidos, la desatención, las dificultades de concentración, el enlentecimiento mental, la

pérdida de interés, la depresión y la anhedonia deberían ser siempre evaluados, en cualquier estadio de la enfermedad por HIV, despistando posibles trastornos cognitivos enmascarados como trastornos afectivos. Mantener un alto índice de sospecha, aun ante los síntomas cognitivo-motores más sutiles en una persona previamente asintomática, garantiza una investigación neurodiagnóstica completa. Como mínimo, ésta incluye: valoración metabólica, ya sea tomografía computada (TAC) o resonancia magnética cerebral (RMN), electroencefalograma (EEG), punción lumbar, y una evaluación toxicológica.

Psicosis

Casi un 8% de los pacientes infectados por HIV tiene una psicosis de algún tipo diagnosticada¹². Algunas de ellas son preexistentes a la infección por HIV, mientras que otras son consideradas resultado del compromiso del SNC por HIV. La mayoría de los pacientes con psicosis asociada al HIV, también manifiesta síntomas de deterioro cognitivo concomitante, como un HMCMD o una HAD^{13, 14}. La valoración médica debería incluir: imagenología, examen del LCR, y electroencefalograma (EEG), así como evaluación del estado metabólico, endócrino e inmunológico del paciente.

Trastornos de humor

Es conocido que la manía y la hipomanía acompañan a la infección por HIV, pero su prevalencia no se aproxima a la de la depresión³. Casi el 85% de los individuos infectados por HIV exhibe algún síntoma de depresión durante el curso de su enfermedad. El diagnóstico de depresión en la enfermedad por HIV puede ser complicado por factores como: tristeza apropiada en relación con una enfermedad que amenaza la vida, aflicción aguda y duelos múltiples, u otras reacciones psicológicas. Existen otros diagnósticos que también deben ser considerados, como: depresión debida a una enfermedad médica general, a abuso de sustancias o a medicación relacionada al HIV, sepsis secundaria a infección oportunista, neoplasias sistémicas, o complicaciones a nivel del SNC.

La ideación suicida en el contexto de enfermedad por HIV no debería considerarse una reacción normal o comprensible a tener una enfermedad fatal y estigmatizante. Clínicamente, debería ser vista como un signo de enfermedad depresiva. Los factores de riesgo para suicidio en pacientes con infección por HIV incluyen: episodio actual o pasado de depresión mayor, intentos de suicidio previos, abuso de sustancias, aislamiento social, percepción de carencia de sostén social, trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo, trastorno de personalidad, problemas interpersonales o laborales relacionados al HIV, y duelo complicado o múltiple¹⁵. La valoración de la depresión relacionada al HIV debería estar acompañada de una evaluación médica completa, para identificar componentes orgánicos potenciales de la enfermedad, y tratarlos consecuentemente. Como mínimo, esta evaluación debería incluir tests de función tiroidea, gasometría arterial, y valoración metabólica y toxicológica. Las pruebas neurodiagnósticas pueden ser necesarias en el subgrupo de pacientes en el que se sospecha compromiso neurológico.

Trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad afectan a alrededor de 17% a 36% de los pacientes con infección por HIV³. La ansiedad persistente y crónica subsiguiente a la notificación del status sérico afecta aproximadamente al 20% de esta población. Esta ansiedad puede evolucionar hacia un trastorno por estrés post-traumático completo. Los comportamientos de negación o evitación, secundarios a ansiedad relacionada al HIV no tratada, pueden disminuir la adherencia al tratamiento e interferir con el manejo médico de la enfermedad por HIV.

Dentro de la gama de trastornos de ansiedad descritos para los pacientes HIV positivos, el trastorno adaptativo con estado de ánimo ansioso parece ser el más prevalente. La ansiedad también puede ser generada por patologías médicas, especialmente en los pacientes con dolor, en aquellos con compromiso respiratorio debido a neumonía, o con compromiso neurológico debido a infecciones oportunistas o neoplasias malignas; asimismo, debe considerarse la ansiedad inducida por sustancias. Como en depresión, es esencial

una valoración médica completa para descartar problemas médicos que puedan estar causalmente relacionados con síntomas de ansiedad.

Manejo neurológico y psiquiátrico

El tratamiento de los trastornos psiquiátricos y neurológicos puede ser difícil en los pacientes con HIV/SIDA. Los planes de tratamiento para los trastornos neurológicos y psiquiátricos deben estar coordinados con un manejo médico óptimo del HIV/SIDA¹⁶.

Tratamiento de la confusión mental (delirium)

El delirium en los pacientes infectados por HIV puede ser tratado efectivamente con neurolepticos de alta potencia, administrados por vía oral o intramuscular, sin efectos adversos serios. En un estudio controlado de Breitbart y colaboradores⁸, los resultados mostraron que dosis bajas de haloperidol (2.8 ± 2.4 mg/día) y de clorpromacina (50 ± 23 mg/día) pueden ser beneficiosas para tratar pacientes confusos sin causar reacciones extrapiramidales (REPs) significativas. El lorazepam como agente único no fue efectivo ni bien tolerado, e incluso exacerbó el delirium en algunos pacientes.

El molindone, con su bajo riesgo de efectos adversos, puede ser administrado en forma segura a dosis de hasta 225 mg/día para controlar el delirium, y también la psicosis en pacientes que no pueden tolerar los neurolepticos mencionados arriba^{3, 15}. En nuestro centro, los neurolepticos atípicos (risperidona, olanzapina y quetiapina) han resultado efectivos para tratar el delirium, incluso en su forma hipoactiva. Sin embargo, no hay reportes sobre su uso en pacientes confusos infectados con HIV.

Aunque la administración intravenosa de haloperidol (IV-H) permanece en investigación hasta ahora, y no ha sido formalmente aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) para su uso en el delirium, se ha demostrado que es clínicamente efectiva^{17, 18, 19}. El IV-H puede usarse cuando el haloperidol u otros neurolepticos por vía oral

o intramuscular no han conseguido el control necesario sobre la sintomatología confusional o la agitación. Se han administrado en forma segura bolos reiterados de IV-H, en dosis de 0.5 mg a 10 mg y más, cada treinta a sesenta minutos hasta que el paciente está calmo o sedado (Tabla 4)^{17, 20}. La administración de la misma dosis total para alcanzar la sedación puede ser repetida por 24 horas más, y luego irse reduciendo en un 20-30% por día hasta que el tratamiento pueda ser discontinuado con seguridad. Los efectos secundarios relacionados con el tratamiento son menores, pero deberían ser monitorizados. En casos de agitación refractaria a un esquema de IV-H a horas fijas, puede usarse una infusión continua de IV-H²¹.

Tabla 4

Uso intravenoso del haloperidol para el control de la agitación¹⁷

1. Valorar la severidad de la agitación y determinar la dosis IV inicial de haloperidol:

Severidad de la agitación	Dosis IV inicial de haloperidol
leve	0.5-2.0 mg
moderada	5.0-10.0 mg
severa	10.0 o más

2. Evaluar la respuesta 20 minutos luego de la infusión IV. Si la agitación persiste, duplicar la dosis inicial.

3. Repetir el paso 2 hasta alcanzar el control efectivo de la agitación.

Tratamiento de la demencia

Se ha reportado que la Zidovudina (ZVD), el inhibidor de la transcriptasa reversa más comúnmente usado, mejora las alteraciones cognitivas y puede enlentecer la progresión a la HAD. La dosis óptima de ZVD para este efecto no ha sido determinada; sin embargo, Sitdis y colaboradores²² demostraron beneficios estadísticamente significativos en los tests neuropsicológicos con dosis de 2.000 mg/día.

Varias moléculas están siendo investigadas para su uso como agente único o en terapia combinada. Entre ellas se encuentran: la didanosina (ddI) y otros nucleósidos, la zalcitabina (ddC), la stavudina (DT4) y la lamivudina (3TC), y los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (nevirapina, delavirdina y efavirenz). En ninguno de estos se ha demostrado especial efectividad en el tratamiento

de la disfunción neurocognitiva en la infección por HIV^{3, 15}.

Los inhibidores de la proteasa²³ son otra clase de agentes anti-HIV que impiden la maduración de los viriones de HIV. Existen actualmente en el mercado cuatro inhibidores de la proteasa para uso clínico: indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir. Aún no disponemos de estudios controlados que demuestren su efecto en las funciones cognitivas o la demencia, pero son un agregado alentador al arsenal de medicamentos que pueden ser usados en tratamiento de combinación con los agentes inhibidores de la transcriptasa reversa para combatir la infección por HIV.

Algunos agentes nucleósidos son psicoactivos en sí mismos y pueden generar efectos colaterales como: depresión, manía, delirium, miopatía, desequilibrio motor, y neuropatías periféricas^{3, 15}. También puede ocurrir confusión, insomnio o somnolencia y ansiedad o nerviosismo.

Más allá de los tratamientos antivirales estándar, basados en la infección viral sistémica, puede también ser efectiva la farmacoterapia complementaria con agentes que hacen blanco específico en la infección del SNC. Los intentos para impedir la cadena neurotóxica de eventos secundarios al compromiso del SNC por HIV²⁴, se han focalizado en el bloqueo de la toxicidad generada de la unión del HIV a los receptores CD4 del SNC, con agentes como el péptido-T^{3, 15}. Se ha propuesto varias estrategias, como reducir la estimulación del receptor NMDA, removiendo o antagonizando los aminoácidos excitatorios con antagonistas del receptor NMDA (memantina o dizolcipina[MK-801]), o impedir el flujo de calcio con bloqueadores de los canales de calcio (como nimodipina), dantroleno o BAPTA (bis-o-aminophenoxyethane-N,N,N,N'-tetra-acetic acid). Aún no existe indicación clínica para ninguna de estas drogas^{3, 15}.

Los psicoestimulantes (metilfenidato y dextroanfetamina) han mejorado el funcionamiento cognitivo en la afectación cognitiva relacionada al HIV^{3, 15}. En nuestra experiencia clínica, el metilfenidato es mejor tolerado por los pacientes que la dextroanfetamina. Las dosis clínicas efectivas van de 10 a 90 mg/día, en dosis divididas, y pueden ser ajustadas según necesidad para satisfacer los requerimientos del paciente. El esquema de dosis usual debería ser

de 5 a 30 mg de metilfenidato, administrados a las 7 a.m., 10 a.m. y 1 p.m. Los efectos secundarios relacionados con los estimulantes son leves e incluyen: ansiedad, insomnio, taquicardia, y, raramente, anorexia. Es necesario valorar cuidadosamente el uso de estimulantes en pacientes con historia de trastornos por abuso de sustancias, y el beneficio debe superar claramente al riesgo involucrado en su indicación.

Tratamiento de la psicosis

La psicosis inducida por la infección por HIV requiere intervención a tiempo, y a menudo es combatida con la rápida tranquilización con neurolepticos. Sin embargo, los pacientes infectados por HIV son más sensibles a los efectos secundarios de los neurolepticos de alta potencia, como reacciones extrapiramidales (REPs) y síndrome neuroleptico maligno (SNM), y a la confusión y las convulsiones con los neurolepticos de baja potencia. Los antipsicóticos atípicos risperidona y olanzapina, han demostrado un buen control de la psicosis relacionada al HIV, sin sedación ni afectación cognitiva prominente^{3, 15}. El antipsicótico atípico más nuevo, la quetiapina, ha demostrado tener menos efectos antiparkinsonianos²⁵, y debería considerarse como agente de primera línea en pacientes con enfermedad neuropsiquiátrica sintomática. Se conoce poco sobre la administración conjunta de agentes atípicos con inhibidores de la proteasa; por lo tanto, se recomienda el uso de dosis bajas. Los únicos antipsicóticos que deberían ser evitados en coadministración con ritonavir, son la clozapina y el pimozide²⁶.

Tratamiento de los trastornos del humor

Los antidepresivos tricíclicos (ATCs) con efectos sedativos, como amitriptilina, imipramina o doxepina, pueden ser usados con precaución para tratar la depresión o el insomnio^{3, 15}. Estos agentes pueden inducir efectos anticolinérgicos que pueden exacerbar la afectación cognitiva relacionada con HIV, o inducir delirium e incluso convulsiones. La sequedad de la mucosa oral por efecto anticolinérgico puede llevar a riesgo de aftas. Los pacientes con enlentecimiento psicomotor

pueden hallar más útiles a los ATCs menos sedativos, como las aminas secundarias desipramina o protriptilina. Clínicamente, los ATCs pueden ser beneficiosos en el tratamiento del dolor neuropático, exista o no depresión. La trazodona, con sus efectos anticolinérgicos mínimos, parece ser bien tolerada, y puede iniciarse a dosis de 25-50 mg al acostarse, e incrementarse de a 25-50 mg cada 3-5 días, hasta que la respuesta clínica sea evidente^{3, 15}. La trazodona es sedativa, pero este efecto puede ser usado para beneficiar al paciente con insomnio severo. También se ha reportado hipotensión ortostática como efecto secundario de la trazodona, que puede ser significativo en pacientes con disautonomía relacionada al HIV. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), como fluoxetina, sertralina, paroxetina, y citalopram, con sus efectos anticolinérgicos mínimos, se han reportado útiles para tratar la depresión relacionada al HIV^{3, 15}. La fluvoxamina fue mal tolerada en un ensayo con pacientes deprimidos infectados por HIV^{3, 15}. El efecto estimulante del bupropion puede ser particularmente útil en el paciente retraído o apático^{3, 15}. A diferencia de los estimulantes, no se ha encontrado mejoría cognitiva con su uso. Sin embargo, debería ser usado con precaución en pacientes con lesiones del SNC, ya que han aparecido convulsiones con dosis mayores de 200 mg/día. La venlafaxina y la mirtazapina han sido bien toleradas y efectivas, con un bajo potencial de interacciones medicamentosas^{3, 15}. En nuestra experiencia clínica, hemos observado que la nefazodona es igualmente bien tolerada por los pacientes con infección por HIV. Sin embargo, es un potente inhibidor de la isoenzima 3A4, y su uso en pacientes que reciben el inhibidor de la proteasa ritonavir debería ser evitado debido a las potenciales interacciones droga-droga¹⁵.

Los psicoestimulantes, como el metilfenidato y la dextroanfetamina, se han encontrado especialmente efectivos para tratar a los pacientes que tienen depresión coexistente con afectación cognitiva, o aquellos para quienes otros antidepresivos no han sido eficaces como agente único, o han sido mal tolerados debido a efectos secundarios severos o refractarios²⁷. Se puede observar una mejoría rápida, a menudo en las horas siguientes a la primera

dosis, produciéndose activación psicomotora, estimulación del apetito y mejoría global en las funciones cognitivas.

Los pacientes que habían usado carbonato de litio para su depresión antes de que se les diagnosticara el HIV, pueden continuar con su tratamiento con monitorización cuidadosa¹⁵. Los pacientes tratados con carbonato de litio que desarrollan diarrea o pérdida de líquido significativas, de cualquier naturaleza, pueden ser proclives a neurotoxicidad o nefrotoxicidad. Aquellos tratados previamente con inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs) deberían ser cuidadosamente monitorizados, ya que éstos son teóricamente incompatibles con la administración concomitante de ZVD, que se ha reportado tiene un efecto inhibitorio de la catecol-O-metil-transferasa³.

Se ha encontrado que el antiepiléptico ácido valproico (a dosis de 750-1.250 mg/día) controla mejor la manía que el litio y los neurolépticos en casos asociados con anomalías varias de la RMN cerebral²⁸. Reportes anecdóticos apoyan el uso de la carbamazepina y la gabapentina en el tratamiento de la manía relacionada al HIV.

Al usar antidepresivos y anticonvulsivantes en individuos infectados por HIV, es importante recordar su interacción potencial con los inhibidores de la proteasa^{15, 26, 29, 30, 31, 32}. Ya que estos fármacos son metabolizados a través del sistema citocromo P-450, es posible un incremento en los niveles plasmáticos, debido a la competencia por el sistema enzimático con los medicamentos anti-HIV, específicamente con los inhibidores de la proteasa. Como no hay pautas definitivas, se debería ser cuidadoso al agregar un psicotrópico a un régimen de medicación que incluya a uno de los inhibidores de la proteasa¹⁵. En nuestra experiencia clínica, la administración conjunta de cualquier antidepresivo o estabilizador del humor con inhibidores de la proteasa, requiere el uso de bajas dosis. Se recomienda monitoreo clínico y, de ser posible, de laboratorio. Los agentes que con menos probabilidad interfieren con los sistemas de la isoenzima CYP-450, o con la inhibición de la gluconiltransferasa son: venlafaxina, mirtazapina, litio y gabapentina^{15, 26}.

Tratamientos de los trastornos de ansiedad

Por la simplicidad de su uso y su baja neurotoxicidad, las benzodiazepinas de acción corta a intermedia (oxacepam, lorazepam y alprazolam) son consideradas de buena elección en los pacientes con ansiedad intolerable³. Las benzodiazepinas de acción larga no se recomiendan para pacientes con compromiso cognitivo, incluyendo: desinhibición, disfunción del lóbulo frontal, delirium, o confusión. Cuando se requiere la co-administración con inhibidores de la proteasa, es preferible usar oxacepam, lorazepam y temazepam para evitar interacciones droga-droga con fármacos relacionados con HIV¹⁵.

La combinación de benzodiazepinas con buspirona (5-10 mg tres veces al día) puede ser útil. La buspirona, con su perfil de escasos efectos secundarios, puede incrementarse de a 5-10 mg/día cada tres días hasta alcanzar una dosis terapéutica (45-90 mg/día) en un período de dos semanas de tratamiento concomitante con benzodiazepinas. Entonces es recomendable instituir una reducción gradual de la benzodiazepina hasta su suspensión. Existen reportes de disfunción cognitiva, así como de precipitación de una manía, en pacientes con enfermedad sistémica avanzada por HIV que recibían buspirona; sin embargo, los pacientes menos sintomáticos tienen menor tendencia a estas complicaciones^{3, 15}. En pacientes tratados con ZDV, la buspirona es mejor tolerada a dosis de ZDV menores a 600 mg/día. No hay reportes de interacciones droga-droga relacionadas al HIV cuando la buspirona es co-administrada, incluso con los inhibidores de la proteasa.

Resumen y conclusiones

Las complicaciones y los trastornos neuropsiquiátricos pueden surgir en cualquier momento durante el curso de la infección por HIV. Aun las quejas neurocomportamentales más sutiles, en personas previamente asintomáticas, imponen una completa evaluación médica y neurodiagnóstica. Pueden usarse farmacoterapias específicas, a veces innovadoras, para tratar las complicaciones neuropsiquiátricas asociadas a la infección por HIV. La investigación continúa mejorando las opciones terapéuticas y el

pronóstico para los pacientes con trastornos neuropsiquiátricos relacionados al HIV.

Referencias bibliográficas

1. **Centers for Disease Control and Prevention (ed):** HIV/AIDS Surveillance Report. 9(2). Atlanta, GA, CDC, June 2000.
2. **Robertson K, Fiscus S, Kapoor C, et al:** CSF, plasma viral load and HIV associated dementia. *Journal of Neurovirology* 4:90-94,1998.
3. **Maldonado JL, Fernandez F, Levy JK:** Acquired Immunodeficiency Syndrome, in *Psychiatric Management of Neurological Disease*. Edited by Lauterbach E. American Psychiatric Press Inc. Washington, DC, 2000. Chapter 9, pp. 271-295.
4. **Aylward EH, Brettschneider PD, McArthur JC, et al:** Magnetic resonance imaging measurement of gray matter volume reductions in HIV dementia. *Am J Psychiatry* 152:987-994,1995.
5. **Jernigan TL, Archibald S, Hesselink JR, et al:** Magnetic resonance imaging morphometric analysis of cerebral volume loss in human immunodeficiency virus infection. The HNRC Group. *Archives of Neurology* 50(3):250-255,1993.
6. **Hinkin CH, Van Gorp WG, Mandelkern MA, et al:** Cerebral Metabolic changes in patients with AIDS: report of a six month follow up using positron-emission tomography. *Journal Neuropsychiatry Clinical Neuroscience* 7(2):180-187,1995.
7. **Jarvik JG, Lenkinski RE, Grossman RI, et al:** Proton MR Spectroscopy of HIV-infected patients: Characterization of abnormalities with imaging and clinical correlation. *Radiology* 186(3):739-744,1993.
8. **Breitbart W, Marotta RF, Platt MM, et al:** A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 153:231-237,1996.
9. **Wilkie FL, Eisdorfer C, Morgan R, et al:** Cognition in early human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 47:433-440,1990.
10. **Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection.** Report of a working group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 41:778-785,1991.
11. **Dore GJ, Correll PK, Li Y, et al:** Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 13:1249-1253,1999.
12. **Harris M, Jeste D, Gleghorn A, et al:** New-onset psychosis in HIV-infected patients. *J Clin Psychiatry* 52:369-376,1991.
13. **Lyketsos CG, Schwartz J, Fishman M, et al:** AIDS mania. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9:277-279,1997.
14. **Mijch AM, Judd FK, Lyketsos CG, et al:** Secondary mania in patients with HIV infection: are antiretrovirals protective? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11:475-480,1999.
15. **Rundell JR, Kyle KM, Brown GR, Thomason JL:** Risk factors for suicide attempts in a human immunodeficiency virus screening program. *Psychosomatics* 33:24-27,1992.
16. **American Psychiatric Association:** Practice Guideline for the Treatment of Patients with HIV/AIDS. *Am J Psychiatry* 157:1-62, 2000.
17. **Murray GB:** Confusion, Delirium, and Dementia. In: *Handbook of General Hospital Psychiatry*. Edited by Cassem NH, Third Edition. Mosby Year Book, St. Louis, 1991. Pp. 89-120.
18. **Tesar GE, Stern TA.** Rapid tranquilization of the agitated intensive care unit patient. *Journal of Intensive Care Medicine* 3:195-201,1988.
19. **Sanders KM, Minnema Am, Murray GB.** Low incidence of extrapyramidal symptoms in treatment of delirium with intravenous haloperidol and lorazepam in the intensive care unit. *Journal of Intensive Care Medicine* 4:201-4,1989.
20. **Fernández F, Levy JK, Mansell PW:** Management of delirium in terminally ill AIDS patients. *Int J Psychiatry Med* 19:165-172, 1989b.

21. **Fernández F, Holmes VF, Adams F, Kavanaugh J:** Severe, refractory agitation and its treatment with a haloperidol drip. *J Clin Psychiatry* 49:239-241,1988.
22. **Siddis JJ, Gatsonis C, Price RW, et al.** L Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trial Group. *Ann Neuro* 33:343-349,1993.
23. **Deeks SG, Smith M:** HIV-1 protease inhibitors: a review for clinicians. *JAMA* 277:145-153,1997.
24. **Lipton SA:** Ca²⁺, N-methyl-D-aspartate receptors, and AIDS-related neuronal injury. *Int Rev Neurobiol* 36:1-27,1994.
25. **Parsa MA, Bijan B:** Quetiapine (Seroquel) in the Treatment of Psychosis in Patients With Parkinson's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1998;10:216-219.
26. **Gillenwater DR, McDaniel JS:** Rational Psychopharmacology for Patients with HIV-Infection and AIDS. *Psychiatric Annals* 31(1):28-34,2001.
27. **Fernández F, Levy JK, Samley HR:** Effects of methylphenidate in HIV-related depression: a comparative trial with desipramine. *Int J Psychiatry Med* 25:53-67,1995.
28. **Halman MH, Worth JL, Sanders KM, et al:** Anticonvulsant use in the treatment of manic syndromes in patients with HIV-1 infection. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 5:430-434,1993.
29. **Von Maltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM, et al:** Protease inhibitors as inhibitors of human cytochrome P450: High risk associated with ritonavir. *Journal of Clinical Pharmacology* 38:106-111,1998.
30. **Lillibridge JH, Liang BH, Bradley M, et al:** Characterization of the selectivity and mechanism of human cytochrome P450 inhibition by the human immunodeficiency virus protease inhibitor nelfinavir mesylate. *Drug Metabolism and Disposition* 26(7):609-616,1999.
31. **Voorman RL, Maio SM, Hauer MJ, et al:** Metabolism of delavirdine, a human immunodeficiency virus type-1 reverse transcriptase inhibitor, by microsomal cytochrome P450 in humans, rats and other species: probable involvement of CYP2D6 and CYP3A. *Drug Metabolism and Disposition* 26(7):631-639,1998.
32. **Erickson DA, Mather G, Trager WF, et al:** Characterization of the in vitro biotransformation of the HIV-1 reverse transcriptase inhibitor nevirapine by human hepatic cytochromes P-450. *Drug Metabolism and Disposition* 27(12):1488-1495,1999.