

Co-morbilidad neuro-psiquiátrica en infección por VIH

Neuropsychiatric comorbidity in HIV infection

Santiago Escobar-Urrejola¹, María Elena Ceballos² y Pablo Toro³

¹Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés con los contenidos de la publicación.
Esta revisión no contó con apoyo financiero de parte de institución o empresa privada o pública.

Recibido: 6 de octubre de 2019 / Aceptado: 24 de agosto de 2020

Resumen

Introducción: Aproximadamente 50% de las personas con infección por VIH padecen de alguna patología neuro-psiquiátrica. Características intrínsecas del virus, sus complicaciones, tratamiento y el contexto socio-cultural de los infectados facilitan el desarrollo de estas co-morbilidades, que determinan, en parte, el curso y pronóstico de las personas con infección por VIH. **Objetivo:** Introducir en la fisiopatología, características clínicas y manejo de la patología neuro-psiquiátrica en la infección por VIH, centrándose en dos de sus cuadros de mayor prevalencia: el trastorno neuro-cognitivo asociado al VIH (HAND) y el trastorno depresivo mayor (TDM). **Desarrollo:** En general, la detección y el tratamiento precoz de la patología neuro-psiquiátrica en personas con infección por VIH mejora la calidad de vida de los pacientes, el curso clínico de la infección y mejora la adherencia al tratamiento anti-retroviral, lo que constituye una herramienta importante en el control de la propagación del VIH.

Palabras clave: VIH; disfunción cognitiva; depresión.

Abstract

Background: The prevalence of neuropsychiatric disorders in HIV infected individuals is around 50%. Despite this, these diseases are often underdiagnosed and undertreated. Direct effects of the virus, opportunistic infections, adverse effects of antiretroviral therapy and the sociocultural context of the infected persons, contribute to the development of HIV associated neurocognitive disorder (HAND) and major depressive disorder (MDD), both of which have an impact in quality of life and disease progression. **Aim:** To introduce physicians in the pathophysiology, clinical features and management of psychiatric disease in seropositive patients. **Content:** Early detection and treatment of neuropsychiatric comorbidity in HIV infected individuals improve clinical outcomes, quality of life and is an important milestone in the control of the pandemic.

Keywords: HIV; cognitive dysfunction; depression.

Introducción

Pese a una disminución en la tasa de nuevas infecciones, la cantidad de personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha ido aumentando de manera sostenida en el mundo. Sólo en nuestro país había 74.000 infectados el año 2019, con la aparición de unos 5.100 casos nuevos ese mismo año. Esto nos posiciona como el país con mayor tasa de incidencia en América¹. Así, la pandemia del VIH se sigue configurando como un problema

de salud pública relevante, que debe ser afrontado desde todas las perspectivas posibles.

Con el desarrollo de la terapia anti-retroviral (TARV) efectiva, la morbi-mortalidad en personas con infección por VIH ha disminuido considerablemente, lo que principalmente se asocia a un descenso en el riesgo de adquirir infecciones oportunistas. Además, un grupo importante de pacientes consigue la supresión virológica y recuperación inmune²⁻⁴. Esto ha permitido que actualmente la infección por VIH se considere una enfermedad crónica. Sin embargo, relacionado a este

Correspondencia a:

Santiago Escobar-Urrejola
sescobar3@uc.cl

cambio epidemiológico, un conjunto de patologías no infecciosas asociadas al VIH ha ido tomando importancia, como las enfermedades cardiovasculares y los trastornos metabólicos, entre otras⁵.

En este contexto, un elemento que ha sido fuertemente desatendido en el enfrentamiento del VIH ha sido su comorbilidad neuro-psiquiátrica, que sigue siendo común pese a los cambios provocados por la introducción de la TARV. Esta situación se hace especialmente relevante si se considera que la presencia de trastornos neuro-psiquiátricos en las personas con infección por VIH otorga un mayor riesgo de exposición a re-infecciones y mala adherencia al tratamiento^{3,6,7}, además de determinar un incremento en la morbi-mortalidad⁸.

El objetivo de esta revisión es entregar información básica acerca de la patología neuro-psiquiátrica en pacientes con VIH, que hasta ahora ha sido poco reportada en la literatura médica en español. Para esto, se tratarán los conceptos generales del tema y se abordarán en mayor profundidad dos de los cuadros más relevantes dentro de él: el trastorno neuro-cognitivo asociado al VIH (HAND por sus siglas en inglés: “HIV-associated neurocognitive disorder”) y el trastorno depresivo mayor (TDM).

Conceptos generales

La presencia de enfermedades psiquiátricas y el deterioro cognitivo son problemas frecuentes en las personas con infección por VIH, presentándose a tasas mucho mayores que en la población general. Alrededor de 50% de los pacientes infectados por el virus tienen alguna patología psiquiátrica, incluyendo abuso de sustancias, trastorno de estrés post-traumático y trastornos de ansiedad y ánimo⁹⁻¹². Por otro lado, una cifra similar presenta, de manera concomitante o aislada, algún grado de HAND¹³.

Al igual que en la población general, los trastornos neuro-psiquiátricos tienden a presentarse de manera simultánea en las personas con infección por VIH, coexistiendo al menos dos de estos cuadros en 50% de los estadounidenses infectados con VIH¹². Esto conlleva a dificultades, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento, lo que debe ser considerado por el personal de salud.

La patología neuro-psiquiátrica en la infección por VIH tiene un rol fundamental dado que se asocia a peores resultados clínicos. Se ha visto que las personas con infección por VIH y trastornos neuro-psiquiátricos presentan peor adherencia al tratamiento^{3,6,7}, enfrentándose a un mayor deterioro de su función inmune, y con ello, a mayores tasas de infecciones oportunistas. Por otro lado, una mala adherencia a la terapia genera detectabilidad viral sanguínea, con el consecuente mayor

riesgo de transmitir la infección a terceros. Además, los pacientes tendrían una progresión más rápida de la enfermedad¹⁴⁻¹⁶ y un riesgo de morir dos veces mayor en el caso de la depresión¹⁷ y hasta seis veces mayor en el caso del HAND¹⁸. Aún más, se ha planteado que la enfermedad mental actuaría como un vector para la infección y propagación del virus¹⁹, lo que subraya la importancia en su detección y tratamiento.

Mecanismos de daño neuro-psiquiátrico en personas con infección por VIH

En términos generales, el VIH puede generar daño neuro-psiquiátrico por tres mecanismos (Figura 1).

El primero se asocia a la infección misma por VIH: los efectos neuro-tóxicos directos del virus, la respuesta inmunológica del hospedero, el tratamiento de la infección y las co-morbilidades del paciente; el segundo, a las consecuencias sociales de vivir con la infección; y el tercero a la aparición de infecciones oportunistas, las que eran prevalentes antes del advenimiento de la TARV²⁰⁻²⁵. En esta revisión nos centraremos fundamentalmente en los dos primeros mecanismos.

En relación al efecto directo del virus sobre el sistema nervioso central (SNC), se ha visto que el VIH atraviesa la barrera hemato-encefálica (BHE) desde los ocho días después de la primoinfección²⁶, adaptándose para generar reservorios persistentes en microglías, macrófagos y astrocitos, especialmente en las regiones subcorticales del cerebro^{23,27}. Una vez allí, ciertas proteínas del virus, entre las que destacan la gp120 y la Tat, interactúan con el tejido nervioso, produciendo pérdidas dendríticas y apoptosis neuronal mediante la hiperactivación de vías glutamatérgicas mediadas por NMDAR (receptor N-metil-D-aspartato), la inducción de disfunción mitocondrial y el aumento de calcio intracelular, entre otros^{21,22}. Este proceso puede mantenerse, incluso, existiendo una supresión viral periférica, ya que los antivirales utilizados en la TARV tienen distintas capacidades para cruzar la BHE. Así, puede haber una infección activa del SNC incluso en pacientes avirémicos²⁵, lo que genera un daño persistente por la replicación viral en este compartimento.

Respecto a la respuesta del hospedero, la infección por VIH incentiva la producción de una serie de mediadores pro-inflamatorios sistémicos y en el SNC. Sobre el tejido neural, estos procesos estarían mediados principalmente por la activación y entrada al SNC de monocitos CD16+ y el aumento en la expresión de receptores quimotácticos como el CCL2 en astrocitos^{28,29}. Estos mediadores producen un aumento en la actividad de las microglías, las que junto a células T activadas liberan sustancias como FNT, IL-1, IFN- γ y glutamato, generando apoptosis y daño



Figura 1. Factores determinantes del enfermar neuropsiquiátrico en personas con infección por VIH. La enfermedad neuropsiquiátrica en el paciente con VIH establece una relación bidireccional con sus factores predisponentes. Al mismo tiempo que éstos facilitan su desarrollo, la presencia de una patología neuropsiquiátrica profundiza el desarrollo de las co-morbilidades, infecciones oportunistas y aumenta el estigma y sufrimiento social de los pacientes.

axonal³⁰. Con el tiempo, esto produce alteraciones estructurales y funcionales a nivel neural, que se exacerban con la toxicidad dada por los aumentos en las concentraciones de cortisol propios de la infección^{21,22}.

Por otro lado, ciertos anti-retrovirales podrían ser potencialmente neurotóxicos debido a una disrupción en la función mitocondrial, por efectos mutagénicos en el ADN o por alteraciones de la fosforilación oxidativa, lo que lleva a un aumento de producción de especies de oxígeno reactivas (EOR). Esta producción de EOR sería inducida principalmente por inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa, generando la inducción de múltiples vías inflamatorias que resultan en disfunción celular. Además, la presencia de EOR llevaría a la producción de beta amiloide, lo que perpetuaría el daño mitocondrial⁵. Por último, la TARV puede producir alteraciones vascu-

lares y envejecimiento prematuro, que profundizarían la disfunción neuronal.

En cuanto al contexto social de las personas con infección por VIH, es importante considerar que varios de los factores que aumentan el riesgo de desarrollar algunos trastornos psiquiátricos también aumentan el riesgo epidemiológico de adquirir el VIH. Así, mientras la población que tiene prácticas sexuales con personas del mismo sexo, abusa de sustancias, viene de contextos de violencia doméstica o pertenece a un NSE bajo, presenta un riesgo aumentado de desarrollar enfermedades mentales; también es más susceptible a infectarse con el VIH²⁴. Sumado a esto, el estrés generado por el diagnóstico de la enfermedad, el estigma cultural que conlleva y el ostracismo social que puede producir su

adquisición, también contribuye a aumentar las tasas de trastornos psiquiátricos, especialmente del ánimo³¹. Por último, las consecuencias físicas que puede presentar un paciente con VIH sin tratamiento, como baja de peso o trastornos gastrointestinales también elevarían el riesgo de desarrollar síntomas psiquiátricos¹¹.

Las formas en que estos distintos mecanismos interactúan y se potencian entre ellos no son del todo conocidas. Sin embargo, es importante tomar en cuenta que su efecto podría ser sinérgico¹⁹, y que es vital reconocer aquellos mecanismos modificables para mejorar la situación clínica de las personas con infección por VIH²¹.

HAND

Corresponde a un grupo de trastornos cognitivos, motores y del comportamiento, secundarios a la infección por VIH²⁷, que se dan en ausencia de otras causas y descartando la presencia de *delirium tremens*. Su diagnóstico es clínico y basado en el uso de test estandarizados, dividiéndose en tres categorías de gravedad: el trastorno neuro-cognitivo asintomático o ANI; el trastorno neuro-cognitivo leve o MND; y la demencia asociada a VIH o HAD (todos por sus siglas en inglés), diferenciadas en la Tabla 1³².

La prevalencia del HAND alcanza a 46,5% de las personas con infección por VIH en población estadounidense.

Las formas más frecuentes son las presentaciones más leves, habiendo 69,7% de ANI, 25,1% de MND y 5,2% de HAD¹³. En una cohorte de pacientes de Santiago de Chile se encontró una prevalencia de 58,2%, comparable a lo reportado internacionalmente³³. Se han descrito diferentes factores de riesgo para el desarrollo de HAND, detallados en la Tabla 2^{13,26,33,35,36}. Por el contrario, se ha visto que el nivel educacional alto y el uso de TARV tienen un rol protector sobre el desarrollo del HAND³⁴.

La neuropatología del HAND se caracteriza por un daño axonal y dendrítico-sináptico de los ganglios basales y sustancia blanca profunda, presentando además lesiones en la neo-corteza, predominantemente frontales^{22,37}. Los mecanismos involucrados en este deterioro neural se explican con mayor detenimiento en la sección anterior de esta revisión. Clínicamente, en la época anterior a la utilización masiva de la TARV, este daño se presentaba mayoritariamente como una demencia subcortical progresiva, con alteraciones motoras y verbales. Actualmente son más comunes las presentaciones menos intensas, donde predominan las dificultades de aprendizaje y memoria³⁸, de aparición más temprana que la demencia.

Respecto al diagnóstico del HAND, éste se realiza mediante la conjunción de un examen neurológico completo y la aplicación de test neuro-psicológicos que cubran al menos cinco dominios cognitivos. Sin embargo, en vista de la predominancia de su forma asintomática, sospechar de manera oportuna esta patología es un desafío para los médicos tratantes. Un estudio realizado por McArthur y Brew en el año 2010³⁹, reportó que 64% de los pacientes con infección por VIH sin quejas cognitivas tenían HAND si eran estudiados dirigidamente. A esta falta de sintomatología se suma que no hay herramientas de cribado ampliamente validadas y que no existe un consenso acerca del test diagnóstico óptimo⁴⁰. Pese a ello, existen instrumentos que pueden ayudar a sospechar la patología en escenarios sin acceso a pruebas neuro-psicológicas extensas. Por ejemplo, la escala de demencia para el VIH y el MoCA han demostrado ser útiles en diferentes poblaciones^{41,42}, pero poseen una especificidad y sensibilidad limitadas, en particular cuando se trata de las formas leves de HAND^{43,44}. Otra opción es la evaluación de la presencia de signos neurológicos blandos, es decir, alteraciones sutiles en pruebas motoras y de integración sensorial que están asociadas a daño cerebral difuso. Estas alteraciones son objetivables por medio de una escala y se ha demostrado que su presencia se correlaciona de manera directa con la presencia y el grado de HAND³³.

A pesar de que el diagnóstico de HAND es clínico, se recomienda realizar al menos una neuroimagen y estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR), principalmente para descartar la presencia de diagnósticos diferenciales (Tabla 3). Típicamente, un paciente con HAND presentará una neuroimagen normal o bien con alteraciones inespecíficas,

Tabla 1. Clasificación del HAND

	Desempeño en pruebas neurocognitivas	Capacidad de realizar actividades de la vida diaria
Asymptomatic neurocognitive impairment (ANI)	Entre 1 y 2 desviaciones estándar bajo la norma en al menos 2 dominios cognitivos	Mantenida
Mild neurocognitive disorder (MND)	Entre 1 y 2 desviaciones estándar bajo la norma en al menos 2 dominios cognitivos	Levemente disminuida
HIV- associated dementia (HAD)	2 desviaciones estándar bajo la norma en al menos 2 dominios cognitivos	Fuertemente disminuida

Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo de HAND

- Nadir de linfocitos TCD4 < 200 cels/mL
- Presencia de virus detectable en sangre
- Co-morbilidad psiquiátrica
- Envejecimiento
- Bajo nivel educacional
- Co-infección con virus hepatitis C

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales de HAND⁴³

Demencias primarias
Enfermedad de Creutzfeld-Jakob
Disfunción cognitiva concomitante a TDM
Leucoencefalopatía progresiva multifocal
Encefalopatías metabólicas
Neurosífilis
Linfoma primario del CNS
Toxoplasmosis cerebral
Encefalitis por citomegalovirus
Meningitis criptocócica
Encefalitis por virus herpes zoster
Síndrome de reconstitución inmune a nivel de SNC
Meningitis tuberculosa

especialmente en etapas más avanzadas, como aumento del tamaño de los ventrículos, profundización de los surcos o hiperintensidad de la sustancia blanca profunda y los ganglios basales. La presencia de masas o lesiones focales descarta el diagnóstico de HAND. Por otro lado, la punción lumbar busca desestimar la presencia de infecciones oportunistas y linfomas del SNC. El estudio del LCR puede ser normal o mostrar un aumento moderado de leucocitos, hasta 20 células por microlitro. Además, puede haber presencia de bandas oligoclonales⁴³.

El tratamiento consiste, fundamentalmente, en el uso efectivo de TARV, observando el mayor efecto positivo de esta medida en las personas con peor estado neuro-cognitivo basal y mayores cargas virales^{4,20,22,43,45}. En aquellas personas con infección por VIH que ya se encuentran en TARV se ha recomendado el tránsito a fármacos con mejores índices de penetración de la BHE, pero hasta ahora no se ha logrado demostrar un efecto positivo de esta medida^{46,47}.

Respecto a la terapia adyuvante, se han postulado una serie de fármacos para lograr mejorar la función cognitiva en los pacientes con HAND, entre las que se encuentran el uso de rivastigmina, ácido valproico y litio. Lamentablemente, ninguno de ellos ha demostrado generar un cambio significativo en el desempeño de los pacientes^{43,45}. Una medida que sí ha mostrado efectos positivos es el uso de protocolos de rehabilitación, utilizando estrategias como la realización de ejercicios cognitivos⁴⁸.

Por último, dentro del tratamiento también debe considerarse el tamizaje periódico y control estricto de comorbilidades médicas y psiquiátricas, dado que se ha visto que éstas aumentan el deterioro de la función cognitiva⁴.

Depresión en VIH

La depresión es una patología frecuente en las personas con infección por VIH y se asocia a peor pronóstico clínico, calidad de vida y a mortalidad⁴⁹. Es difícil saber, de manera exacta, la prevalencia de depresión y otros trastornos del ánimo en el subgrupo de pacientes con infección por VIH, dada la existencia de diversos problemas metodológicos para estudiar esta población²⁴. Tomando en cuenta esa problemática y considerando varios estudios, Evans y cols., describen tasas de prevalencia anual entre 5 y 20%⁵⁰, aunque hay informes de prevalencia hasta 30%⁴⁹. Un estudio realizado en población chilena con infección por VIH encontró una prevalencia de 46% de síntomas depresivos⁵¹.

Los factores de riesgo para desarrollar un TDM en pacientes infectados con VIH son en su mayoría similares a los de la población general, y se detallan en la Tabla 4⁵².

Las razones que explican los altos índices de depresión en la enfermedad por VIH son múltiples, y se relacionan con las circunstancias psicosociales e historia de vida de las personas con esta afección, además de los cambios neurobiológicos inducidos por la infección²¹. Entre estos últimos destaca el estado inflamatorio persistente antes mencionado, que asociado a los mecanismos de la hipótesis inflamatoria de la depresión podría dar cuenta en parte de su fisiopatología. Esta hipótesis sostiene que la producción aumentada de citoquinas genera cambios que facilitan el desarrollo de trastornos del ánimo en modelos animales y humanos, a través de mecanismos como la reducción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés); una sobre-activación de vías glutamatérgicas; una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal mediante *downregulation* de los receptores de glucocorticoides; y un aumento en la expresión de factores tróficos que disminuyen la síntesis de serotonina²¹.

Tabla 4. Factores de riesgo para el desarrollo de trastorno depresivo mayor en pacientes con infección por VIH

- Sexo femenino
- Bajo nivel educacional y socioeconómico
- Desempleo o inestabilidad laboral
- Soltería
- Falta de red de apoyo
- Mayor preocupación respecto a su situación de salud
- Menos creencias religiosas o espirituales
- Hombres que tienen sexo con otros hombres
- Adolescentes

Tabla 5. Criterios diagnósticos para trastorno depresivo mayor según DSM V

Ánimo depresivo casi diario (durante la mayor parte del día), desde hace ≥ 2 semanas y desde un momento preciso y reconocible, junto con la presencia de ≥ 5 de los siguientes síntomas, incluido ≥ 1 de los 2 primeros:

- 1) Estado de ánimo depresivo
- 2) Disminución significativa del interés en casi todas las actividades y/o de las sensaciones placenteras relacionadas con ellas
- 3) Apetito aumentado o disminuido, o pérdida importante (no relacionada con la dieta) o incremento en el peso corporal (p. ej. $\geq 5\%$ en un mes)
- 4) Insomnio o hipersomnía
- 5) Agitación o inhibición psicomotora
- 6) Sensación de fatiga o pérdida de energía
- 7) Sentimiento de minusvalía o sentimiento de culpa infundado
- 8) Disminución en la destreza cognitiva, dificultades en la atención o en la toma de decisiones
- 9) Pensamientos recurrentes de muerte (no solo temores a la muerte)
- 10) Pensamientos suicidas recurrentes sin un plan determinado, intentos de suicidio o un plan suicida

Tabla 6. Claves clínicas para sospecha de trastorno bipolar

Antecedentes familiares	Antecedente familiar de trastorno bipolar
Antecedentes personales	Inicio antes de los 25 años, 3 o más episodios previos de TDM; TDM de menos de 3 meses de duración
Curso clínico	Presencia de síntomas psicóticos (alucinaciones y/o delirios), síntomas maníacos, o síntomas atípicos (hipersomnía, hiperfagia, aumento de peso)
Respuesta a antidepresivos	Desarrollo de síntomas maníacos o falta de respuesta a tratamiento

El diagnóstico de depresión en el paciente infectado con VIH –al igual que en otras enfermedades crónicas– muchas veces es obviado, lo que se relaciona a percepciones de médicos clínicos, pacientes y familiares de que los trastornos del ánimo son parte constitutiva del enfermar⁵⁰ y a la superposición de síntomas entre ambas patologías. Esto hace necesario un alto índice de sospecha de parte de especialistas y no especialistas, e introduce la posibilidad de aplicar tamizajes de depresión en todos los pacientes con diagnóstico de infección por VIH. Para esto se pueden utilizar herramientas como el PHQ-9 o el auto-reporte de la escala de depresión de Beck, para luego realizar entrevistas psiquiátricas completas en aquellos pacientes que tengan resultados positivos. Las características clínicas del TDM en pacientes seropositivos son similares a las de los pacientes seronegativos⁵² y se pueden aplicar los criterios del DSM V para su diagnóstico (Tabla 5)⁵³.

El diagnóstico de depresión en pacientes con infección por VIH también se dificulta por la alta frecuencia de

trastorno bipolar en esta población. Esta patología tiene una prevalencia entre 2,6 y 9,1% en pacientes con VIH, bastante mayor que el 2% de la población general⁵⁴. Dadas las diferencias en su tratamiento, la necesidad de derivación a un especialista y el aumento en el riesgo de trasmisión que podría generar la desinhibición sexual en un viraje farmacológico –es decir, la inducción de un episodio maniaco producto del uso de antidepresivos–⁵⁵, se requiere de una cuidadosa investigación de períodos de manía o hipomanía en la anamnesis (evitando así el tratamiento inicial con antidepresivos) y una derivación oportuna al especialista. La Tabla 6 ilustra las principales condiciones en las que se debe sospechar un trastorno bipolar⁵⁶.

El tratamiento del TDM en personas con infección por VIH incluye el uso de terapia farmacológica y no farmacológica. Respecto a la terapia farmacológica, se ha demostrado la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (IRSS) en los pacientes con infección por VIH y de otros antidepresivos duales, como la mirtazapina, aunque no existe evidencia clara respecto al mejor esquema para estos pacientes⁵⁷. Entre los fármacos más estudiados está la fluoxetina; sin embargo, dado su metabolismo dependiente de citocromos p450 hepáticos y su doble interacción por medio de la inhibición de algunos citocromos, se sugiere evitar su uso en favor de otros IRS como el escitalopram o sertralina, que tienen una vía metabólica más limpia⁵⁸. Respecto a la dosificación, para el uso de antidepresivos y psicofármacos en la enfermedad por el VIH se recomienda seguir principios similares a los utilizados en psicogeriatría, con el objetivo de reducir la ocurrencia de efectos adversos y de interacción de fármacos: empezar en dosis bajas y subir lento, evitando dentro de lo posible el uso de fármacos anticolinérgicos y con efectos extrapiramidales¹⁹. Se recomienda la derivación a especialista en casos de depresión refractaria a tratamiento, alto riesgo suicida y sospecha de trastorno bipolar.

Por otro lado, dentro de la terapia no farmacológica, se ha visto que la adición de terapia cognitivo conductual⁵⁹ y de grupo⁶⁰ tiene un efecto significativo en el manejo de la depresión en pacientes con infección por VIH, aunque faltan hasta el momento estudios que evalúen el costo-efectividad de esas medidas.

Conclusiones y recomendaciones

La patología neuro-psiquiátrica es un elemento central en el enfrentamiento del paciente con infección por VIH. En el contexto de un aumento de las nuevas infecciones en nuestro país es responsabilidad de todo el personal médico, especialista y no especialista, estar atento a diagnosticar y manejar adecuadamente este tipo de comorbilidades.

La recomendación central que emerge de esta revisión es la necesidad de indagar la presencia de patologías neuro-psiquiátricas en todo paciente con diagnóstico de infección por VIH. El tratamiento oportuno de las enfermedades neuro-psiquiátricas podría mejorar tanto la calidad de vida como el curso de la enfermedad en las

personas con infección por VIH y, al mejorar la adherencia de la TARV, aportar en disminuir la propagación de la pandemia^{7,19,24}. Es central recalcar también la importancia del diagnóstico precoz de la infección por VIH, lo que permite un tratamiento oportuno y con ello, una menor incidencia de complicaciones neuro-psiquiátricas.

Referencias bibliográficas

- 1.- ONUSIDA. Jointed United Nations Programme on HIV/AIDS. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data>. (Revisado el 21 de julio de 2020).
- 2.- Lopes M, Olfson M, Rabkin J, Hasin D S, Alegria A A, Lin K H, et al. Gender, HIV status, and psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (3): 384-91. doi: 10.4088/JCP.10m06304.
- 3.- Leserman J. Role of depression, stress, and trauma in HIV disease progression. *Psychosom Med* 2008; 70 (5): 539-45. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181777a5f.
- 4.- Heaton R K, Franklin D R, Deutsch R, Letendre S, Ellis R J, Casaletto K, et al. Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: the longitudinal CHARTER study. *Clin Infect Dis* 2015; 60 (3): 473-80. doi: 10.1093/cid/ciu862.
- 5.- Underwood J, Robertson K R, Winston A. Could antiretroviral neurotoxicity play a role in the pathogenesis of cognitive impairment in treated HIV disease? *AIDS*. 2015; 29 (3): 253-61. doi: 10.1097/QAD.0000000000000538.
- 6.- Bengtson A M, Pence B W, Powers K A, Weaver M A, Mimiaga M J, Gaynes B N, et al. Trajectories of depressive symptoms among a population of HIV-infected men and women in routine HIV care in the United States. *AIDS Behav*. 2018. doi: 10.1007/s10461-018-2109-2.
- 7.- Arentsen T J, Panos S, Thames A D, Arbid J N, Castellon S A, Hinkin C H. Psychosocial correlates of medication adherence among HIV-positive, Cognitively impaired individuals. *J HIV AIDS Soc Serv* 2016; 15 (4): 404-16. doi: 10.1080/15381501.2016.1228309.
- 8.- Cook J A, Grey D, Burke J, Cohen M H, Gurtman A C, Richardson J L, et al. Depressive symptoms and AIDS-related mortality among a multisite cohort of HIV-positive women. *Am J Public Health* 2004; 94(7): 1133-40. doi: 10.2105/ajph.94.7.1133.
- 9.- Lyketsois C G, Hutton H, Fishman M, Schwartz J, Treisman G J. Psychiatric morbidity on entry to an HIV primary care clinic. *AIDS* 1996; 10 (9): 1033-9. doi: 10.1097/00002030-199610090-00015.
- 10.- Kilbourne A M, Justice A C, Rabeneck L, Rodríguez-Barradas M, Weissman S, Team V P. General medical and psychiatric comorbidity among HIV-infected veterans in the post-HAART era. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54 Suppl 1: S22-8. doi: 10.1016/s0895-4356(01)00443-7.
- 11.- Bing E G, Burnam M A, Longshore D, Fleishman J A, Sherbourne C D, London A S, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58 (8): 721-8. doi: 10.1001/archpsyc.58.8.721 .
- 12.- Gaynes B N, Pence B W, Eron J J, Miller W C. Prevalence and comorbidity of psychiatric diagnoses based on reference standard in an HIV+ patient population. *Psychosom Med* 2008; 70 (4): 505-11. doi: 10.1097/PSY.0b013e31816aa0cc.
- 13.- Heaton R K, Clifford D B, Franklin D R, Woods S P, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010; 75 (23): 2087-96. doi: 10.1212/WNL.0b013e318200d727.
- 14.- Page-Shafer K, Delorenze GN, Satariano W A, Winkelstein W. Comorbidity and survival in HIV-infected men in the San Francisco Men's Health Survey. *Ann Epidemiol* 1996; 6 (5): 420-30. PMID: 8915473.
- 15.- Bouhnik A D, Préau M, Vincent E, Carrieri M P, Gallais H, Lepeu G, et al. Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2005; 10 (1): 53-61. PMID: 15751763.
- 16.- Evans D L, Leserman J, Perkins D O, Stern R A, Murphy C, Zheng B, et al. Severe life stress as a predictor of early disease progression in HIV infection. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (5): 630-4. doi: 10.1176/ajp.154.5.630.
- 17.- Ickovics J R, Hamburger M E, Vlahov D, Schoenbaum E E, Schuman P, Boland R J, et al. Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV epidemiology research study. *JAMA* 2001; 285 (11): 1466-74. doi: 10.1001/jama.285.11.1466.
- 18.- Seignyn J J, Albert S M, McDermott M P, Schifitto G, McArthur J C, Sacktor N, et al. An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection. *Arch Neurol* 2007; 64 (1): 97-102. doi: 10.1001/archneur.64.1.97.
- 19.- Cohen M A, Cozza K L, Bourgeois J A, Moghimi Y, Douaihy A. The role of psychiatrists in HIV prevention. In: L CK, A BJ, Y M, A D, editors. *Psychiatric Times March 22, 2016*. <https://www.psychiatrictimes.com/view/role-psychiatrists-hiv-prevention>.
- 20.- Clifford D B, Ances B M. HIV-associated neurocognitive disorder. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(11): 976-86. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70269-X.
- 21.- Barreto I C, Viegas P, Ziff E B, Konkiewitz E C. Animal models for depression associated with HIV-1 infection. *J Neuroimmune Pharmacol* 2014; 9 (2): 195-208. doi: 10.1007/s11481-013-9518-9.
- 22.- Ellis R J, Calero P, Stockin M D. HIV infection and the central nervous system: a primer. *Neuropsychol Rev* 2009; 19 (2): 144-51. doi: 10.1007/s11065-009-9094-1.
- 23.- Churchill M, Nath A. Where does HIV hide? A focus on the central nervous system. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; 8(3): 165-9. doi: 10.1097/COH.0b013e32835fc601.
- 24.- Rabkin J G. HIV and depression: 2008 review and update. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008; 5(4): 163-71. doi: 10.1007/s11904-008-0025-1.
- 25.- Clark U S, Cohen R A. Brain dysfunction in the era of combination antiretroviral therapy: implications for the treatment of the aging population of HIV-infected individuals. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11 (8): 884-900. PMID: 20721831.
- 26.- Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O A, et al. Age, apolipoprotein E4, and the risk of HIV dementia: the Hawaii aging with HIV cohort. *J Neuroimmunol* 2004; 157 (1-2): 197-202. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.08.029.
- 27.- Robertson K, Liner J, Meeker RB. Antiretroviral neurotoxicity. *J Neurovirol* 2012; 18 (5): 388-99. doi: 10.1007/s13365-012-0120-3.
- 28.- Smith L K, Kuhn T B, Chen J, Bamburg J R. HIV Associated neurodegenerative disorders: a new perspective on the role of lipid rafts in Gp120-mediated neurotoxicity. *Curr HIV Res* 2018; 16 (4): 258-69. doi: 10.2174/1570162X16666181003144740.
- 29.- King J E, Eugenin E A, Buckner C M, Berman

- J W. HIV tat and neurotoxicity. *Microbes Infect* 2006; 8 (5): 1347-57. doi: 10.1016/j.micinf.2005.11.014.
- 30.- Hong S, Banks W A. Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain Behav Immun* 2015; 45: 1-12. doi: 10.1016/j.bbi.2014.10.008.
- 31.- Arseniou S, Arvaniti A, Samakouri M. HIV infection and depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68 (2): 96-109. doi: 10.1111/pcn.12097.
- 32.- Antinori A, Arendt G, Becker J T, Brew B J, Byrd D A, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69 (18): 1789-99. doi: 10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b.
- 33.- Toro P, Ceballos M E, Pesenti J, Inostroza M, Valenzuela D, Henríquez F, et al. Neurological soft signs as a marker of cognitive impairment severity in people living with HIV. *Psychiatry Res* 2018; 266: 138-42. doi: 10.1016/j.psychres.2018.04.062.
- 34.- De Ronchi D, Faranca I, Berardi D, Scudellari P, Borderi M, Manfredi R, et al. Risk factors for cognitive impairment in HIV-1-infected persons with different risk behaviors. *Arch Neurol* 2002; 59 (5): 812-8. doi: 10.1001/archneur.59.5.812.
- 35.- Foley J M, Ettenhofer M L, Kim M S, Behdin N, Castellon S A, Hinkin C H. Cognitive reserve as a protective factor in older HIV-positive patients at risk for cognitive decline. *Appl Neuropsychol Adult* 2012; 19 (1): 16-25. doi: 10.1080/09084282.2011.595601.
- 36.- Parsons T D, Tucker K A, Hall C D, Robertson W T, Eron J J, Fried M W, et al. Neurocognitive functioning and HAART in HIV and hepatitis C virus co-infection. *AIDS* 2006; 20 (12): 1591-5. doi: 10.1097/01.aids.0000238404.16121.47.
- 37.- Bell J E. An update on the neuropathology of HIV in the HAART era. *Histopathology* 2004; 45 (6): 549-59. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.02004.x.
- 38.- Heaton R K, Franklin D R, Ellis R J, McCutchan J A, Letendre S L, Leblanc S, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol* 2011; 17 (1): 3-16. doi: 10.1007/s13365-010-0006-1.
- 39.- McArthur J C, Brew B J. HIV-associated neurocognitive disorders: is there a hidden epidemic? *AIDS* 2010; 24 (9): 1367-70. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283391d56.
- 40.- Barber T J, Bradshaw D, Hughes D, Leonidou L, Margetts A, Ratcliffe D, et al. Screening for HIV-related neurocognitive impairment in clinical practice: challenges and opportunities. *AIDS Care* 2014; 26 (2): 160-8. doi: 10.1080/09540121.2013.819401.
- 41.- Power C, Selnes O A, Grim J A, McArthur J C. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8 (3): 273-8. doi: 10.1097/00042560-199503010-00008.
- 42.- Nasreddine Z S, Phillips N A, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53 (4): 695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- 43.- Eggers C, Arendt G, Hahn K, Husstedt I W, Maschke M, Neuen-Jacob E, et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol* 2017; 264 (8): 1715-27. doi: 10.1007/s00415-017-8503-2.
- 44.- Hasbun R, Eraso J, Ramireddy S, Wainwright D A, Salazar L, Grimes R, et al. Screening for neurocognitive impairment in HIV individuals: the utility of the Montreal Cognitive Assessment test. *J AIDS Clin Res* 2012; 3 (10): 186. doi: 10.4172/2155-6113.1000186.
- 45.- Calcagno A, Di Perri G, Bonora S. Treating HIV Infection in the central nervous system. *Drugs* 2017; 77 (2): 145-57. doi: 10.1007/s40265-016-0678-9.
- 46.- Robertson K, Jiang H, Kumwenda J, Supparatpinyo K, Evans S, Campbell T B, et al. Improved neuropsychological and neurological functioning across three antiretroviral regimens in diverse resource-limited settings: AIDS Clinical Trials Group study a5199, the International Neurological Study. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (6): 868-76. doi: 10.1093/cid/cis507.
- 47.- Ellis R J, Letendre S, Vaida F, Haubrich R, Heaton R K, Sacktor N, et al. Randomized trial of central nervous system-targeted antiretrovirals for HIV-associated neurocognitive disorder. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (7): 1015-22. doi: 10.1093/cid/cit921.
- 48.- Livelli A, Orofino G C, Calcagno A, Farenga M, Penoncelli D, Guastavigna M, et al. Evaluation of a cognitive rehabilitation protocol in HIV patients with associated neurocognitive disorders: efficacy and stability over time. *Front Behav Neurosci* 2015; 9: 306. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00306.
- 49.- Gaynes B N, O'Donnell J, Nelson E, Heine A, Zinski A, Edwards M, et al. Psychiatric comorbidity in depressed HIV-infected individuals: common and clinically consequential. *Gen Hosp Psychiatry* 2015; 37 (4): 277-82. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2015.03.021.
- 50.- Evans D L, Charney D S, Lewis L, Golden R N, Gorman J M, Krishnan K R, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 2005; 58 (3): 175-89. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.05.001.
- 51.- Araya A X, Norr K F, Pérez C M, Levy J A, Park C G, Kim M J. HIV-related symptoms and patient clusters among Chileans living with HIV. *AIDS Care* 2013; 25 (4): 488-95. doi: 10.1080/09540121.2012.714457.
- 52.- Wolff L C, Alvarado M R, Wolff R M. Prevalencia, factores de riesgo y manejo de la depresión en pacientes con infección por VIH: Revisión de la literatura. *Santiago de Chile. Rev Chilena Infectol* 2009; 27 (1): 65-74. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182010000100011>.
- 53.- American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013. xlvii, 947 pp.
- 54.- Moore D J, Posada C, Parikh M, Arce M, Vaida F, Riggs P K, et al. HIV-infected individuals with co-occurring bipolar disorder evidence poor antiretroviral and psychiatric medication adherence. *AIDS Behav* 2012; 16 (8): 2257-66. doi: 10.1007/s10461-011-0072-2.
- 55.- de Sousa Gurgel W, da Silva Carneiro A H, Barreto Reboças D, Negreiros de Matos K J, do Menino Jesus Silva Leitão T, de Matos e Souza F G, et al. Prevalence of bipolar disorder in a HIV-infected outpatient population. *AIDS Care* 2013; 25 (12): 1499-503. Epub 2013/03/26. doi: 10.1080/09540121.2013.779625.
- 56.- Leyton F, Barrera A. El diagnóstico diferencial entre la depresión bipolar y la depresión monopolar en la práctica clínica. *Santiago de Chile: Rev Med Chile* 2010; 138: 773-9. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872010000600017>.
- 57.- Eshun-Wilson I, Siegfried N, Akena D H, Stein D J, Obuku E A, Joska J A. Antidepressants for depression in adults with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD008525. Epub 2018/01/22. doi: 10.1002/14651858.CD008525.pub3.
- 58.- Ferrando S J, Freyberg Z. Treatment of depression in HIV positive individuals: a critical review. *Int Rev Psychiatry* 2008; 20 (1): 61-71. doi: 10.1080/09540260701862060.
- 59.- Safren S A, Bedoya C A, O'Cleirigh C, Biello K B, Pinkston M M, Stein M D, et al. Cognitive behavioural therapy for adherence and depression in patients with HIV: a three-arm randomised controlled trial. *Lancet HIV* 2016; 3 (11): e529-e38. doi: 10.1016/S2352-3018(16)30053-4.
- 60.- Honagodu A R, Krishna M, Sundararath R, Lepping P. Group psychotherapies for depression in persons with HIV: A systematic review. *Indian J Psychiatry* 2013; 55 (4): 323-30. doi: 10.4103/0019-5545.120541.