

## TRABAJOS DE REVISIÓN

Hospital Docente Clínicoquirúrgico "Joaquín Albarrán"  
Hospital Militar Central "Carlos J. Finlay"

# MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

*My. (r) Pedro Casanova Sotolongo,<sup>1</sup> Dr. Pedro Casanova Carrillo,<sup>2</sup> Lic. Carlos Casanova Carrillo,<sup>3</sup> Lic. Gilda Lima Mompó,<sup>4</sup> My. Laura Aldana Vilas<sup>5</sup> y My. (r) Miriam Acosta Batista<sup>5</sup>*

## RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica de las alteraciones del sistema nervioso durante la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La importancia de la afectación nerviosa está dada por su gran variedad causal así como por su extraordinaria frecuencia. Se ha señalado que las lesiones neuropsiquiátricas se producen por la acción directa del propio virus o bien por las infecciones oportunistas o las neoplasias acompañantes. El mecanismo de producción de estos trastornos es el deterioro que produce el VIH de forma grave, progresivo e irreversible del sistema inmunológico que parece tener un paralelismo con la participación nerviosa y en que actúan como células diana los linfocitos T facilitadores y el monocito-macrófago. Entre las enfermedades más comunes observadas, se destacan el complejo demencia-SIDA, la meningitis aséptica, la mielopatía vacuolar, etc. Los trastornos psiquiátricos y psicológicos pueden depender de la demencia o ser aislados, incluso en individuos sin otros síntomas de SIDA. Los logros obtenidos con la terapia antirretroviral en la prolongación de la vida plantea nuevos retos con la transformación del proceso hacia una enfermedad más crónica.

*DeCS:* ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO/complicaciones; SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA; INFECCIONES OPORTUNISTAS RELACIONADAS CON SIDA.

Desde hace siglos se han descrito las manifestaciones nerviosas vinculadas con enfermedades infecciosas. Con la aparición

del SIDA en la década de los 80 se ha producido una significativa elevación de manifestaciones neurológicas, psiquiátricas y psi-

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Neurología. Especialista de I Grado en Medicina de Aviación. Investigador Titular. Profesor Asistente. Hospital Docente Clínicoquirúrgico "Joaquín Albarrán".

<sup>2</sup> Especialista en Medicina General Integral. Policlínico "Manduley". Municipio de Salud de Centro Habana.

<sup>3</sup> Licenciado en Enfermería. Departamento de Urgencia. Hospital Ginecoobstetra "América Arias".

<sup>4</sup> Licenciada en Psicología Clínica. Investigadora. Departamento de Investigaciones Básicas. Hospital Militar Central "Carlos J. Finlay".

<sup>5</sup> Especialista de I Grado en Psiquiatría. Investigadora. Departamento de Investigaciones Básicas. Hospital Militar Central "Carlos J. Finlay".

cológicas provocadas por el neurotropismo del propio virus o por las infecciones oportunistas o neoplasias que acompañan al síndrome<sup>1-3</sup>

Ningún país está libre del SIDA. Es de tal envergadura este fenómeno que si hace 20 ó 30 años a la neurología se le consideraba como una especialidad elitista más bien propia de países desarrollados, ahora con la explosión de la epidemia del SIDA en los pueblos del Tercer Mundo y, en especial, en África, esta rama de la medicina resulta indispensable. Ejemplo de ello fue el estudio realizado en el Hospital Central de Beira, segunda ciudad en importancia de Mozambique, entre los años 1996 y 1999, donde se observó que las enfermedades neurológicas ocuparon el quinto lugar en el cuadro general de morbilidad hospitalaria y el tercero en tasa de letalidad. En las conclusiones del trabajo se demuestra la importancia de la presencia del neurólogo en manejo de los casos hospitalizados en las condiciones de este país en los momentos actuales.<sup>2</sup>

Para los trabajadores cubanos de la salud, que en gran número prestan su colaboración internacionalista en múltiples naciones del Tercer Mundo, en donde el SIDA alcanza niveles escalofriantes y aun en Cuba, en que la epidemia aunque no reviste tal dramatismo, tiene una clara tendencia a un lento pero progresivo aumento de enfermos, resultará de interés esta revisión y la exposición de la experiencia de los autores de 3 años de labor en Mozambique.

### **FISIOPATOGENIA DE LA INFECCIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO**

Es probable que en la mayoría de los pacientes exista infección temprana del cerebro y las meninges durante la primoinfección por el virus de

inmunodeficiencia humana (VIH), la cual puede evolucionar en forma asintomática. El VIH invade rápidamente el sistema nervioso central (SNC) después de su penetración en el organismo y posteriormente origina alteraciones cognitivas, motoras y conductuales en niños y adultos, en un rango que abarca desde la ausencia de síntomas hasta la franca demencia demostrable por el examen clínico y batería de pruebas neuropsicológicas estandarizadas.<sup>4,6</sup>

El mecanismo de producción de la afectación del sistema nervioso es el deterioro que produce el VIH de forma grave, progresivo e irreversible del sistema inmunológico que parece tener un paralelismo con la participación nerviosa y en que actúan como células diana los linfocitos T facilitadores y el monocito-macrófago. Se ha señalado que la entrada del VIH al sistema nervioso es dentro de los macrófagos, resistente al efecto citopático del VIH y que actúa como su célula reservorio y permite su constante replicación y diseminación a los tejidos. Posteriormente infecta a la microglia y a las células del endotelio capilar con lesión directa de la neurona por el propio virus o por la producción de radicales oxidantes debido a los efectos tóxicos emanados de los astrocitos, oligodendroglías y microglías infectados.<sup>5,6</sup>

### **MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS**

Se acepta que del 10 al 30 % de las veces, la primera manifestación del SIDA es neurológica, hay series que señalan una frecuencia desde el 30-40 hasta el 60 %. En ocasiones el trastorno evoluciona larvadamente como lo evidencia los estudios necrópsicos que describen lesiones en el sistema nervioso hasta en el 90 % de los fallecidos.<sup>7-9</sup> Entre las entidades neurológicas vinculadas con la acción directa del

virus o bien por mediadores sin la existencia de otros patógenos implicados se encuentran la encefalopatía progresiva o encefalitis subaguda -complejo demencia-SIDA (CDS), mielopatía vacuolar y una variedad de neuropatías periféricas y multilinearitis. Se ha señalado a la meningitis aséptica asociada con la primoinfección como una demostración de la invasión temprana del sistema nervioso por el virus.<sup>10,11</sup>

Ciertos aspectos clínicos del síndrome de demencia, atrofia cerebral, neuropatías con predominio sensorial y de la mielopatía vacuolar en el SIDA asemejan a los observados en la degeneración combinada subaguda de la médula por deficiencias de vitamina B<sub>12</sub>. Patológicamente, son similares no solo en los cambios en la médula espinal sino también en el cerebro y nervios periféricos. Se han implicado en el mecanismo de producción de estas alteraciones a diferentes sustancias y citoquinas derivadas de los macrófagos o microglías y al defecto en la metilación debido a la carencia de s-adenosilmetionina (SAM).<sup>7,10-12</sup>

La inmunodepresión condiciona las infecciones oportunistas y las neoplasias. Entre las primeras se destacan la toxoplasmosis cerebral que se comporta clínicamente como abscesos cerebrales (13 % de estudios necrópsicos), tuberculosis, meningitis por criptococo, en menor proporción (6 %), encefalitis por virus citomegálico en un tercio de los casos en los que se realizaron autopsias y en el 40 % de las series clínicas, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (4 %), micobacterias atípicas, candidiasis, sífilis, aspergiliosis, varicela-zoster, herpes simple, mucormicosis y enfermedad cerebrovascular.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) era, hasta hace unos años, una entidad rara que ocurría en individuos inmunocomprometidos y que actualmente, con el SIDA, ha aumentado la frecuencia

de su aparición; es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, rápidamente relacionada con el poliomavirus replicado en los oligodendrocitos. Se ha señalado que el empleo actual de la llamada terapia antirretroviral altamente activa (highly active anti-retroviral therapy = HAART) en algunos pacientes ha prolongado su supervivencia.<sup>13-16</sup>

La enfermedad neoplásica está constituida principalmente por el linfoma cerebral primario y la diseminación meníngea de linfomas sistémicos. Más raras son las metástasis del sarcoma de Kaposi que se presentan generalmente con lesiones hemorrágicas intraparenquimatosas. El más productor de metástasis en estos pacientes es el linfoma no hodgkiniano sistémico.<sup>2,4,7,9,10</sup>

En el anexo 1 se hace un resumen de las complicaciones neurológicas durante el SIDA. Estas se dividen clínicamente en 2 categorías: con signos de focalización (hemiparesia, convulsiones focales, etc.) o con signos de disfunción difusa o global (estupor, demencia, encefalopatía, entre otras). La importancia de la afectación del sistema nervioso está dada no solo por la gran variedad causal sino, sobre todo, por su frecuencia.<sup>14</sup>

La encefalopatía por virus citomegálico, leucoencefalopatía multifocal progresiva herpes simple, linfomas y neurosífilis pueden provocar atrofia cerebral difusa. Es preciso tener en cuenta que los pacientes con SIDA generalmente están caquéticos y deshidratados por la enfermedad intestinal concomitante, lo cual puede condicionar una falsa apariencia de atrofia cerebral en las técnicas de neuroimagen.<sup>2,5,9,15</sup>

En el anexo 2 se muestran las lesiones predominantes en las meninges, que pueden estar afectadas ya desde la primoinfección que evoluciona, por lo general, asintóticamente pero con anormali-

dades del líquido cefalorraquídeo, donde es posible el cultivo y el aislamiento del virus. Pero no es rara la invasión meníngea por gérmenes oportunistas o neoplasias.<sup>17-19</sup>

En el Hospital Central de Beira, en el estudio de 18 meses de pacientes ingresados con VIH+ y enfermedades neurológicas, se encontró meningitis en el 10,4 % sin ser posible precisar el agente patógeno dada la pobreza de medios diagnósticos.<sup>2,15,17</sup>

En los anexos 3 y 4 aparecen las principales afectaciones de la médula espinal y sistema nervioso periférico. Se deben incluir las lesiones en los nervios craneales, en particular los pares V y VII. En las condiciones concretas de Mozambique detectamos un predominio marcado de parálisis facial periférica, casi siempre unilateral, aislada, clínicamente indistinguible de la parálisis de Bell.<sup>15</sup>

## **MANIFESTACIONES PSÍQUICAS Y PSICOLÓGICAS**

Desde hace muchos años se conocen los trastornos psiquiátricos en la evolución de enfermedades infecciosas. Mucho de los pacientes con SIDA en período terminal presentan grave deterioro mental. En trabajos recientes se ha señalado la aparición de alteraciones psiquiátricas y psicológicas -cognitivas o del comportamiento en un período más temprano de la enfermedad, incluso como su única expresión, lo que sería un gran riesgo en personas que realizan labores donde un accidente pone muchas vidas en peligro como es el caso de los pilotos de aviación.<sup>16</sup>

Se han reconocido 2 tipos de síndrome neurológico bien establecido: uno de naturaleza moderada en su comienzo (desorden cognitivo-motor menor asociado con el VIH-1) y el otro de inicio severo (complejo

demencia asociado con el VIH-1). Estos síndromes causan trastornos en diferentes esferas cognitivas así como psiquiátricos y motores y son, por supuesto, más frecuentes en la forma severa, demostrables en baterías de pruebas psicológicas, procedimientos de tiempo de reacción y examen de movimientos oculares. La severidad de las alteraciones cognitivas se correlacionan bien con las etapas de la enfermedad definidas por el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos. Sin embargo, es muy discutido si la ocurrencia de los trastornos cognitivos en las etapas más tempranas de la infección por VIH-1 (asintomáticos con medicación) se deba a la pérdida de la sensibilidad o de la especificidad de las pruebas neuropsicológicas y de los otros procedimientos para su detección.<sup>17</sup>

Los pacientes con demencia por VIH presentan trastornos de la memoria, apatía, enlentecimiento motor, curso lento del pensamiento, escasa capacidad de concentración y dificultades para resolver problemas y para leer, bradiquinesia y alteraciones de la marcha y de la postura similares a las observadas en la enfermedad de Parkinson y que son manifestaciones todas de una demencia subcortical. La exquisita sensibilidad de gran cantidad de estos pacientes a los bloqueadores de receptores de dopamina, sugiere una profunda y quizás selectiva anomalía en los sistemas estriatal dopaminérgicos al nivel de los ganglios basales con pérdida de neuronas dopaminérgicas. Esto explicaría la alta susceptibilidad a las drogas que actúan sobre este sistema. Tanto los neurolépticos como los psicoestimulantes pueden exacerbar estos síntomas. Hay evidencias experimentales que las proteínas virales como gp120 y Tat pueden causar efectos tóxicos sobre las neuronas dopaminérgicas. Una mejor comprensión de los mecanismos implicados en la neurotoxicidad selectiva de las neuronas dopaminérgicas permitiría el desarrollo de modalidades terapéuticas para los pacientes con CDS.<sup>16-19</sup>

En el estudio realizado en el Hospital Central de Beira se encontró que las ideas delirantes y las alucinaciones en dependencia de las afecciones que las provocaban fueron los síntomas más frecuentes y las enfermedades principales, por orden de importancia son psicosis alcohólica (23,5 %), psicosis no orgánica (17,6 %), intoxicación por drogas y medicamentos (14,9 %) y demencia (11,7 %). Otros autores han obtenido resultados aproximados.<sup>17</sup>

En definitiva, a pesar de los más de 15 años de extensa investigación en este campo, aún no existe una completa comprensión de los efectos producidos por el VIH sobre el sistema nervioso y aunque se han obtenido grandes avances en los últimos años en el tratamiento a pacientes con enfermedad por VIH con nuevos medicamentos antirretrovirales, el manejo de los trastornos neurocognitivos continúan siendo un reto.

*ANEXO 1. Complicaciones neurológicas parenquimatosas del SIDA*

<b>Efectos directos del virus</b>	<b>Efectos indirectos</b>
	<b>Con clínica predominante focal</b>
	Toxoplasmosis cerebral
	Linfoma cerebral primario
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
	Encefalitis por virus de la varicela-zoster
	Absceso cerebral tuberculosis (tuberculoma)
	Criptococoma
	Neurosífilis
	Encefalitis por herpes virus
	Enfermedad cerebrovascular
	<b>Con clínica de lesión difusa</b>
Infección latente	Encefalitis por virus del herpes simple o virus citomegálico
Encefalitis aguda y subaguda por VIH	
Complejo demencia-SIDA	
Encefalitis metabólica	Encefalitis toxoplásmica
Encefalitis herpética	

Fuente: Román JC. Infecciones del sistema nervioso por el retrovirus humano. Rev Neurol 1996;24(130):703-7.

*ANEXO 2. Complicaciones meníngeas durante la infección por VIH*

<b>Efectos directos del VIH</b>	<b>Efectos indirectos</b>
Meningitis aséptica por VIH	Meningitis por criptococo
	Meningitis linfomatosa
	Meningitis tuberculosa
	Meningitis sífilítica

Fuente: Román GC. Infecciones del sistema nervioso por el retrovirus humano. Rev Neurol 1996;24(130):703-7.

### ANEXO 3. Enfermedades de la médula espinal por el VIH

#### Efectos directos del VIH

Mielopatía vacuolar

#### Efectos indirectos

Mielitis transversa por virus del herpes zoster  
Mielitis por virus del herpes simple  
Mielitis por virus citomegálico

Fuente: Román GC. Infecciones del sistema nervioso por el retrovirus humano. Rev Neurol 1996;24(130):703-7.

### ANEXO 4. Neuropatías y polirradiculopatías por el VIH

#### Lesiones tempranas

- Mononeuritis múltiple. Plexitis braquial.
- Polineuropatía aguda desmielinizante (Guillain-Barré).
- Neuropatía sensitiva (dolorosa).

#### Lesiones en la fase latente

- Síndrome de Guillain-Barré agudo y crónico.
- Lesiones en la fase tardía
- Mononeuritis múltiple
- Polineuropatía sensitivo-motora.
- Mononeuropatía con meningitis aséptica.
- Polirradiculopatía por virus citomegálico.
- Polirradiculopatía por virus del herpes zoster.
- Mononeuropatía con meningitis linfomatosa.

Fuente: Román GC. Infecciones del sistema nervioso por el retrovirus humano. Rev Neurol 1996;24(130):703-7.

## SUMMARY

A literature review of the nervous system disorders in human immunodeficiency virus infection (HIV) is made. The importance of nervous disease lies in the wide variety of causes and frequency. It has been pointed out that neuropsychiatric lesions occur due to the direct action of the virus itself or the opportunistic infections or accompanying neoplasias. The mechanism of these disorders is the serious, progressive and irreversible deterioration of the immune system by HIV, which seems to be parallel to nerve involvement, in which T-lymphocyte and monocyte-macrophage act as target cells. The most common observed diseases were dementia-AIDS combination, aseptic meningitis, vacuolar myelopathy and others. Psychiatric and psychological disorders may be dementia-dependent or isolated even in subjects without other AIDS-related symptoms. The successful use of anti-retroviral therapy in life extension poses new challenges derived from the transforming process into a more chronic disease.

*Subject headings:* NERVOUS SYSTEM DISEASES/complications; ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME; AIDS-RELATED OPPORTUNISTIC INFECTIONS.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaka W, Gangaidzo I. Diagnosis of neurologic infections in AIDS patients: possibilities for Zimbabwe. Cent Afr J Med 2000;46(5):139-40.
2. Casanova Sotolongo P, Casanova Carrillo P, Rodríguez Acosta J. Estudios neuroepidemiológicos en Beira, Mozambique. Rev Neurol 2000;30(12):1135-40.

3. McDonald JJ, Wård LM. Involuntary listening AIDS seeing: evidence from human electrophysiology. *Psychol Sci* 2000;11(2):167-71.
4. Arendt G, Giesen HJ, Hefter H, Theisen A. Therapeutic effects of nucleoside analogues on psychomotor slowing in HIV infection. *AIDS* 2001;915(4):493-500.
5. Straus DJ. HIV-associated lymphomas. *Curr Oncol Rep* 2001; 3(3):260-5. 3-6.
6. Nath A, Anderson C, Jones M, Maragos W, Booze R, Mactutus C, et al. Neurotoxicity and dysfunction of dopaminergic systems associated with AIDS dementia. *J Psychopharmacol* 2000;14(3):222-7.
7. Sotrel A, Del Canto MC. HIV-1 and its causal relationship to immunosuppression and nervous system disease in AIDS: a review. *Hum Pathol* 2000;31(10):1274-98.
8. Tan SV, Guilloff RJ. Hypothesis on the pathogenesis of vacuolar myelopathy, dementia, and peripheral neuropathy in AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:23-8.
9. Elazary R, Kalish Y. Tuberculous meningitis in AIDS-diagnosis and treatment. *Harefuah* 2001; 140(2):115-7.
10. Tognon M, Martini F, Iaccheri I, Cultrera R, Contini C. Investigation of the simian polyomavirus SV40 as a potential causative agent of human neurological disorders in AIDS patients. *J Med Microbiol* 2001; 50(2):165-72.
11. Issakhanian M, Chang L, Cornford M, Witt M, Speck O, Goldberg M, et al. HIV-2 infection with cerebral toxoplasmosis and lymphomatoid granulomatosis. *J Neuroimaging* 2001;11(2):212-6.
12. Thurnher MM, Rieger A, Kleibl-Popov C, Settinek U, Henk C, Haberler C, et al. Primary central nervous system lymphoma in AIDS: a wider spectrum of CT and MRI findings. *Neuroradiology* 2001;43(1):29-35.
13. Krebs FC, Ross H, McAllister J, Wigdahl B. HIV-1 associated central nervous system dysfunction. *Adv Pharmacol* 2000;49:315-85.
14. Abos J. Complicaciones neurológicas en pacientes infectados por el VIH. *Rev Neurol* 1996;24:1569-76.
15. Casanova Sotolongo P, Casanova Carrillo P. Asociación de parálisis facial periférica en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Neurol* 2001;32(4):327-30.
16. Aspectos neuropsiquiátricos de la infección por el VIH. *Bol Of Sanit Panam* 1988;105(5-6):737-50.
17. Román GC. Infecciones del sistema nervioso por el retrovirus humano. *Rev Neurol* 1996;24(130):703-7.
18. De Ronchi D, Faranca I, Forti P, Ravaglia G, Borderi M, Manfredi R, et al. Development of acute psychotic disorders and HIV-1 infection. *Int J Psychiatry Med* 2000;30(2):173-83.
19. Vitiello B, Vitkovic L. The link between infections and psychiatric diseases. *Mental Health* 1977;2(4):21-32.

Recibido: 29 de marzo del 2002. Aprobado: 30 de abril del 2002.

My.(r) *Pedro Casanova Sotolongo*. Hospital Docente Clínicoquirúrgico "Joaquín Albarrán". Calle 26 y Boyeros, Ciudad de La Habana, Cuba.