
Estudio neuropsicológico del deterioro cognitivo-motor asociado a la infección por VIH en pacientes adictos a drogas por vía parental
Neuropsychological study of cognitive-motor deterioration associated with HIV infection in patients addicted to intravenous drugs

J. Sola¹, F. Caro², J. Royo²

INTRODUCCIÓN

En 1984 se reconoce al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como el agente etiológico del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Pronto se observa la temprana afectación del SNC en el curso de la enfermedad, y es Navia y col.¹ en 1986 quien le asigna el nombre de Complejo Demencia-Sida (CDS) al síndrome cognitivo, motor y conductual que se observa en estos pacientes. Desde entonces se han realizado numerosos estudios dirigidos a comprobar la gravedad y el alcance de tal afectación, por sus graves consecuencias para la salud.

La mayor parte de los estudios realizados en este campo han estudiado el deterioro cognitivo en varones homosexuales de elevado nivel educacional, siendo criterios de exclusión el padecer patología orgánica o psíquica, y pertenecer al grupo de UDVP. A pesar de las discrepancias entre los estudios, cuando éstos han sido rigurosos han llegado a la conclusión de que la

afectación cognitiva por el VIH no es tan grave ni se observa frecuentemente en los estadios iniciales de la enfermedad, a diferencia de en los estadios tardíos, donde la afectación del SNC alcanza al 90%, y puede ser el primer síntoma, diagnóstico de la enfermedad.

El temprano acceso del VIH al SNC y el subsecuente y tardío desarrollo del CDS ha provocado controversias tras el hallazgo de resultados anormales en test neuropsicológicos en sujetos infectados pero asintomáticos. El limitado pero importante estudio de Grant y col.² en 1987 mostró anomalías cognitivas en un 44% de 16 pacientes VIH(+) asintomáticos versus sólo un 9% de los 11 pacientes VIH(-), siendo esta diferencia significativa. Este estudio ha sido criticado por su escasa muestra, no tener criterios de exclusión estrictos, y por dudas sobre el manejo de los resultados y validez de la significancia. Algunos autores continuaron comunicando anomalías en el rendimiento de los test en pacientes VIH(+) asintomáticos (Lunn, Wilkie, Perry, Stern) y otros no

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 3): 131-138.

1. Servicio de Infecciosas. Hospital de Navarra.
2. Salud Mental de Navarra.

Correspondencia:

Julio Sola Boneta
Jefe del Servicio de Infecciosas
Hospital de Navarra
C/ Irunlarrea 3
31008 Pamplona
Tfno. 948 422110
Fax 948 422303

(Goethe, Selnes, Miller, Rubinow) (ver Newman 1995³). Egan⁴ apunta como punto débil de los estudios existentes que en ellos sólo se estudian cohortes de varones homosexuales, y que los resultados de estas muestras (elevado nivel cultural y voluntarismo) no pueden ser generalizadas a otras. En particular, en el grupo de riesgo UDVP, el segundo en importancia en USA y el primero en los países mediterráneos, se puede anticipar un diferente patrón de afectación cognitiva relacionada con el VIH debido a una variedad de factores que pueden estar incrementando su vulnerabilidad a los efectos de la infección: opiáceos y otras drogas ilícitas, complicaciones vasculares e infecciosas, la estimulación antigénica crónica, menor cociente intelectual, menor período educacional, antecedentes de traumatismo craneoencefálico, pérdida de consciencia relacionada con el uso de drogas y variables psicológicas como el ánimo depresivo.

En este trabajo pretendemos estudiar el deterioro cognitivo que presentan los sujetos UDVP infectados por el VIH, así como las variables que puedan estar influyendo en el mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población a estudio son los sujetos infectados por el VIH sin distinción de edad o sexo que hayan cumplido criterios DSM-III-R de dependencia a opiáceos, residentes en Navarra.

La muestra fue escogida de manera exhaustiva en los diversos recursos asistenciales seleccionados (Servicio de infecciosas, consultas externas y Proyecto Hombre). El investigador que realizó el examen neuropsicológico fue ciego al serostatus del paciente.

La muestra estaba compuesta por 75 hombres y 27 mujeres UDVP repartidos en tres grupos: grupo control de 32 sujetos VIH(-), grupo positivo VIH(+) de 38 sujetos y grupo sintomático VIH(+) SIDA de 32 sujetos.

Fueron criterios de inclusión en el estudio: 1) confirmación serológica de infección por VIH; 2) haber cumplido criterios DSM-III-R de dependencia a opiáceos; 3) no consumir tóxicos de manera continuada en el momento del estudio o haber realizado recientemente un tratamiento de desin-

toxicación; 4) no haber consumido tóxicos, alcohol o fármacos el día del estudio; 5) no padecer otro trastorno mental u orgánico que pudiera alterar las capacidades cognitivas, con especial atención a infecciones o enfermedades activas o residuales del SNC; 6) dar consentimiento informado para participar.

El protocolo neuropsicológico fue administrado por un solo investigador (FCR) durante los meses de Julio a Diciembre de 1993 y constó de las siguientes partes: 1) cuestionario socio-demográfico, toxicológico y clínico, recogido a partir de la historia clínica del centro y completado con el sujeto; 2) protocolo de test neuropsicológicos de 75 minutos de duración, diseñado para valorar las áreas cognitivas de atención, concentración, lenguaje (vocabulario, fluencia), memoria verbal y visual (inmediata y diferida), capacidad visuomotora y visuoestructiva y funciones ejecutivas; 3) cuestionario autoaplicado de quejas cognitivas y motoras subjetivas (Cognitive Failure Questionnaire, CFQ); 4) cuestionario autoaplicado de depresión (Beck Depression Inventory, BDI) y de ansiedad (State-Trait Anxiety Inventory, STAI); 5) exploración neurológica del funcionamiento del lóbulo frontal (praxias frontales de Luria).

El grado de inmunodeficiencia se valoró con los valores absolutos y relativos de linfocitos y T4. El estadiaje clínico se realizó según los criterios de clasificación de la Infección por VIH de la CDC 1987 y la definición de SIDA de la OMS.

El análisis estadístico de los datos se realizó como sigue. De los test neuropsicológicos y cuestionarios se recogieron puntuaciones absolutas y típicas. Entre los grupos seropositivo y seronegativo se realizó una comparación de medias independientes y análisis de la varianza para las variables cuantitativas, y CHI cuadrado para las variables cualitativas. Para cuantificar el grado de afinidad entre las variables se realizó un análisis de correlación de Pearson, así como un análisis de correlación parcial para observar la influencia o no de otras variables en dichas correlaciones.

RESULTADOS

No se observaron diferencias significativas según sexos. La edad media de la muestra era de 29,6±4,1 años; el grupo control tenía una edad menor que el positivo y el sintomático (27,9±4,2, 30,3±3,7 y 30,4±3,9 respectivamente) siendo ambas diferencias significativas (F=4,1 y p=0,018). El nivel de instrucción premórbido, medido según los años de asistencia a la escuela era de 11,1±2,1 sin existir diferencias entre los grupos.

El inicio del consumo de sustancias vía parenteral (UDVP), en la práctica totalidad de opiáceos, fue a una edad de 19,92±3,88 años, y la dosis media consumida de heroína fue de 0,84±0,8 g/día; ni el inicio ni la dosis de consumo mostraron diferencias significativas entre los grupos. Los años de consumo regular de heroína fueron de 6,5±3,5 en el grupo sintomático; 7,3±3,4 en el grupo positivo y 5,2±3,0 en el grupo control, siendo las diferencias entre positivo y control significativas (F=3,21; p=0,044). El tiempo de abstinencia obtenido hasta el día del examen neuropsicológico fue de 103±98 semanas; el grupo control tuvo una abstinencia menor (66±37 semanas) pero esta diferencia no fue significativa frente a otros grupos. Se recogió la duración y la dosis diaria de consumo regular de alcohol, benzodiacepinas, cannabis, cocaína, anfetaminas y tabaco. En ninguna de las

sustancias se observaron diferencias significativas entre los grupos.

En los sujetos VIH(+) la edad media de contagio por el virus fue a los 24,2±4,0 años; el grupo sintomático se había contagiado un año más joven de media, pero esta diferencia no era significativa (F=0,97; p=0,32). El tiempo estimado de seropositividad fue de 71,6±22,4 meses para el grupo sintomático y de 56,6±25,6 para el grupo positivo, siendo esta diferencia casi significativa (t=2,58, p=0,012). El tiempo de seropositividad no mostró correlación significativa con ningún test neuropsicológico.

Según la clasificación de 1986 del Center for Diseases Control (CD), posteriormente modificada, nuestra muestra quedó clasificada en los siguientes estadios: 0) seronegativo 32 sujetos; I) fase aguda 0; II) asintomática 32; III) Linfadenopatía persistente generalizada 6; IV-A) Enf. Constitucional 2; IV-C-1) Enf. definitorias 11; IV-C-2) otras def. 9; IV-E) otras 10.

Según la clasificación de la CDC del año 1993, en la que clasifica a los sujetos en estadios clínicos y de laboratorio, nuestra muestra queda, como era presumible, en franca asimetría, con una acumulación de sujetos con grado leve de enfermedad en los estadios A1 y A2 (n=38), y otro agrupamiento en el estadio C3 de enfermedad avanzada (n=16), siendo las diferencias muy significativas, $\chi^2=36,09$ y $p<0,00000$ (Fig. 1).

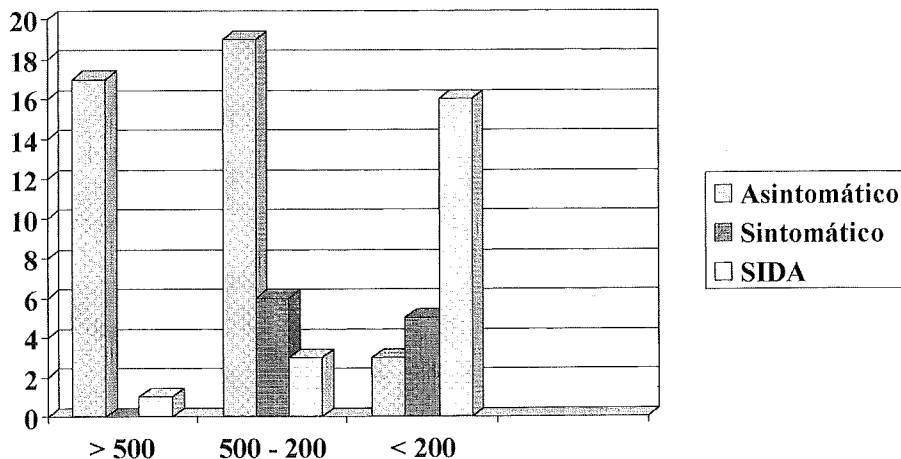


Figura 1. Clasificación clínica y analítica del CDC 1993.

De los datos de laboratorio disponibles fueron escogidas las cifras de leucocitos totales, linfocitos totales y linfocitos CD4 totales. Todas las variables mostraron diferencias significativas entre todos los grupos ($p=0,0000$).

Las tres variables psicológicas -depresión, ansiedad y quejas cognitivas- correlacionaron entre sí de manera significativa ($p<0,000$). No presentaron relación con las variables edad, estudios, poblaciones linfocitarias ni con los test neuropsicológicos. Sólo el nivel de Depresión (BECK) mostró una correlación inversa con la memoria lógica (subtest Evocación del PIENC) estadísticamente significativa ($r=-0,34$; $p=0,001$). La depresión, la ansiedad y las quejas cognitivo-motoras subjetivas no mostraron diferencias significativas entre los grupos clínicos.

De los tests neuropsicológicos se escogieron las puntuaciones que mejor rindieron en una amplia matriz de correlaciones de todas las variables, al tener cada test distintos resultados parciales. Cuando estaban disponibles se escogieron las puntuaciones típicas. La tabla 1 muestra el análisis de la varianza de todos los test y los grupos clínicos. Los subtest de memo-

ria lógica (evocación), velocidad motora (Finger Tapping mano derecha), destreza motora mano derecha (Purdue Pegboard Derecha), destreza motora ambas manos (Purdue Pegboard Ensamblaje), flexibilidad mental (Stroop Test, ejercicio 4^º), y la memoria visual diferida (Memoria Visual Diferida, subtest del PIENC) mostraron unas diferencias muy significativas ($p<0,01$) entre el grupo control y ambos grupos Sintomático y Positivo.

La valoración de la ejecución de las praxias frontales se realizó mediante una puntuación tipo global rating. Una CHI cuadrado entre este Signos Frontales Global Rating y los grupos serológicos mostró unas diferencias entre los grupos significativas ($CHI^2=15,06$; $p=0,0045$) (Fig. 2). Las variables toxicológicas y los test neuropsicológicos no mostraron relaciones significativas. Respecto de los datos de laboratorio, la principal correlación fue la del test Finger Tapping mano derecha con las cifras de leucocitos, linfocitos y linfocitos CD4; tras control mediante análisis de correlación parcial respecto de la edad y el nivel de estudios las significancias se mantuvieron. El tiempo de seropositividad del VIH no correlacionó significativamente con ningún test neuropsicológico.

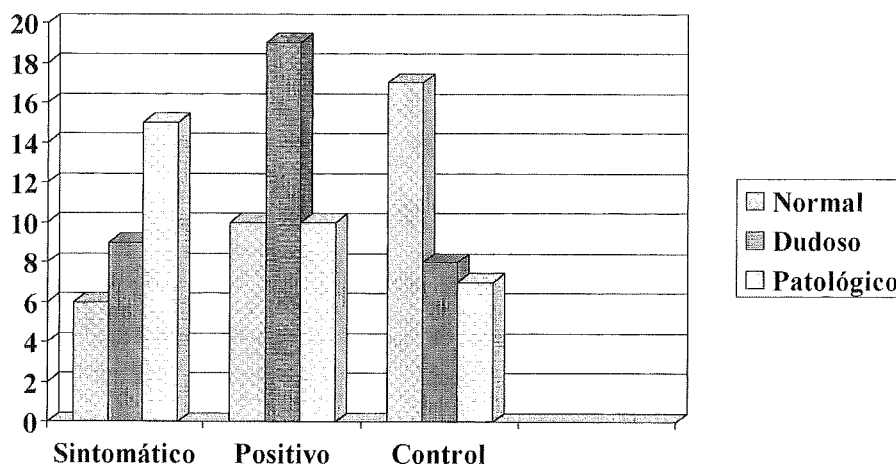


Figura 2. Grupos serológicos y Global Rating de Praxias Frontales.

El nivel de estudios se correlacionó de manera significativa con la mayoría de test verbales, de destreza psicomotora, capacidad visual y otros (Tabla 1). Tras control de la influencia de la edad y del nivel de estudios sólo los test indicados mantuvieron la significancia. De los cuestionarios psicológicos de screening sólo la depresión mostró una correlación significativa con los subtest dígitos, memoria verbal inmediata (Evocación) y destreza motora (Grooved Pegboard Ensamblaje); sin

embargo tras control de la edad y estudios ésta significancia disminuyó (Tabla 2).

Como definición de deterioro cognitivo se aplicó el tener dos o más test con una puntuación inferior a la media menos dos desviaciones estándar del grupo control. Presentaron deterioro cognitivo así definido cuatro sujetos (12%) del grupo control, doce (31,6%) del grupo positivo y veintiún sujetos (65,6% del grupo sintomático, resultando estas diferencias estadísticamente significativas (CHI²=20,11; p=0,00004).

Tabla 1. Grupos serológicos y tests neuropsicológicos.

	Sintomático	Positivo	Control	F	P	
Animal,es	21,2 ± 5,7	24,8 ± 4,6	23,3 ± 5,6	4,04	0,02	a
Clave	11,3 ± 2,2	12,1 ± 1,8	12,0 ± 1,7	1,65	0,19	
Cubos	10,6 ± 2,6	11,3 ± 2,2	12,2 ± 2,8	3,1	0,047	c
Dígitos	11,3 ± 2,2	11,8 ± 2,7	12,1 ± 2,7	0,92	0,39	
Evocación	10,3 ± 2,7	12,1 ± 2,4	13,3 ± 3,5	8,55	0,0004	a,c
Finger D	63,0 ± 7,6	68,0 ± 8,1	70,6 ± 6,0	8,64	0,0003	a,c
Palabras	27,5 ± 8,0	33,0 ± 8,9	30,6 ± 8,3	3,56	0,032	a
Purdue D	42,3 ± 4,1	44,8 ± 5,8	47,1 ± 4,4	5,1	0,0075	c
Purdue Ens	108,5 ± 16,0	113,2 ± 16,7	122,2 ± 13,9	6,2	0,0029	c
Rey 1	5,4 ± 1,8	6,3 ± 1,8	6,2 ± 1,4	2,7	0,069	
Rey Suma	47,6 ± 8,8	51,2 ± 7,0	51,4 ± 8,2	3,2	0,044	
SF Total	9,7 ± 2,8	10,8 ± 2,4	11,5 ± 2,1	3,8	0,0237	c
Stroop 4	56,5 ± 25,7	44,4 ± 8,2	45,3 ± 9,0	5,8	0,004	a,c
TMB	105,9 ± 74,4	77,2 ± 29,3	75,0 ± 27,0	4,2	0,016	a,c
Visual Diferida	11,0 ± 2,8	12,3 ± 4,2	13,0 ± 2,0	5,3	0,0065	c
Visual Inmediata	8,1 ± 1,2	8,5 ± 1,4	8,4 ± 1,3	0,79	0,45	
Vocabulario	11,5 ± 2,6	11,9 ± 1,7	11,9 ± 1,9	0,40	0,66	
WISC	11,1 ± 2,7	10,0 ± 2,9	11,9 ± 2,2	4,57	0,012	b

a = diferencias p < 0.05 entre grupo Sintomático y Positivo; b= diferencias p < 0.05 entre grupo Positivo y Control; c= diferencias p < 0.05 entre grupo Sintomático y Control.

Tabla 2. Tets Neuropsicológicos. Correlación y correlación parcial controlando edad y estudios.

	Leucocitos	Linfocitos	CD4	Estudios	BECK
Animales				0,002 0,007 (a)	
Clave	0,014 0,586 (a) 0,525 (b)			0,002 0,001 (a)	
Cubos	0,000 0,465 (a) 0,788 (b)			0,202 0,008 (a)	
Dígitos				0,014 0,367 (a)	0,011 0,015 (a) 0,044 (b)
Evocación			0,002 0,500 (a) 0,779 (b)	0,000 0,009 (a)	0,001 0,017 (a) 0,087 (b)
Finger D	0,000 0,002 (a) 0,002 (b)	0,000 0,002 (a) 0,002 (b)	0,015 0,006 (a) 0,007 (b)		
Purdue Ens	0,002 0,463 (a) 0,779(b)			0,019 0,011 (a)	0,018 0,016 (a) 0,047(b)
Rey 1				0,002 0,015(a)	
Rey Suma				0,001 0,005 (a)	
SF Total		0,006 0,089 (a) 0,156 (b)			
Stroop 4				0,001 0,001 (a)	
TMB				0,002 0,006 (a)	
Visual Diferida	0,000 0,000 (a) 0,071 (b)	0,001 0,085 (a) 0,154 (b)	0,001 0,023 (a) 0,051 (b)	0,011 0,008 (a)	
Vocabulario				0,000 0,000 (a)	

(a): Correlación parcial controlando edad, probabilidad; (b): Correlación parcial controlando estudios, probabilidad.

DISCUSIÓN

La muestra resultó ser representativa de la población UDVP VIH(+) de nuestro medio, con una proporción hombre/mujer de 3 a 1, una edad media de 30 años, una instrucción premórbida de 11 años de estudios, integrados en un proyecto de rehabilitación de su toxicomanía, no cualificados profesionalmente y conviviendo en familia.

Los grupos serológicos (control, positivo y sintomático) no mostraron ninguna diferencia significativa en el patrón de consumo de otros tóxicos, excepto una mayor duración del consumo de heroína en el grupo positivo.

En las poblaciones linfocitarias se observa una clara diferencia entre los grupos: cuanto más avanzada está la enfermedad menor número de linfocitos muestra. Teniendo en cuenta este último dato y la correlación existente entre las cifras de leucocitos, linfocitos y linfocitos CD4, se podría utilizar la cifra de leucocitos, analítica más económica y accesible para el médico general y para países no desarrollados, como un buen estimador de la cifra de inmunodeficiencia.

La valoración subjetiva del estado de depresión, ansiedad y fallos cognitivo-motores, presentaron una elevada correlación entre sí ($p < 0,000$), sin mostrar diferencias significativas entre los grupos serológicos. Esta valoración subjetiva parece no tener relación con la edad, nivel de estudios o cifras de linfocitos. Respecto a los tests neuropsicológicos, sólo hubo una correlación inversa significativa entre la depresión y la memoria verbal inmediata ($r = -0,34$; $p = 0,001$), sugiriendo un menor rendimiento en la evocación verbal a mayor valoración de la propia tristeza.

Los tests neuropsicológicos mostraron diferencias significativas globales entre el grupo sintomático y el resto. Ningún test mostró diferencias significativas entre el grupo control y el positivo, a excepción de los Laberintos del WISC donde se observó una tendencia a la significación. Esto puede indicar que el grupo positivo, siendo asintomático en lo que se refiere a la gravedad de las repercusiones somáticas de la infección, no se diferencia del grupo

control más que en presentar una menor cifra de linfocitos. Sólo cuando el grado de inmunodeficiencia lleva a estadios más avanzados de la enfermedad se puede evidenciar deterioro cognitivo al compararlo con el grupo control. El mayor fracaso exhibido en la realización de las praxias frontales en los grupos serológicos con mayor grado de afectación de la infección por VIH, apuntaría a una participación frontal en la afectación cerebral.

Este trabajo ha documentado una escasa relevancia del patrón de consumo de tóxicos respecto del rendimiento cognitivo. Sólo la dosis diaria de alcohol parece relacionarse con un peor rendimiento en un test de destreza motora, al presentar una correlación significativa con el Purdue Pegboard ($r = -0,35$; $p = 0,007$).

El nivel de estudios se correlacionó de manera significativa con la mayoría de los tests con componente verbal, manteniéndose a nivel significativo tras el control del efecto de la edad. Se sugiere que una mejor o más larga instrucción académica, un factor determinante de lo que algunos han llamado reserva cerebral, podría preservar a los sujetos UDVP del efecto del VIH sobre los rendimientos cognitivos, al menos en estadios iniciales de la enfermedad.

A diferencia de lo que hipotetizamos en un principio, el tiempo de seropositividad VIH, estimado mediante la primera fecha de confirmación serológica de detección de anticuerpos anti-VIH recogida en los servicios de salud de la Comunidad Navarra, no se relaciona con los rendimientos cognitivos. Se podría pensar que la patogenicidad cerebral del VIH más que de la presencia y tiempo de permanencia del VIH en el organismo huésped, depende de otras variables individuales que condicionen la afectación del sistema inmunocompetente, condición previa para algunos autores para que exista afectación del SNC dentro del marco de desarrollo de la enfermedad somática.

El estado psicológico de los sujetos, similar en los diferentes grupos, no afectó al rendimiento cognitivo. Sólo los tests Dígitos, Evocación y Purdue Pegboard Ensamblaje correlacionaron significativamente con la depresión medida con el cuestionario de Beck. La expresión subjeti-

va de malestar psíquico no parece estar relacionada con el propio deterioro cognitivo objetivable mediante el rendimiento en los tests neuropsicológicos, y sí puede estar más relacionado con factores de personalidad, situación social, vivencia del proceso de la enfermedad, etc.

El hallazgo más importante de este estudio es el haber documentado una prevalencia de deterioro cognitivo significativamente mayor en el grupo sintomático (65,6%) comparado con el positivo (31,6%) y que el control (12,5%). Estos resultados sugieren que la presencia de deterioro cognitivo en los sujetos UDVP VIH(+) de nuestro medio es un fenómeno continuo, relacionado con el desarrollo de la enfermedad, sin depender exclusivamente del grado de inmunodeficiencia exhibido. El consumo de tóxicos no ha mostrado ser un factor condicionante del deterioro. Estos resultados sugieren que el deterioro cognitivo exhibido por los

sujetos UDVP VIH(-) puede ser debido al efecto patogénico del VIH sobre el SNC en el transcurso de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. NAVIA BA, JORDAN BD, PRICE RW. The AIDS dementia complex I: clinical features. *Ann Neurol* 1986; 19: 517-524.
2. GRANT I, ATKINSON JH, HESSELINK JR, KENNEDY CJ, RICHMAN DD, SPECTOR SA et al. Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. *Ann Intern Med* 1987; 107: 828-836.
3. NEWMAN SP. Do asymptomatic HIV-seropositive individuals show cognitive deficit? *AIDS* 1995; 9: 1211-1220.
4. EGAN V. Neuropsychological aspects of HIV infection. Editorial Review. *AIDS Care* 1992; 4: 3-10.