

M. Pilar Calvo-Rivera¹
Alejandro Porras¹
Marta Trigo-Rodríguez²
José M. Martínez-Ortega³
Luis Gutiérrez-Rojas^{1,3}

Manejo de la psicosis en pacientes con VIH: a propósito de un caso

¹Servicio de Psiquiatría, Parque Tecnológico de la Salud, Complejo Hospitalario Granada, Granada

²Servicio de Medicina Interna, Parque Tecnológico de la Salud, Complejo Hospitalario Granada, Granada

³Departamento de Psiquiatría y grupo de investigación CTS-549, Instituto de Neurociencias, Centro de Investigación de Biomedicina (CIBM), Universidad de Granada, Granada

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede dar lugar a alteraciones neuropsiquiátricas tales como déficits cognitivos, alteraciones comportamentales o sintomatología psiquiátrica como manía o psicosis secundaria. La evolución y curso pronóstico de los individuos con VIH que presentan comorbilidad psiquiátrica dependerá en gran medida de que se ofrezca un tratamiento adecuado que incluya, por una parte, tratamiento del factor etiológico (VIH) y, por otra, tratamiento de los síntomas psíquicos en cuestión.

A partir de la presentación del caso clínico de una paciente con encefalitis en el contexto de una infección por VIH no conocida, que debuta con sintomatología psicótica en forma de trastorno por ideas delirantes de tipo somático, ofrecemos una revisión acerca del manejo de la psicosis en pacientes VIH. Dicha revisión se centra en la epidemiología, etiopatogenia y presentación clínica de la psicosis asociada al VIH así como en el manejo farmacológico recomendado (antirretroviral y antipsicótico) y su particular respuesta al mismo. Ofrecemos al mismo tiempo amplia información acerca de las principales interacciones entre los fármacos antipsicóticos y antirretrovirales que otorgarán al clínico un manejo más adecuado de dichos pacientes.

Palabras clave: VIH, Psicosis, Tratamiento, Antirretroviral, Antipsicótico

Actas Esp Psiquiatr 2017;45(2):71-8

Psychosis management in patients with HIV: case report

Human immunodeficiency virus (HIV) infection can cause neuropsychiatric disorders such as cognitive impairment, behavioural difficulties or psychiatric symptoms –for instance, mania and psychosis. HIV patients with psychiatric comorbidities need an appropriate treatment which tackles the HIV infection as much as the particular mental symptoms.

Here we present the case of a patient suffering from delusions, which turned out to be caused by encephalitis secondary to a previously unknown HIV infection. A review of psychosis in HIV-infected patients is also presented. This review is focused on the epidemiology, etiopathogenesis and clinical presentation of HIV-induced psychosis, as well as the recommended pharmacological treatment (antiretroviral therapy and antipsychotic medication) and the expected treatment response. We also present wide information concerning pharmacological interactions between antiretroviral and antipsychotic medications that we hope will help the clinician to better manage this complex condition.

Keywords: HIV, Psychosis, Treatment, Antiretroviral, Antipsychotic

Correspondencia:
Luis Gutiérrez-Rojas, M.D., Ph.D.
Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría
Av. Madrid 11
18071 Granada España
Tel.: (+34) 958 240704
Fax: (+34) 958 240730
Correo electrónico: gutierrezrojasl@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden presentar alteraciones neuropsiquiátricas debido a infecciones oportunistas, neoplasias o bien, de forma primaria, por la propia presencia del virus en el Sistema Nervioso Central (SNC) que se comporta como causa suficiente y necesaria¹. En relación a esto último, es sabido que el VIH es un virus neurotrópico y neuroinvasivo, capaz de penetrar precozmente en el SNC (existen datos sobre detección RNA viral en líquido cefalorraquídeo a partir del 8º día de la transmisión)² y mantener una infección persistente. De esta forma, el SNC se conforma como un reservorio del virus donde éste es capaz de ocultarse del sistema inmunitario, replicarse y mutar gracias, en parte, a la baja penetrabilidad de la mayoría de los antirretrovirales a través de la barrera hematoencefálica (BHE). La invasión del SNC se produce principalmente a través de monocitos infectados que atraviesan la BHE para transformarse, una vez en el SNC, en macrófagos perivasculares persistentemente infectados; otros mecanismos presumiblemente relacionados implican la infección de los plexos coroideos y la infección directa de las células endoteliales capilares. Al contrario que las células de la microglía, monocitos, macrófagos y astrocitos, directamente infectados por el VIH, las neuronas y oligodendrocitos no son invadidas, sino que su daño deriva directamente de la respuesta inflamatoria que el virus induce en el SNC³. Así la pérdida neuronal se produce a través de la descarga de neurotoxinas endógenas desde macrófagos y en menor medida desde astrocitos, como son citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e interferón (IFN)- γ ^{4,5}, y que son estimuladas por las proteínas víricas gp 120 y Tat presentes en la cubierta del virus¹. Estas sustancias se comportan como agentes mediadores de la cascada de la inflamación y terminan desencadenando el daño neuronal por toxicidad^{6,7}.

Una de las principales complicaciones derivadas de la penetración del virus en el SNC es la encefalopatía por VIH. Dicha encefalopatía constituye la lesión histopatológica y no debe utilizarse para describir los síntomas clínicos⁷, pues en ocasiones se han observado dichas lesiones en autopsias de pacientes infectados por VIH sin que éstas se hayan expresado clínicamente⁷. Antes de la introducción de la Terapia Antirretroviral (TAR), la forma más severa de encefalopatía secundaria a infección por VIH, el anteriormente conocido como complejo demencia-SIDA, ocurría prácticamente de forma exclusiva en fases tardías de la infección siendo su presencia un criterio definitorio de SIDA. Actualmente, gracias a la generalización de la TAR, la ahora denominada demencia asociada al VIH [*HIV-associated dementia* (HAD)] ha disminuido su prevalencia significativamente. No obstante, aún en la era post-TAR, la aparición de déficits neurocognitivos y alteraciones comportamentales en el paciente VIH sigue siendo una realidad. La ex-

presión clínica de estos déficits es variada: desde apatía o irritabilidad a alteraciones en la memoria, disminución en la capacidad de atención y concentración, alteración de funciones ejecutivas, así como afectación de la esfera motriz con incoordinación, enlentecimiento, espasticidad o paraparesia, o también, en forma de síntomas psiquiátricos, como manía y psicosis secundarias⁸. Estos síntomas pueden ser indistinguibles de un cuadro depresivo, sobre todo en sus etapas iniciales⁹ o bien, pasar inadvertidos por el propio paciente, en lo que conocemos como alteración neurocognitiva subclínica [*asymptomatic neurocognitive impairment* (ANI)], y sólo ser detectados a través de test dirigidos específicamente para su valoración. Por otro lado, también es reconocido el trastorno cognitivo-motor menor en los pacientes con una discapacidad leve a moderada; éste junto a HAD y ANI constituye la entidad nosológica actualmente denominada como desordenes neurocognitivos asociados al VIH [*HIV-associated neurocognitive disorders* (HAND)]. Los motivos implicados en el desarrollo de HAND en determinados pacientes, aún estando tratados y manteniendo un buen control de la infección, están aún por esclarecerse. No obstante, según los resultados de los estudios realizados, se postula que la aparición de fenómenos neurodegenerativos en estos individuos sea resultado de la interacción del virus y el hospedador (considerando variabilidad en la neurovirulencia, susceptibilidad genética, edad, etc.) y la suma de determinados fenómenos comórbidos como el consumo de alcohol y drogas⁶. Si bien no existen criterios específicos para el diagnóstico de la encefalopatía por VIH y este síndrome debe distinguirse de otras enfermedades que afectan al SNC, la aparición de los síntomas clínicos ya citados junto con un patrón de atrofia cerebral en las pruebas de imagen en pacientes VIH positivos debe hacernos sospechar este cuadro.

Meningitis, encefalitis y meningoencefalitis pueden aparecer como manifestaciones clínicas iniciales de una infección primaria dentro de los 3 primeros meses tras el contagio, estimándose una incidencia del 17% de los pacientes¹⁰. A pesar de su infrecuente presentación, la importancia de este cuadro radica en 2 puntos: en primer lugar, por el interés de su consideración dentro del diagnóstico diferencial de estos síndromes con intención de evitar retrasos en el diagnóstico del cuadro agudo y de la infección VIH; y, en segundo lugar, por la necesidad de inicio de TAR en estos pacientes, en prevención de una progresión acelerada de la infección, correlacionada con estas formas de presentación¹¹, así como por la excelente respuesta clínica del cuadro.

A continuación, presentamos el caso de una paciente con encefalitis en contexto de infección por VIH no conocida, que debuta con sintomatología psicótica en forma de trastorno por ideas delirantes de tipo somático.

CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años, divorciada, sin hijos. Vive sola. Es la mayor de tres hermanos. Estudió psicología, realizó trabajos esporádicos en este campo. Los últimos 15 años trabajó en empresa de telecomunicaciones, habiéndose jubilado hace tres años. Niega problemas en el trabajo. Mantiene escasas relaciones interpersonales.

No presenta antecedentes psiquiátricos previos ni existe historia de enfermedad mental entre sus familiares. Sin antecedentes somáticos de interés ni alergias medicamentosas conocidas. Niega consumo de tóxicos.

La paciente presenta un cuadro depresivo consistente en apatía, anergia, ánimo bajo y pérdida ponderal en tratamiento con fluoxetina 20 mg/día desde hace siete meses pautado por su médico de cabecera con escasa respuesta al mismo.

En el último mes, la familia empieza a notar un cambio de conducta en la misma: reduce drásticamente la ingesta de alimentos refiriendo "es necesario puesto me van a operar", llegando a perder unos diez kilos de peso, muestra discurso incoherente, verbaliza a sus familiares que tiene un tumor en la cabeza y que ellos también lo poseen, comenta que va a comprar un aparato con el cual podrá diagnosticar diversas enfermedades cerebrales. A todo ello se suman diversos episodios de heteroagresividad verbal dirigida hacia familiares. Todo ello alerta a la familia que decide ir a buscarla encontrando la casa sucia, descuidada y a la paciente con importante descuido de su aseo personal.

Al día siguiente, la paciente desaparece desde las 12 de la mañana hasta las 1 de la madrugada. Es encontrada deambulando sola en Urgencias donde es valorada por Psiquiatría. Comenta entonces tener un tumor benigno cerebral que se ha diagnosticado ella misma por internet y que está pendiente de ser intervenido quirúrgicamente. Reconoce no haber dormido en las últimas noches por estar esperando la llamada del médico.

Se contacta con familiares que confirman haber notado un comportamiento extraño en el último mes.

Tras realizar analítica básica y tóxicos en orina con resultados dentro de la normalidad, se decide su ingreso en Salud Mental con diagnóstico de episodio psicótico a filiar.

Exploración física

La paciente se encuentra consciente, orientada en espacio y desorientada en tiempo. Inquieta. Escasamente colaboradora. Exploración de pares craneales, sensitiva y motora distal normal. Pupilas ligeramente midriáticas. Reflejos os-

teotendinosos normales. Reflejos cutáneoplantares flexores ambos.

Exploración psicopatológica

En la exploración psicopatológica en el momento de ingreso la paciente se encuentra consciente, desorientada en tiempo y parcialmente en espacio y escasamente colaboradora. Muestra importante descuido del aseo personal así como de la vestimenta. Actitud desafiante con agresividad verbal hacia los presentes. Tensión motora manifiesta. En cuanto al humor, domina la disforia junto con ligera hipomimia sin apreciarse ánimo depresivo franco. Memoria a corto y largo plazo conservada. Pensamiento centrado en idea delirante de tipo somático poco estructurada acerca de poseer un tumor cerebral. Sin alteraciones sensorio-perceptivas en primer plano ni fenómenos extraños al yo. Disregulación en el patrón del sueño en los últimos días y marcada pérdida ponderal con aspecto caquético.

Ingreso en planta

Una vez en la planta de psiquiatría se instaura tratamiento con olanzapina (10 mg/día), clonazepam (0.5 mg desayuno y cena), lormetazepam (2 mg condicional a insomnio) y haloperidol (5 mg intramuscular si no toma medicación oral).

A las 24 horas del ingreso la paciente comienza a presentar fiebre de 38°C sin aparente focalidad y tendencia al sueño. En la exploración física presenta escasa respuesta a estímulos y pupilas isocóricas poco reactivas. Se solicita analítica general urgente donde destaca bicitopenia (leucopenia a expensas de linfocitos y anemia con hemoglobina 8.8) y elevación de PCR. Se realiza TAC craneal urgente donde se aprecian cambios atróficos corticales difusos sin efecto masa. La paciente es valorada entonces por el servicio de medicina interna encontrándola sudorosa en estado comatoso con Glasgow 3/15, sin presenciar signos de meningismo. Se realiza punción lumbar que muestra líquido claro en "agua de roca" con presión de 14 cm de H₂O en el que se obtiene: glucosa 69, proteínas 40, leucocitos 0, hematíes 1 y se solicitan ADA, cultivo, citología, PCR virus Herpes y enterovirus y anticuerpos onconeuronales.

Se inicia entonces tratamiento con aciclovir ante la sospecha de posible encefalitis hasta recibirse PCR de Herpes y se solicita analítica general con TSH, serología LUES, VEB, VIH, CMV, ANA/ENA, proteinograma y marcadores tumorales.

En los días posteriores, la paciente se muestra confusa, disártrica, con episodios de agitación aislados en los que se precisa el uso de contención mecánica, con persistencia de las ideas delirantes de tipo somático y discurso desorganizado. Es valorada por neurología que descarta que la paciente

tenga una encefalitis y retira el tratamiento con aciclovir, apuntando que la alteración del nivel de conciencia pueda ser debida a la presencia de un pico febril aislado en una paciente debilitada (desnutrición, anemia y leucopenia) sumado al inicio de tratamiento depresor del SNC, por lo que indican bajada del mismo. En días posteriores se observa mejoría progresiva de la alteración del nivel de conciencia tras el descenso de medicación sedativa (se desciende a olanzapina 5 mg/día y se produce descenso progresivo de clonazepam hasta suspender), si bien comienza con inestabilidad en la marcha. Los picos febriles siguen apareciendo hasta el sexto día tras la hospitalización alcanzándose máximas de hasta 38°C.

Finalmente, en el séptimo día de hospitalización, se reciben resultados serológicos siendo positivo para VIH-1, hecho desconocido por la paciente hasta la fecha.

El resto de pruebas realizadas muestran los siguientes resultados: sífilis negativo; Virus Epstein Barr (VEB): IgG +, IgM - (no infección activa); Citomegalovirus (CMV): IgG > 250, IgM - (no infección activa); VHB y VHC negativos; VHA IgG + (infección pasada); estudio autoinmunidad negativo, marcadores tumorales negativos, estudio hormonal TSH normal, Vit D 13.5 (ligero déficit).

Finalmente la paciente es trasladada a la unidad de Enfermedades Infecciosas dentro del servicio de Medicina Interna.

Evolución durante el ingreso

Una vez en el servicio de Enfermedades infecciosas, se solicita RMN con resultados dentro de la normalidad y se realiza estudio inmunoviroológico que evidencia número total de CD4 en 30 células/mm³ (7%) y carga viral sérica 1.062.917 copias/ml. Así mismo, se determina la carga viral en LCR siendo de 11.260 copias/ml. Estas pruebas complementarias ponen de manifiesto la existencia de infección VIH avanzada con grado de inmunodepresión severo y elevada carga viral tanto en sangre como en SNC (estadio C3 de SIDA). En estas circunstancias se decide posponer inicio de la terapia antirretroviral hasta poder descartar existencia de infección tuberculosa realizando test de IGRA, que resulta negativo. Posteriormente se inicia tratamiento con tenofovir, emtricitabina y cobicistat/elvitegravir presentando una buena tolerancia al mismo a la vez que se continúa con olanzapina 5 mg cada 24 horas. Tenofovir, emtricitabina y cobicistat/elvitegravir es una combinación de fármacos a dosis fija destinados al tratamiento del VIH/SIDA. Tenofovir y emtricitabina son fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa, elvitegravir actúa como inhibidor de la integrasa y cobicistat es un fármaco inhibidor del citocromo P450 que actúa incrementando la acción de los anteriores fármacos.

En los primeros días del ingreso, muestra conductas desorganizadas como tirarse al suelo, lo que motiva que se lleve a cabo su contención mecánica. Así mismo, mantiene la idea delirante de tener un tumor en la cabeza y persiste la inestabilidad en la marcha que pudiera estar motivada por astenia. Se mantiene apirética y con episodios de desorientación témporo-espacial esporádicos.

Hacia el décimo quinto día de ingreso comienza a mostrarse cada vez más negativista e hipoactiva con negativa a ingerir alimentos o medicación, así como negativa a la apertura ocular. En días previos aparecen picos febriles aislados que se resuelven con tratamiento antitérmico sin focalidad neurológica ni sintomatología asociada. Dada la desorganización conductual se realiza interconsulta de urgencia al Psiquiatra de guardia que pauta haloperidol gotas (10-10-10) debido a su gran seguridad y eficacia en el control de la agitación, manteniéndose esta pauta durante un par de días para posteriormente ir descendiendo hasta suspender.

Progresivamente la paciente experimenta una evidente mejoría clínica mostrando una actitud colaboradora así como un discurso coherente y con desaparición progresiva de la ideación delirante que presentó en el ingreso. Así mismo, la conducta mejora ostensiblemente al igual que la dificultad en la marcha.

Con la mejoría clínica la paciente explica haber mantenido prácticas sexuales de riesgo. Varios de sus familiares fueron informados al respecto en días previos. Tras más de un mes de hospitalización es finalmente dada de alta.

Seguimiento ambulatorio

La paciente asiste de forma regular a consulta ambulatoria de la unidad de Enfermedades Infecciosas donde se recoge que hasta la fecha se mantiene estable, no apreciándose reactivación de sintomatología y manteniéndose con carga viral similar a la presentada al alta y cifra de CD4 discretamente superior. En este tiempo y hasta la fecha actual continúa en tratamiento con tenofovir, emtricitabina y cobicistat/elvitegravir.

En cuanto a la sintomatología psiquiátrica, rechaza acudir a la cita programada en Salud Mental. En su última visita a su médico de atención primaria, siete meses tras el alta hospitalaria, la paciente se encuentra asintomática desde un punto de vista psicopatológico, con desaparición completa de la ideación delirante y no sigue tratamiento psicofarmacológico, sin poder precisar la fecha de suspensión del mismo.

DISCUSIÓN

Así pues, nos encontramos ante el caso de una paciente que debuta con un primer episodio psicótico que aparece

Tabla 1		Posibles interacciones farmacológicas entre fármacos antirretrovirales inhibidores de la proteasa y fármacos antipsicóticos ²²								
INTERACCIÓN		ANTIRRETROVIRALES IPS								COMENTARIOS
ANTIPSIKÓTICOS	ATV	DRV	FPV	IDV	LPV/r	NFV	RTV	SQV	TPV/r	
Clorpromazina	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Puede aumentar los niveles de algunos antipsicóticos. Monitorizar toxicidad
Clozapina	Media	Media	Media	Alta	Media	Media	Alta	Media	Media	
Haloperidol	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	
Olanzapina	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	
Perfenazina	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Media	Baja	Baja	
Pimozida	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	
Quetiapina	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	
Risperidona	Baja	Media	Baja	Baja	Baja	Baja	Media	Baja	Baja	
Tioridazina	Baja	Media	Baja	Baja	Baja	Baja	Media	Baja	Baja	

IPS: Inhibidores de la proteasa, ATV: Atazanavir, DRV: Darunavir, FPV: Fosamprenavir, IDV: Indinavir, LPV/r: Lopinavir, NFV: Nelfinavir, RTV: Ritonavir, SQV: Saquinavir, TPV/r: Tipranavir

Tabla 2		Posibles interacciones farmacológicas entre fármacos antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa y fármacos antipsicótico ²²										
INTERACCIÓN		ITIANs						ITINANs				COMENTARIOS
ANTIPSIKÓTICOS	ABC	AZT	D4T	DDI	3TC	FTC	TDF	EFV	ETV	NVP	MRV	
Clorpromazina	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Intermedia	Puede aumentar niveles de ambos fármacos
Clozapina	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja		
Haloperidol	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Intermedia	Intermedia	Intermedia		Monitorizar eficacia con NVP
Olanzapina	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Intermedia	Intermedia	Intermedia		Eficacia y toxicidad con EFV
Perfenazina	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja		
Pimozida	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Alta	Intermedia	Intermedia		Monitorizar eficacia con NVP
Quetiapina	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Intermedia	Intermedia	Intermedia		Los IPS potencian los niveles de quetiapina
Risperidona	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja		ITINANs disminuye con el efecto quetiapina
Tioridazina	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja		

ITIANs: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleótidos/nucleósidos, ITINANs: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleósidos, ABC: Abacavir, AZT: Zidovudina, D4T: Estavudina, DDI: Didanosina, 3TC: Lamivudina, FTC: Emtricitabina, TDF: Tenofovir, EFV: Efavirenz, ETV: Etravirina, NVP: Nevirapina, MRV: Maraviroc

Tabla 3 Mecanismo de acción de las principales interacciones farmacológicas entre antipsicóticos y antirretrovirales		
ANTIPSIKÓTICO	ANTIRRETROVIRAL	INTERACCIÓN
Clozapina	Indinavir (IDV)/ Ritonavir (RTV)	Incremento de los niveles plasmáticos de clozapina. IDV y RTV inhiben el metabolismo de clozapina a través de la vía CYP 450 3A4. Mayor riesgo de sedación.
Haloperidol	Indinavir (IDV)	Incremento de los niveles plasmáticos y acción de haloperidol. IDV inhibe de forma competitiva el metabolismo de haloperidol a través de la vía CYP 450 2D6. Mayor riesgo de efectos extrapiramidales.
Haloperidol	Efavirenz (EFV)	Disminución de los niveles plasmáticos de haloperidol. EFV induce el metabolismo de haloperidol a través de la vía CYP 450 3A4. Menor eficacia de haloperidol.
Haloperidol	Etravirina (ETV)	Disminución de los niveles plasmáticos y efectos de haloperidol. ETV induce metabolismo de haloperidol por la vía CYP 450 3A4.
Haloperidol	Tenofovir, emtricitabina y cobicistat/elvitegravir	Coadministración con cobicistat puede incrementar la concentración plasmática de haloperidol o drogas que son sustrato de la CYP 450 3A4 o 2D6 isoenzima y/o transportador glicoproteína P.
Olanzapina	Ritonavir (RTV)	Disminución de los niveles de olanzapina. RTV induce metabolismo de olanzapina por la vía CYP 450 1A2 y la uridina 5' difosfonato glucoronil transferasa enzima responsable del aclaramiento de olanzapina. Menor sedación.
Olanzapina	Tenofovir, emtricitabina y cobicistat/elvitegravir	No existe interacción conocida.
Pimozida	Atazanavir (ATV)/Darunavir (DRV)/Fomsepravir (FPV)/Lopinavir (LPV)/Nelfinavir(NFV)/Salquinavir (SQV)/Indinavir (IDV)/ Ritonavir (RTV)/Efavirenz (EFV)/ Etravirina (ETV)/	Incremento significativo de los niveles plasmáticos de pimozida. Estos fármacos inhiben de forma potente el metabolismo de pimozida a través de la vía CYP 450 3A4. Aumento del riesgo de prolongación de QT, con el consecuente riesgo de aparición de arritmias ventriculares, como taquicardia ventricular y torsades de Pointes, paro cardíaco o muerte súbita.
Quetiapina	Indinavir (IDV)/Ritonavir (RTV)	Incremento de los niveles de quetiapina mediante la inhibición de su metabolismo a través de la vía CYP 450 3A4. Incremento del riesgo de sedación e hipotensión ortostática.
Quetiapina	Efavirenz (EFV)/ Etravirina (ETV)/ Nevirapina (NVP)	Disminución de los niveles de quetiapina mediante la inducción de su metabolismo a través de la vía CYP 450 3A4. Disminución de los efectos de quetiapina.
Risperidona	Ritonavir (RTV)	Incremento de los niveles de risperidona. RTV actúa inhibiendo su metabolismo a través de la vía CYP 450 2D6. Incremento del riesgo de síntomas extrapiramidales y sedación.

como manifestación clínica de una encefalopatía por VIH previamente desconocida. Ante este caso podemos plantearnos el siguiente diagnóstico diferencial:

- Trastorno psicótico debido al consumo de múltiples drogas o de sustancias psicótropas (CIE-10; F19.5): se

trata de trastornos psicóticos que se presentan durante el consumo de una droga o inmediatamente después de él (por lo general dentro de las primeras 48 horas). En nuestro caso, este diagnóstico se descartaría ya que como se señala en los antecedentes personales la paciente no presenta hábitos tóxicos.

- Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos (CIE-10; F32.2): aunque la paciente comienza con un cuadro depresivo siete meses antes del inicio de la clínica psicótica, en el momento del ingreso se detecta leve hipotimia sin llegar a un estado depresivo franco.
- Trastorno psicótico polimorfo agudo (CIE-10; F23): se caracteriza por la aparición aguda (generalmente menos de dos semanas) de síntomas psicóticos de tipo variable y normalmente asociados a un factor estresante. La presencia de causa orgánica como delirium, demencia o conmoción cerebral excluyen tal diagnóstico.
- Trastorno de ideas delirantes orgánico (CIE-10; F06.2): este trastorno se caracteriza por la aparición de ideas delirantes recurrentes que pueden ir acompañadas de fenómenos alucinatorios. Para diagnosticar un trastorno delirante orgánico debe existir una evidencia de una lesión, disfunción o lesión cerebral o de una enfermedad sistémica de la que puedan derivar los síntomas, debe existir una relación temporal entre el desarrollo de la enfermedad subyacente y el inicio del síndrome psicopatológico, remisión del trastorno psicopatológico cuando mejora o se trata la causa subyacente y ausencia de otra posible etiología que pudiera explicar el síndrome psicopatológico. En nuestro caso nos encontraríamos con un trastorno de ideas delirantes secundario a VIH.

En cuanto a los síntomas psicóticos que pueden aparecer en pacientes VIH positivos debemos distinguir entre psicosis primarias, en las que la sintomatología psicótica precede a la infección por VIH (esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, etc.) y psicosis secundarias, debidas a alteración orgánica como es la propia infección por VIH. En el caso clínico que exponemos nos encontramos ante una psicosis secundaria directamente relacionada con la infección por VIH. El desarrollo de psicosis de nueva aparición en pacientes VIH positivos gira en torno al 0.2 y el 15% y ésta suele desarrollarse en estadios avanzados de enfermedad y con presencia de encefalopatía VIH¹².

A la hora de explicar la patogénesis de las psicosis de novo en pacientes infectados por VIH se han propuesto diversas teorías: degeneración subcortical causada por el VIH o por la presencia de otras infecciones virales, psicosis secundarias a encefalopatía VIH, daño cerebral por infecciones oportunistas o la presencia de una demencia subyacente¹³. Se ha señalado que los pacientes infectados por VIH presentan niveles sanguíneos inferiores de aminoácidos esenciales, como triptófano o fenilalanina, los cuales actúan como moléculas precursoras para la síntesis de neurotransmisores¹⁴. Esta disregulación en la síntesis de aminoácidos podría guardar relación con la aparición de síntomas neuropsiquiátricos¹⁴. Así mismo, diversos estudios apuntan a que el tratamiento con el antirretroviral efavirenz en pacientes infectados por VIH puede dar lugar a la aparición de sín-

tomas neuropsiquiátricos, entre ellos psicosis de novo^{15,16}. Los síntomas más frecuentemente observados en las psicosis secundarias son los delirios de persecución, de grandeza o somáticos asociados a alucinaciones visuales, auditivas y alteraciones de la esfera afectiva; sin embargo, los delirios extravagantes que suelen observarse en las psicosis primarias son inusuales¹³. Se ha demostrado que diversos factores presentes en pacientes VIH positivos incrementan el riesgo de desarrollar psicosis, algunos de ellos son: pacientes VIH positivo que no siguen tratamiento, presencia de deterioro cognitivo o demencia o historia de enfermedad psiquiátrica o abuso de sustancias⁸.

En relación al tratamiento, la aparición de psicosis secundaria a encefalopatía VIH es un indicador para el inicio de tratamiento antirretroviral independientemente de la carga viral presente debido a que nos encontramos en un estadio C de enfermedad¹. El tratamiento debe combinar tratamiento etiológico por medio de TAR y tratamiento sintomático a través del uso de antipsicóticos. Se ha descrito que los pacientes con infección por VIH presentan mayor sensibilidad a los efectos secundarios de los antipsicóticos, sobre todo son más proclives a la aparición de síntomas extrapiramidales debido a la pérdida de neuronas dopaminérgicas¹⁷. Por ello, en el caso de ser preciso el uso de tratamiento antipsicótico, debemos decantarnos por antipsicóticos atípicos debido al menor riesgo de aparición de efectos extrapiramidales. Así mismo, se debe comenzar con dosis menores del fármaco así como realizar una estrecha monitorización ante la posibilidad de aparición de efectos secundarios¹³. En el caso de antipsicóticos atípicos, la clozapina debe utilizarse con cautela debido al alto riesgo de agranulocitosis en pacientes con importante depleción de población linfocitaria¹³. En relación a la risperidona, se ha descrito una interacción con el antirretroviral ritonavir que aumentaría los niveles de risperidona en sangre, incrementando el riesgo de aparición de efectos extrapiramidales y de síndrome neuroléptico maligno, por lo que la combinación de estos dos fármacos no sería aconsejable¹⁸. Por su parte, los pacientes de edad avanzada tienen mayor riesgo de desarrollar toxicidad con el tratamiento farmacológico. Entre el 15-25% de los nuevos casos de infección por VIH son pacientes mayores de 50 años¹⁹, en los que el período entre la adquisición de la infección y el desarrollo de SIDA es menor que en pacientes jóvenes²⁰. Así mismo, la aparición de psicosis secundarias a VIH suelen aparecer en estadios finales de enfermedad, por lo que también estaríamos hablando de pacientes de edad avanzada y por tanto con mayor riesgo de desarrollar síntomas extrapiramidales²¹. En estos pacientes, se debería empezar por dosis aún más bajas de tratamiento antipsicótico que en pacientes de menor edad.

En nuestro caso, la paciente fue tratada con olanzapina a dosis bajas (5 mg) hasta el final del ingreso hospitalario que, si bien se inició previamente al conocimiento de la

etiología subyacente, resultó ser un tratamiento adecuado debido a que se trata de un antipsicótico atípico y, por ello, con menor riesgo de aparición de efectos extrapiramidales en pacientes infectados por VIH. Así mismo, durante unos días se añadió haloperidol al tratamiento para contención de las alteraciones de conducta, aunque tras la revisión realizada estamos de acuerdo en que no fue el tratamiento más adecuado.

Sin embargo, los estudios acerca del tratamiento de psicosis secundarias a infección por VIH son escasos, por lo que no es posible establecer pautas de actuación estandarizadas al respecto. Por lo observado hasta entonces podemos concluir que se recomienda el uso de antipsicóticos atípicos, comenzando con dosis bajas y realizando estrecha monitorización de los mismos. Así mismo, habría que tener especial precaución con el uso de clozapina y la combinación de risperidona y ritonavir.

Al final, este caso ilustra una rápida mejoría al encontrar la etiología subyacente a las alteraciones psicopatológicas presentadas, por lo que se pudo llevar a cabo un tratamiento adecuado tanto etiológico (antirretroviral) como sintomático (antipsicótico).

BIBLIOGRAFÍA

- Fauci AS, Lane HC. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En: Fauci AS, Braunwald, Kasper DL, Hauser, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. Mexico DF: Mc Graw Hill; 2009. p.1161-83.
- Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D, et al. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis*. 2012;206:275-82.
- Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A. Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin*. 2011;28:253-75.
- Agrawal L, Louboutin JP, Reyes BAS, Van Bockstaele EJ, Strayer DS. Antioxidant enzyme gene delivery to protect from HIV-1 gp120-induced neuronal apoptosis. *Gene Ther*. 2006;13:1645-56.
- Nicolini A, Ajmone-Cat MA, Bernardo A, Levi G, Minghetti L. Human immunodeficiency virus type-1 Tat protein induces nuclear factor (NF)-kappaB activation and oxidative stress in microglial cultures by independent mechanisms. *J Neurochem*. 2001;79:713-6.
- Shapshak P, Kangueane P, Fujimura RK, Commins D, Chiappelli F, Singer E, et al. Editorial NeuroAIDS review. *Aids*. 2011;25:123-41.
- Nath A, Schiess N, Venkatesan A, Rumbaugh J, Sacktor N, McArthur J. Evolution of HIV dementia with HIV infection. *Int Rev Psychiatry*. 2008;20:25-31.
- Owe-Larsson B, Säll L, Salamon E, Allgulander C. HIV infection and psychiatric illness. *Afr J Psychiatry*. 2009;12:115-28.
- McArthur JC, Haughey N, Gartner S, Conant K, Pardo C, Nath A, et al. Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease. *J Neurovirol*. 2003;9:205-21.
- Newton PJ, Newsholme W, Brink NS, Manji H, Williams IG, Miller RF. Acute meningoencephalitis and meningitis due to primary HIV infection. *BMJ*. 2002;325:1225-7.
- Helleberg M, Kirk O. Encephalitis in primary HIV infection: challenges in diagnosis and treatment. *Int J STD AIDS*. 2013;24:489-93.
- Hinkin CH, Castellon SA, Atkinson JH, Goodkin K. Neuropsychiatric aspects of HIV infection among older adults. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(Suppl 1):S44-52.
- Dolder CR, Patterson TL, Jeste DV. HIV, psychosis and aging: past, present and future. *AIDS*. 2004;18(Suppl 1):S35-42.
- Gostner JM, Becker K, Kurz K, Fuchs D. Disturbed Amino Acid Metabolism in HIV: Association with neuropsychiatric symptoms. *Front Psychiatry*. 2015;6:97.
- Apostolova N, Funes HA, Blas-Garcia A, Galindo MJ, Alvarez A, Espluques JV. Efavirenz and the CNS: what we already know and questions that need to be answered. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2693-708.
- Pedrol E, Llibre JM, Tacias M, Currán A, Guardiola JM, Deig E, et al. Outcome of neuropsychiatric symptoms related to an antiretroviral drug following its substitution by nevirapine: the RELAX study. *HIV Med*. 2015;16:628-34.
- Koutsilieris E, Sopper S, Scheller C, ter Meulen V, Riederer P. Parkinsonism in HIV dementia. *J Neural Transm*. 2002;109:757-75.
- Lee SI, Klesmer J, Hirsch BE. Neuroleptic malignant syndrome associated with use of risperidone, ritonavir and indinavir: a case report. *Psychosomatics*. 2000;41:453-4.
- Nguyen N, Holodniy M. HIV infection in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2008;3:453-72.
- Nath A, Schiess N, Venkatesan A, Rumbaugh J, Sacktor N, McArthur J. Evolution of HIV dementia with HIV infection. *Int Rev Psychiatry*. 2008;20:25-31.
- Watkins C, Treisman G. Neuropsychiatric complications of aging with HIV. *J Neurovirol*. 2012;18:277-90.
- Guelar A, Knobel H. Guía de Interacciones Antirretrovirales. 3ª ed. Madrid: Tile Von Spain; 2011. p. 106-7.