



República Bolivariana de Venezuela
Universidad de Carabobo
Facultad de Ciencias de la Salud
Dirección de Postgrado
Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera



**RELACIÓN ENTRE TRASTORNOS COGNITIVOS CON EL USO DE TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA ATENDIDOS EN LA CONSULTA DE
INFECTOLOGÍA. CIUDAD HOSPITALARIA "DR ENRIQUE TEJERA".
VALENCIA, VENEZUELA. ENERO-AGOSTO 2014**

Autor: Gianmary Miozzi

Tutor clínico: Dra. Isabel Díaz

Tutor metodológico: Dra. Marina Cardona

Profesor UC

Noviembre, 2014



República Bolivariana de Venezuela
Universidad de Carabobo
Facultad de Ciencias de la Salud
Dirección de Postgrado
Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera



**RELACIÓN ENTRE TRASTORNOS COGNITIVOS CON EL USO DE TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA ATENDIDOS EN LA CONSULTA DE
INFECTOLOGÍA. CIUDAD HOSPITALARIA "DR ENRIQUE TEJERA".
VALENCIA, VENEZUELA. ENERO-AGOSTO 2014**

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO ANTE LA ILUSTRE
UNIVERSIDAD DE CARABOBO PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA

Autor: Gianmary Miozzi

CI: 17.065.438

Noviembre, 2014

RELACIÓN ENTRE TRASTORNOS COGNITIVOS CON EL USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA ATENDIDOS EN LA CONSULTA DE INFECTOLOGÍA. CIUDAD HOSPITALARIA "DR ENRIQUE TEJERA". VALENCIA, VENEZUELA. ENERO-AGOSTO 2014

Autor: Gianmary Miozzi

RESUMEN

Las manifestaciones neurológicas son frecuentes en la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Con el inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) la incidencia de las afectaciones neurológicas asociadas al VIH ha disminuido. La afectación del sistema nervioso central por el VIH se ha descrito bajo distintas denominaciones, entre ellas complejo deterioro cognitivo/motor y demencia asociada a VIH. **Objetivo:** Relacionar la presencia de trastornos cognitivos con el uso de tratamiento antirretroviral en los pacientes que viven con VIH que acuden a la consulta de infectología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” de Valencia, Edo. Carabobo, en el período Enero - Agosto 2014. **Materiales y métodos:** estudio de tipo observacional, descriptivo, comparativo, longitudinal, no experimental. La muestra fue de 93 pacientes que acudieron a la consulta de infectología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, en el período Enero-Agosto 2014, se excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedad neurológica y con infecciones oportunistas con afectación neurológica. **Resultados:** se registró una edad promedio de 34 años en los pacientes estudiados, con predominio de sexo masculino, a mayor edad y estadios clínico e inmunológico avanzados, mayor presentación de trastorno cognitivo. A medida que se incluye el TARGA se evidencia leve disminución de dichos trastornos, sin embargo, permanecen en relación al tiempo de evolución de la enfermedad. **Conclusiones:** la mayoría de los pacientes con VIH se ubica en algún tipo de disfunción cognitiva, relacionada a la edad, tiempo de evolución de la enfermedad y estadio de la misma.

Palabras clave: infección por VIH, TARGA, trastorno cognitivo, mini mental test.

**RELATIONSHIP BETWEEN COGNITIVE DISORDERS AND USE OF
ANTIRETROVIRAL TREATMENT IN PATIENTS LIVING WITH HIV ASSISTING
TO INFECTIOUS DISEASES CLINIC IN THE HOSPITAL “DR. ENRIQUE
TEJERA”. VALENCIA, VENEZUELA. JANUARY-AUGUST 2014**

Author: Gianmary Miozzi

ABSTRACT

Neurological manifestations are common in Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection. With the introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), the overall incidence of neurological disorders associated with HIV has decreased. Involvement of the central nervous system by the human immunodeficiency virus has been described under different names: like cognitive/motor impairment and HIV-associated dementia.

Objective: To evaluate the relationship between the presence of cognitive disorders and the use of antiretroviral therapy in patients with HIV attending infectious diseases clinic of the Hospital "Dr. Enrique Tejera" in Valencia, Carabobo State, from January-August 2014.

Methods: Observational study, descriptive, comparative, longitudinal, non-experimental. A sample of 93 patients attending the infectious disease clinic of the Hospital "Dr. Enrique Tejera" from January-August 2014; patients with a history of neurological disease and opportunistic infections and patients with neurological involvement were excluded.

Results: The mean age was 34 years, predominantly male, cognitive impairment was more frequent in patients with older age and advanced clinical and immunological stages. Even though HAART included slight decrease of these disorders is evidence, however, remain in relation to the duration of the disease. **Conclusions:** Most patients with HIV are have some form of cognitive dysfunction, related to age, duration of the disease and clinical stage.

Keywords: HIV, HAART, cognitive disorder, mini mental test.

DEDICATORIA

A Dios, que más que dedicársela, le agradezco por permitir esto posible y que sin Él de la mano no hubiese sido posible llegar hasta aquí.

A mis padres que han sido siempre mi apoyo incondicional y que han sido parte de cada uno de los logros y fracasos que hacen que siga en el camino.

A mis hermanas que siempre busco ser un ejemplo para ellas.

A ti mi esposo amado, que has sido parte de cada uno de los trasnochos y que me das tu amor, comprensión y apoyo para seguir adelante, mi fuerza.

A mi hijo amado que es mi motor en todo sentido, todo esto es por ti y para ti.

A Aldoaneth, que has sido parte de todos los momentos tanto buenos y malos, que si no hubiésemos estado juntas no hubiese sido posible todo lo que hemos avanzado. Gracias por la calma que me diste en cada momento de desesperación.

Al resto de mi familia, incluyendo a mi nueva familia que desde que están a mi lado han sido parte incondicional y un gran apoyo para culminar esta etapa, ¡gracias!

A todos ustedes, con cariño y plena dedicación

Gianmary Miozzi

INDICE

INTRODUCCION.....	1
Objetivo general.....	4
Objetivos Específicos.....	4
METODOLOGIA	5
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN.....	9
CONCLUSIONES.....	12
RECOMENDACIONES.....	13
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14
TABLAS.....	16
ANEXOS.....	22

INDICE DE TABLAS Y GRAFICOS

TABLA 1 Distribución de los pacientes investigados con VIH según características epidemiológicas.....	16
TABLA 2 Distribución de los pacientes según trastorno cognitivo.....	17
TABLA 3 Distribución de los pacientes según categoría de estadio clínico y trastorno cognitivo.....	18
TABLA 4 Distribución de los pacientes según categoría de estadio inmunológico y trastorno cognitivo.....	19
TABLA 5 Distribución de los pacientes según tiempo transcurrido desde el diagnóstico y trastorno cognitivo.....	20
TABLA 6 Distribución de los pacientes según tratamiento antirretroviral de gran actividad y trastorno cognitivo.....	21

INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un problema de salud pública que ha tenido que enfrentar la humanidad los últimos 33 años. Desde el comienzo de esta epidemia, cerca de 75 millones de personas, han contraído la infección. Para el año 2012, 35,3 millones de personas vivían con VIH; con un promedio de 1,6 millones de personas fallecidas en todo el mundo por causas relacionadas con el síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Apenas 9,7 millones de personas que vivían con el VIH tuvieron acceso a la terapia antirretroviral; lo que representa un 34% de las personas que lo necesitan según las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2013. ¹ La infección por VIH se traduce en una amplia gama de consecuencias clínicas, que comprende desde el estado de portador asintomático hasta enfermedades oportunistas que ponen en peligro la vida del paciente. ²

El virus del VIH infecta las células con receptor CD4, en especial a los linfocitos TCD4 y los monocitos-macrófagos, lo que trae como consecuencia una depleción lenta y progresiva de dichos linfocitos a causa de la replicación viral dentro de ellos. El organismo trata de reponer la mayoría de las células inmunológicas destruidas, pero nunca logra toda la cantidad que se destruyó. Por otra parte, las manifestaciones clínicas aparecerán cuando el equilibrio se incline a favor de la destrucción y no de la reposición celular, de manera que lleva al agotamiento del sistema inmunológico ³. Tomando esto en cuenta, el Centro para control y prevención de Enfermedades (CDC) plantea una clasificación para la enfermedad que permite individualizar a los pacientes y seleccionar aquellos en alto riesgo y aquellos susceptibles a recibir terapia; esta clasificación se basa en el estadio clínico que implica la sintomatología del VIH, de esta manera el estadio A corresponde a infección asintomática, infección aguda por VIH y linfadenopatía generalizada persistente; el estadio B infección sintomática no A no B, que incluye candidiasis vaginal persistente, candidiasis orofaríngea, síntomas constitucionales, y displasia cervical o carcinoma in situ; y el estadio C basado en condiciones clínicas definitorias de SIDA que corresponden incluso a patologías oportunistas. Otra clasificación se hace desde el punto de vista inmunológico, tomado en cuenta el conteo de linfocitos TCD4, así el estadio 1 corresponde a una cantidad de

Linfocitos T CD4 por encima de $500\text{cel}/\text{mm}^3$, estadio 2 que se ubica entre $200\text{-}499\text{cel}/\text{mm}^3$ y estadio 3 menos de $200\text{cel}/\text{mm}^3$, esto se asocia con un mayor número de patologías y es posible realizar una correlación entre ambas clasificaciones, estableciendo de esta manera la condición y riesgos del paciente y de esta forma individualizar su terapéutica, tanto dirigida al VIH como a otras patologías que pudieran afectarlo. ⁴

La infección por el VIH se caracteriza por una amplia variedad de fases clínicas con sus respectivas manifestaciones, estas son muy variadas y van desde la presencia de infecciones oportunistas, afecciones metabólicas, neoplasias y por supuesto manifestaciones neurológicas ³. Estas últimas, son frecuentes en la infección por el VIH. En la era previa a la aparición del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la enfermedad neurológica constituía la manifestación inicial en el 10% de los pacientes, y un 30 a 50% de los pacientes han desarrollado complicaciones neurológicas en la evolución de la enfermedad, según estadísticas del año 2012. Con el inicio de la terapia antirretroviral la incidencia global de las afectaciones neurológicas asociadas al VIH ha disminuido. El diagnóstico de las complicaciones neurológicas en pacientes que viven con VIH plantea cierta dificultad al personal médico, ya que a menudo los pacientes presentan múltiples síntomas relacionados con infecciones sistémicas o tumores que podrían enmascarar un trastorno neurológico primario. En el contexto de la inmunosupresión pueden coexistir múltiples trastornos, ya que en estos pacientes los sistemas nerviosos periférico y central se suelen afectar al mismo tiempo, y las neuroinfecciones oportunistas pueden estar superpuestas a los trastornos neurológicos primarios asociados al VIH. ²

El VIH penetra al cerebro en etapas tempranas de la infección, tiempo en el que el individuo permanece asintomático por un período indefinido, para posteriormente iniciar el deterioro cognitivo subclínico, que progresa y se acompaña de pérdida de la velocidad psicomotora, memoria, habilidades motoras y la capacidad de aprendizaje, así como de relativa pérdida de la capacidad del habla, juicio y abstracción. ⁵

La afectación del sistema nervioso central por el virus de inmunodeficiencia humana se ha descrito bajo distintas denominaciones: encefalopatía VIH, encefalitis subaguda, complejo deterioro cognitivo/motor y demencia asociada a VIH. La prevalencia de los síntomas cognitivos en pacientes infectados por VIH está asociada al grado de compromiso

sistémico por el mismo virus. En general se acepta que la demencia producida por VIH afecta alrededor de un 16% de los pacientes en etapa SIDA, con una incidencia anual del 7% en este mismo grupo, según estadísticas de Chile para el año 2002.⁶

Esta establecido que el complejo de demencia asociado con el VIH se desarrolla en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH, sin embargo se ha descrito relación con factores, como la edad avanzada, bajo nivel de escolaridad, género femenino, índice de masa corporal bajo, uso de drogas intravenosas, anemia, deficiencia de vitamina B12, traumatismo craneoencefálico previo y síntomas depresivos.⁶

En aproximadamente 20 a 25% de los casos de infección por VIH aparece una forma menos grave de trastorno cognitivo denominada trastorno cognitivo menor asociado al VIH y recientemente se ha sugerido la inclusión del término trastorno neurocognitivo asintomático para clasificar a los pacientes con alteración subclínica.²

Los factores de riesgo más importantes del deterioro cognitivo provocado por el VIH parecen ser la edad, la fase de la enfermedad y la viremia. Además, algunos autores han identificado otros factores de riesgo, tales como el nivel educativo, bajo conteo de linfocitos CD4 y la orientación sexual (homosexual/bisexual frente a heterosexual). Seigny y cols. han propuesto que la resistencia a la medicación, la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), el sexo femenino y la reserva cognitiva son predictores importantes del grado de deterioro de los pacientes seropositivos para el VIH.⁷

Diferentes estudios han mostrado como la demencia asociada a SIDA es menos frecuente en la actualidad que en la era pre tratamiento antirretroviral, sin embargo, se ha observado prevalencia de formas más leves de trastornos neurocognitivos asociados a VIH. Desde 1.986 en la cohorte MACS (Multicenter AIDS Cohort Study) se realizaron evaluaciones neurológicas y neuropsicológicas prospectivas hallando una incidencia de demencia de 7% por año entre los pacientes con SIDA mientras que estudios más recientes han señalado una incidencia del 1%, probablemente en relación al beneficio del tratamiento antirretroviral.⁸

Debido a sus características clínicas, los trastornos cognitivos asociados al VIH contribuyen al aumento de la morbilidad de la infección por VIH y es un importante factor de riesgo para mortalidad. Estos individuos pueden tener mayores tasas de desempleo, así

como disminución en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria y cuidado personal y con esto desmejoras en la calidad de vida; dicha situación puede convertirse en una dificultad para la adherencia al tratamiento.⁶

En vista de lo anteriormente señalado y tomando en cuenta el hecho que en nuestro país no se realiza el seguimiento adecuado para evidenciar el deterioro neurológico en este tipo de pacientes, se hace necesario el desarrollo de esta investigación y se establecen los siguientes objetivos:

Objetivo General

- Relacionar la presencia de trastornos cognitivos con el uso de tratamiento antirretroviral en los pacientes que viven con VIH que acuden a la consulta de infectología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” de Valencia, Edo. Carabobo, en el período Enero 2.014-Agosto 2.014

Objetivos Específicos

- Describir las características epidemiológicas de los pacientes que viven con VIH con trastornos cognitivos
- Determinar a través del mini mental test los trastornos cognitivos más frecuentes en los pacientes que viven con VIH
- Relacionar el estadio de la infección por VIH con el grado de trastorno cognitivo
- Asociar la edad de los pacientes infectados por VIH con la presencia de trastornos cognitivos
- Correlacionar la presencia de trastornos cognitivos con el tiempo de evolución de la infección por VIH
- Comparar el tipo de trastornos cognitivos en los pacientes que viven con VIH que reciben tratamiento con los que no reciben tratamiento antirretroviral.

METODOLOGIA

La investigación presentada fue de tipo Observacional Descriptiva - Comparativa longitudinal.^{9,10,11} El diseño adoptado fue No Experimental, con su posterior análisis; de igual forma la investigación fue de Campo, y transversal.^{9,10,11}

La población estuvo representada por la totalidad de pacientes que viven con VIH que acuden a la consulta de infectología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” (CHET) Valencia, Edo. Carabobo, durante el período enero a Agosto 2014. La muestra, de tipo no probabilística, estuvo compuesta por 93 pacientes que viven con VIH que acuden a la consulta de infectología, a quienes se les aplicaron los siguientes criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes de patología neurológica
- Pacientes que hayan presentado infecciones oportunistas con secuelas neurológicas.

Dichos criterios de exclusión se toman en consideración para evaluar el estado neurológico propio del paciente que vive con VIH que no ha estado sometido a ninguna patología neurológica que haya afectado su desempeño habitual.

La técnica de recolección de datos, fue la entrevista al paciente con vaciado de información en ficha patronímica con datos epidemiológicos, tiempo de diagnóstico, conteo de Linfocitos T CD4 y uso de TARGA (anexo 1), con la aplicación del mini examen del estado mental (MMSE) (anexo 2), el cual es un método utilizado para detectar el deterioro cognitivo y vigilar su evolución en pacientes con alteraciones neurológicas, para valorar las características de los pacientes incluidos en el estudio; se registró la información recopilada en un formato creado que contiene todas las variables posibles de dicho estudio.^{9,10,11,12,13}

Una vez recolectada la información, se procedió a procesarla estadísticamente con el SPSS ver 19.0 para ambiente Windows. Los resultados del análisis estadístico se presentan en cuadros de asociación, donde se muestran las variables según frecuencia y porcentajes,

promedios y desviación estándar, con sus correspondientes análisis de significación, utilizando para ello un criterio de error de azar igual o menor del 5% ($P \leq 0,05$).

Las pruebas estadísticas utilizadas fueron de diferencias de promedios para tres muestras independientes (ANOVA) de un sólo factor. También se utilizaron las pruebas de CHI cuadrado (Chi^2) en sus modalidades de prueba de bondad de ajuste y heterogeneidad, así como la prueba del Test Exacto de Fisher (TEF extensión de Freeman -Halton).

RESULTADOS

El grupo de edad más representativo fue de 20 a 40 años con 66,6%, seguido por el de 41 a 50 años que constituyó el 16,1%, luego el de mayores de 50 años con 9,67% y finaliza el grupo de menores de 20 años con sólo el 6,45%, el grupo de 20 a 40 años fue significativamente mayoritario. La media de edad 30 años, con rango entre 16 y 68 años (tabla 1).

De acuerdo a los datos epidemiológicos, el sexo masculino predominó significativamente ($\text{Chi}^2 = 4,742$; g.l. = 1; $P < 0,03$) al ser el 61,3% del grupo investigado (tabla 1). Con relación al nivel socioeconómico, predomina significativamente ($\text{Chi}^2 = 41,409$; g.l. = 3; $P < 0,0001$) el estrato IV de Graffar con 45,1%. (tabla 1). En cuanto al grado de instrucción, hubo predominio significativo ($\text{Chi}^2 = 71,892$; g.l. = 6; $P < 0,0001$) de secundaria incompleta con 37,6%. (tabla 1).

Con relación al resultado del Test Mini Mental, 45,2% del grupo, no presentó trastornos cognitivos, 28,0% presentó sospecha patológica y el 26,8% presentó algún grado de trastorno, si bien vemos que al tomar en cuenta los grupos de manera individual la mayoría lo representan los pacientes sin trastornos, al establecer un conjunto entre aquellos q tienen alguna sospecha patológica vemos que representan el 54,8%. Si bien, en la muestra no hubo ningún paciente que resultara positivo para demencia, agrupando a los pacientes con trastorno neurológico estos prevalecen en este estudio. (tabla 2)

En términos de la edad, el promedio para los que no presentaron trastornos fue 32 años con desviación estándar de 8,5 años, mientras que la edad media para pacientes con trastorno fue de 37 años. Aunque los valores medios se incrementan en la medida que empeora el trastorno cognitivo, no se halló diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,27$). (tabla 2)

El 41,9% de los pacientes estudiados se encontraban en categoría clínica C, ($\text{Chi}^2 = 3,677$; g.l. = 2; $P < 0,15$), seguido por el B con 32,3% y, por último, el A con 25,8%. (tabla 3). La asociación entre el estadio clínico y los trastornos cognitivos de acuerdo a los

resultados del Mini Mental, demuestra que el predominio de los pacientes que mostraron deterioro corresponde a la categoría B, y la ausencia de trastorno predomina en categoría A y C con un 66,7% y 41%, respectivamente. Sin embargo, no hubo asociación significativa entre las categorías clínicas y los trastornos cognitivos ($\text{Chi}^2 = 7,066$; g.l. = 4; $P < 0,13$), sin embargo llama la atención que la mayoría de los pacientes presentó algún tipo de trastorno (54%) , y que el 58% de los pacinets en categoría C presento trastornos, viéndose un incremento porcentual en el número de pacientes con trastornos a medida que avanza el estadio clínico. (tabla 3)

El 55,9% de los pacientes presentaron contaje de Linfocitos T CD4 mayor a $500\text{cel}/\text{mm}^3$ que corresponde a la categoría inmunológica 1, seguido por la categoría 3 en un 25,8% y la categoría 2 con un 18,3%. (tabla 4)

La asociación entre el criterio inmunológico y los trastornos cognitivos muestra que en los pacientes con criterio inmunológico 1 y 2 predomina la ausencia de trastornos; evidenciándose que un 37,5% de los pacientes en criterio inmunológico 3 presentaron deterioro. No obstante, no se determinó que haya asociación significativa entre los criterios inmunológicos y los trastornos cognitivos ($\text{Chi}^2 = 5,831$; g.l. = 4; $P < 0,21$). (tabla 5)

El lapso de tiempo transcurrido del diagnóstico de VIH más frecuente fue el de 0 a 1 año, en el 47,3% de la muestra. Entre 2 y 5 años se ubicó el 23,7% de los pacientes y con más de 5 años, el 25,8% restante ($\text{Chi}^2 = 8,581$; g.l. = 2; $P < 0,02$). (tabla 5)

Al relacionar tiempo de diagnóstico y trastornos cognitivos, no hubo diferencia estadísticamente significativa ($\text{Chi}^2 = 7,394$; g.l. = 4; $P < 0,11$). (tabla 4)

Una gran mayoría de pacientes recibían TARGA, constituyendo el 90,3% del grupo, por ende este contingente fue significativo ($\text{Chi}^2 = 60,484$; g.l. = 1; $P < 0,0001$).

Se determinó que en los pacientes recibiendo TARGA, no hubo presencia de trastornos de carácter cognitivo (41,7%). Sin embargo, no hubo asociación significativa entre recibir o no TARGA y el tipo de trastorno ($\text{TEF} = 0,20$; $P < 0,20$). Es relevante que a pesar

de estar recibiendo TARGA la mayoría de este grupo (58.4%) presentó algún tipo de trastorno cognitivo.

DISCUSIÓN

El Virus de Inmunodeficiencia Humana ha demostrado que causa efecto nocivo de una gran variedad de alteraciones cognoscitivas y motoras, aun en ausencia de infecciones oportunistas o procesos neuroinfecciosos ¹⁴

Recientemente, los trastornos cognitivos asociados al VIH, han sido objeto de estudio y se ha observado en la última década, que el tratamiento antirretroviral se ha incrementado, exitosamente, al igual que la prevención de algunos casos severos de degeneración cognitiva que se produjeron cuando la epidemia de VIH comenzó (en ese entonces, fueron conocidos como Complejo Demencia-SIDA). Recientemente las personas que viven con VIH que han sido estudiadas a largo plazo, han comenzado a evidenciar problemas relacionados con la memoria, lentitud, concentración, y otras tareas que requieren concentración mental. ⁵ La diferencia esencial entre la demencia y el trastorno cognoscitivo menor es el grado de deterioro que presenta el paciente en las actividades de la vida diaria. ¹⁴

Es importante resaltar que la forma como penetra el virus al sistema nervioso y lo lesiona aún permanece desconocida y una vez infectadas las células, el sistema nervioso central podría actuar como un reservorio donde el virus se reproduce y ejerce su efecto lesivo. La presencia del VIH en el parénquima cerebral es escasa, y existe la interrogante de cómo un número tan limitado de células cerebrales infectadas pueden originar una sintomatología clínica tan extensa. Se ha demostrado que los pacientes con deterioro cognoscitivo en ausencia de un proceso neuroinfeccioso, sin tratamiento, puede evolucionar rápidamente hacia el complejo demencia – SIDA y fallecer en un lapso no mayor de seis meses.

Hasta la actualidad han sido muy pocos los estudios que han confirmado compromiso cognoscitivo en el estadio asintomático. Con respecto a esto, varios estudios señalan que la principal queja corresponde a trastornos de la atención, quejas subjetivas de memoria y enlentecimiento del procesamiento mental. La clínica cognoscitiva en la infección por VIH/SIDA se asocia preferentemente a trastornos cognoscitivos, motores y de personalidad, ¹⁴ lo cual se encuentra relacionado incluso con la calidad de vida de estos pacientes.

Existen muchas causas en estudio, de los trastornos cerebrales relacionados con el VIH, incluyendo las infecciones oportunistas y tumores; el presente estudio se basa

fundamentalmente en una serie de trastornos conocidos como Trastornos Neurocognitivos Asociados al VIH (TNAV).⁵

Por todo lo señalado la presente investigación se centró en realizar un despistaje de las patologías cognitivas en los pacientes manejados en nuestro centro, con la finalidad de ayudar a reducir las comorbilidades de nuestra población a través de la detección temprana de estas patologías.

Con respecto a los resultados obtenidos se evidencia semejanza notoria con múltiples estudios donde predomina de igual forma el sexo masculino, de igual manera Sereia obtuvo en su investigación un promedio de edad aproximada de 36 años, semejante a lo obtenido en este estudio donde 61,3% de los pacientes se incluían en el grupo etario de 20 a 40 años.¹⁵ en 2011 en un estudio realizado en el estado Carabobo también se reportó una distribución similar con predominio de sexo masculino y un grupo etario en el que predominaron los pacientes con una edad promedio de 39 años.¹⁶

Al evaluar el grado de escolaridad la presente investigación reporta que el 37,6% de los pacientes tenían una escolaridad ubicada en secundaria incompleta. En estudios previos se ha considerado a la baja escolaridad como un factor de riesgo asociado al déficit⁶, y se podría inferir que en nuestra población esto tuvo un impacto relevante.

En lo que respecta al resultado obtenido a través del mini mental test, obtuvo con un porcentaje de 45,2% de respuestas que sumaban más de 27 puntos, lo que se ubica en ausencia total de trastorno; en comparación al estudio realizado por Galindo en 2010 donde la calificación obtenida en el MMSE fue de 26.57 ± 2.84 aciertos; en el que se identificaron 23 individuos catalogados dentro del límite anormal con resultados menores de 24 aciertos y 10% de la población tenía aumento de las probabilidades de padecer demencia.⁶ En la presente investigación no se obtuvo ningún paciente ubicado en el diagnóstico de demencia, sin embargo prevalece los pacientes con disfunción cognitiva.

Al evaluar el tiempo de diagnóstico de infección por VIH con relación a la presencia de trastornos cognitivos la mayoría de los pacientes tenía menos de 5 años. Dato que se correlaciona con lo expresado por Vilchez en 2006 que reportó un lapso promedio de 3 años con diagnóstico de infección por VIH¹⁷

Con relación a el nivel socioeconómico se encontró que el estrato de pobreza relativa (Graffar 4) fue el predominante en el estudio, lo que fue reportado por Martí en 2006, quien expreso que el grado de trastornos era mayor a menor estrato socio económico.¹⁸

En la presente investigación se evalúa la relación entre el estadio clínico y la presencia de algún tipo de trastorno neurocognitivo; este estudio no encontró relación estadísticamente significativa entre ambos, sin embargo resaltó el hecho que del grupo en estadio C la mayoría presentó algún grado de trastorno, esto podría traspolarse a lo presentado por Bragança y Palha en 2011 quienes reportan que a mayor compromiso clínico mayor predisposición para la presencia de trastornos neurocognitivos, e informan una tasa de deterioro global alrededor de 35% en la fase asintomática, al 44% en la fase sintomática y del 55% en la fase de SIDA.¹⁹

No se evidenció asociación significativa entre el tiempo de la enfermedad y la aparición de un nuevo trastorno cognitivo. En los pacientes que se encuentran recibiendo TARGA hubo ausencia de trastornos cognitivos en un 41,7%, sin embargo en los pacientes que aun no habían iniciado TARGA fue mucho mayor la ausencia de trastornos cognitivos. En un estudio de cohorte prospectivo denominado ALLRT (ACTG longitudinal Linked Randomized Trials), que incluye 1160 pacientes VIH que se estudiaron en ensayos clínicos de TARGA, se realizaron pruebas neuropsicológicas tras la aleatorización al ensayo correspondiente; la prevalencia de alteración neurocognitiva basal fue del 39%, y de estos pacientes el 44% mostró progresiva mejoría al año y relacionado al uso de TARGA. En cambio, de los pacientes que no presentaron deterioro cognitivo al inicio del seguimiento, un 21% empeoraron.¹⁴ Branca expresa que evaluar la progresión de los trastornos neurocognitivos en la era del TARGA ha representado una dificultad ya que este parece enlentecer la progresión de los mismos.¹⁹

CONCLUSIONES

En la población estudiada los pacientes masculinos y con edades que oscilan entre 20 a 40 años fueron los que representaron la mayoría en la muestra recolectada.

Desde el punto de vista del nivel socioeconómico, la muestra analizada corresponde a los ubicados en un nivel IV de Graffar modificado, con un grado de instrucción que abarca secundaria incompleta y completa, respectivamente en orden de frecuencia.

Se evidenció que la mayoría de los pacientes del estudio presentó disfunción cognitiva asociada a VIH, sin embargo en dicho estudio no se encontró a ningún paciente en la categoría de demencia.

Se observó que a mayor edad mayor riesgo para presentar algún grado de alteración del tipo trastorno neurocognitivo, y a su vez que hay relación directa entre el tiempo de evolución de la enfermedad por VIH y la aparición de trastornos cognitivos. Llama la atención el porcentaje con diagnóstico de menos de 5 años en vista de que presentan disfunción cognitiva a pesar de que todos estos pacientes se encuentran recibiendo TARGA; por lo que se concluye que a mayor tiempo de enfermedad mayor riesgo de presentar algún grado de trastorno cognitivo.

Se evidenció que sin importar el tiempo de evolución de la infección por VIH, a mayor deterioro clínico e inmunológico mayor riesgo de presentar trastornos neurológicos.

RECOMENDACIONES

Aplicar en nuestra consulta a todos los pacientes que acuden con diagnóstico de infección por VIH de forma rutinaria el mini mental test con la finalidad de realizar un seguimiento a largo plazo, y evaluar la evolución de algún trastorno si se presentase con el uso de TARGA en caso de que lo amerite por su condición clínico-inmunológica, descartar patologías neurológicas propias del paciente o algún trastorno hereditario y a su vez descartar infecciones oportunistas que comprometan el estado neurológico del paciente; para así considerar la diferencia entre un trastorno cognitivo propio por las características epidemiológicas del paciente o por la propia enfermedad.

Evaluar conjuntamente con un especialista en psiquiatría a todo paciente con infección por VIH desde el momento de su diagnóstico.

Evaluar comorbilidades que puedan acelerar el desarrollo de algún trastorno cognitivo en estos pacientes

Aplicar técnicas de rehabilitación cognitiva en los pacientes que presenten algún diagnóstico de esta categoría.

Realizar seguimiento neurológico cada 6-12 meses a los pacientes en quienes se evidenció alteración y que están sometidos a TARGA, ya que el trastorno también puede influir en la adherencia al tratamiento.

Realizar estudio a largo plazo prospectivo para los pacientes que ya presenten disfunción cognitiva y observar su evolución con el tiempo y el uso del TARGA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ONUSIDA: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida. Hoja informativa mundial 2013
2. Koralnok, Igor J. Enfermedades neurológicas causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 e infecciones oportunistas. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas principios y práctica. 7 ed. Barcelona: Elsevier España; 2012. p. 1752-1756
3. Lamonte J. Infección por VIH/sida en el mundo actual. Artículo de revisión. MEDISAN 2014;18(7):117. Disponible en http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol18_7_14/san15714.pdf
4. Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Sistema de clasificación VIH 1993.
5. Galindo J, Rodríguez J, Sandoval J, et al. Prevalencia de alteraciones cognitivas en paciente con VIH-SIDA en una cohorte mexicana. Revista Med Int Mex 2010; 26(2):116-122.
6. Shand B, Cárcamo D. Deterioro cognitivo producido por Virus de Inmunodeficiencia Humana. Publicaciones Cuadernos de Neurología. 2002; Vol XXVI.
7. Sereia A, Spack M, Perdigão T, et al. Mini mental state examination and evaluation of factors associated with cognitive decline in HIV/AIDS-infected people. ISSN printed: 1679-9291. ISSN on-line: 1807-8648. Doi: 10.4025/actascihealthsci.v34i2.12687. Disponible en: <http://www.uem.br/acta>.
8. La Fundación Toronto People With AIDS. VIH y el Cerebro. Boletín de tratamiento. 2011.
9. Hernández Sampieri Héctor, Fernández Collado Carlos, Pilar Baptista Lucio. Metodología de la investigación. Editorial McGraw Hill. Juarez. Mexico. 1997.
10. Arias F. El Proyecto de Investigación. (3a. Ed.). Editorial Episteme. Caracas. Venezuela. 2004: 48, 54.
11. Londoño J. Metodología de la Investigación epidemiológica. 3ª edición. Editorial Manual moderno S. A. Bogotá. Colombia. 2004:7
12. Allo, Lauren; Riskind, John; Manos, Margaret (2005) (en inglés). *Abnormal Psychology*. McGraw Hill. pp. 88-89. En: http://es.wikipedia.org/wiki/Trastorno_cognitivo
13. Mini examen del estado Mental. En: <http://www.biopsicologia.net/inicio.php4>, <http://www.medicinageriatrica.com.ar/archivos/MMSE.pdf>, <http://www.medicinageriatrica.com.ar/archivos>, <http://www.neuropsicol.org/Protocol/mmse30.pdf>
14. Villaseñor T, Rizo G. Trastornos cognoscitivos asociados al efecto del VIH/sida en el cerebro. Estudio comparativo entre los estadios inicial y final. Investigación en Salud, vol. V, núm. 3, Dic, 2003; Centro Universitario de Ciencias de la Salud. México.
15. Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan nacional sobre el Sida (SPNS). Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el VIH. España; 2013.
16. Zapata D. Trastorno neurocognitivo asociado a VIH en pacientes que acuden a la consulta de infectología en el hospital “Dr. Ángel Larralde”. Febrero – Mayo 2011. Valencia, Edo. Carabobo, Venezuela: 2011.

17. Vilchez L. Evaluación de las funciones cognitivas en pacientes con VIH en estado asintomático y su correlación con la carga viral e inmunofenotipeaje en el servicio de inmunología de la ciudad hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". Valencia, Edo. Carabobo, Venezuela: 2006.
18. Martí A, Lima A, Lezama Y, et al. Trastornos psiquiátricos en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: estudio de prevalencia. Sociedad Venezolana de Psiquiatría. 2006 Dic; Vol 52 (No 107 Jul).
19. Bragança M, Palha A. Trastornos neurocognitivos asociados con la infección por el VIH. Actas Esp Psiquiatr 2011;39(6):374-83

TABLA 1

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES INVESTIGADOS
 CON VIH SEGÚN CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS
 CONSULTA DE INFECTOLOGÍA CIUDAD HOSPITALARIA
 “DR. ENRIQUE TEJERA” VALENCIA, ESTADO CARABOBO.
 ENERO - AGOSTO 2014.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	TOTAL (%)*
<u>EDAD (AÑOS)</u>	
MENOR DE 20	6 (5,45)
20 - 30	31 (33,33)
31 – 40	31 (33,33)
41 – 50	16 (17,20)
50 O MÁS	9 (9,67)
<u>SEXO</u>	
FEMENINO	36 (38,7)
MASCULINO	57 (61,3)
<u>GRAFFAR</u>	
II	6 (6,5)
III	35 (37,6)
IV	42 (45,1)
V	10 (10,8)
<u>GRADO DE INSTRUCCIÓN</u>	
ANALFABETA	2 (2,2)
PRIMARIA INCOMPLETA	8 (8,6)
PRIMARIA COMPLETA	9 (9,7)
SECUNDARIA INCOMPLETA	35 (37,6)
SECUNDARIA COMPLETA	27 (29,0)
TÉCNICO	3 (3,2)
UNIVERSITARIO	9 (9,7)

TOTAL	93 (100)
-------	----------

*PORCENTAJES EN BASE A NOVENTA Y TRES PACIENTES

TABLA 2

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES INVESTIGADOS
 CON VIH SEGÚN TRASTORNO COGNITIVO Y VALORES
 MEDIOS Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR ($X \pm S$) DE LA EDAD

CONSULTA DE INFECTOLOGÍA CIUDAD HOSPITALARIA
 “DR. ENRIQUE TEJERA” VALENCIA, ESTADO CARABOBO.

ENERO - AGOSTO 2014.

TRASTORNO COGNITIVO (F; %)	EDAD (AÑOS) $X \pm S$	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
AUSENTE (42; 45,2)	$32,8 \pm 8,5$	ANOVA
SOSPECHA PATOLÓGICA (26; 28,0)	$33,6 \pm 12,6$	$F_{2,90} = 1,316$
TRASTORNO (25; 26,8)	$37,4 \pm 14,4$	$P < 0,27$

FUENTE: HISTORIAS CLÍNICAS

TABLA 3

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES INVESTIGADOS CON VIH SEGÚN CATEGORÍA DE ESTADIO CLÍNICO Y TRASTORNO COGNITIVO

CONSULTA DE INFECTOLOGÍA CIUDAD HOSPITALARIA
 “DR. ENRIQUE TEJERA” VALENCIA, ESTADO CARABOBO.
 ENERO - AGOSTO 2014.

CRITERIO CLÍNICO DEL ESTADIO (CATEGORÍA)	TRASTORNO COGNITIVO			TOTAL (%)
	AUSENTE F (%)*	SOSPECHA PATOLÓGICA F (%)*	DETERIORO F (%)*	
A	16 (66,7)	8 (20,8)	3 (12,5)	24 (25,8)
B	10 (33,3)	9 (30,0)	11 (36,7)	30 (32,3)
C	16 (41,0)	12 (30,8)	11 (28,2)	39 (41,9)
TOTAL	42 (45,2)	26 (28,0)	25 (26,8)	93 (100)

*PORCENTAJE EN BASE A SUB TOTALES HORIZONTALES

FUENTE HISTORIAS CLÍNICAS

CHI2 =7,066 4, P < 0,132

TABLA 4

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES INVESTIGADOS CON VIH SEGÚN CATEGORÍA DE ESTADIO INMUNOLÓGICO Y TRASTORNO COGNITIVO

CONSULTA DE INFECTOLOGÍA CIUDAD HOSPITALARIA
 “DR. ENRIQUE TEJERA” VALENCIA, ESTADO CARABOBO.

ENERO - AGOSTO 2014.

CRITERIO INMUNOLÓGICO DEL ESTADIO (CATEGORÍA)	TRASTORNO COGNITIVO			TOTAL (%)
	AUSENTE F (%)*	SOSPECHA PATOLÓGICA F (%)*	DETERIORO F (%)*	
1	25 (48,1)	16 (30,8)	11 (21,2)	52 (55,9)
2	10 (58,8)	2 (11,8)	5 (29,4)	17 (18,3)
3	7 (29,2)	8 (33,3)	9 (37,5)	24 (25,8)
TOTAL	42 (45,2)	26 (28,0)	25 (26,8)	93 (100)

*PORCENTAJE EN BASE A SUB TOTALES HORIZONTALES

FUENTE HISTORIAS CLÍNICAS

CHI2 5.831 4 p < 0,21

TABLA 5

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES INVESTIGADOS CON VIH
SEGÚN TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL DIAGNÓSTICO
Y TRASTORNO COGNITIVO

CONSULTA DE INFECTOLOGÍA CIUDAD HOSPITALARIA
“DR. ENRIQUE TEJERA” VALENCIA, ESTADO CARABOBO.
ENERO - AGOSTO 2014.

TIEMPO (AÑOS)	TRASTORNO COGNITIVO			TOTAL (%)
	AUSENTE F (%)*	SOSPECHA PATOLÓGICA F (%)*	DETERIORO F (%)*	
0 - 1	21 (47,7)	15 (34,1)	8 (18,2)	44 (47,3)
2 - 5	12 (54,5)	2 (9,1)	8 (36,4)	22 (23,7)
MÁS DE 5	9 (33,3)	9 (33,3)	9 (33,3)	27 (25,8)
TOTAL	42 (45,2)	26 (28,0)	25 (26,8)	93 (100)

*PORCENTAJE EN BASE A SUB TOTALES HORIZONTALES

FUENTE HISTORIAS CLÍNICAS

TABLA 6

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES INVESTIGADOS CON VIH SEGÚN
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (TARGA) Y
TRASTORNO COGNITIVO

CONSULTA DE INFECTOLOGIA CIUDAD HOSPITALARIA

“DR. ENRIQUE TEJERA” VALENCIA, ESTADO CARABOBO.

ENERO - AGOSTO 2014.

TARGA	TRASTORNO COGNITIVO			TOTAL (%)
	SOSPECHA			
	AUSENTE F (%)*	PATOLÓGICA F (%)*	DETERIORO F (%)*	
SI	35 (41,7)	25 (29,8)	24 (28,6)	84 (90,3)
NO	7 (77,8)	1 (11,1)	1 (11,1)	9 (9,7)
TOTAL	42 (45,2)	26 (28,0)	25 (26,8)	93 (100)

*PORCENTAJE EN BASE A SUB TOTALES HORIZONTALES

FUENTE HISTORIAS CLÍNICAS

ANEXO I

1) Ficha patronimica:

- Nombre:
- Edad:
- Sexo: F ___ M ___
- Graffar: I ___
 - II ___
 - III ___
 - IV ___
 - V ___
- Grado de instrucción: Analfabeta ___
Primaria incompleta ___
Primaria completa ___
Secundaria incompleta ___
Secundaria completa ___
Técnico ___
Universitario ___
- Ocupación/profesión:
- Años con el diagnóstico: 0-1a ___
2-5a ___
>5a ___
- Contaje de CD4: 1: >500cel/mm³: ___
200-499cel/mm³: ___
<200cel/mm³: ___

ANEXO II

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al (1979)

Nombre		No. Historia Médica		Fecha	
Fecha Nacimiento		Edad		Profesión	
/ /		Sexo			
		<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F			
Observaciones					

Pídale al paciente que responda las preguntas y siga las instrucciones.
Cada respuesta correcta equivale a un (1) punto, las incorrectas equivalen a cero (0) puntos.

Orientación

(Máximo 10 puntos)

Temporal

- ¿En qué año estamos?
- ¿Como está el clima? (Soleado, lluvioso)
- ¿En qué fecha estamos?
- ¿En que mes estamos?
- ¿En que día de la semana estamos?

Orientación Espacial

- ¿En qué lugar (Clínica/Hospital) estamos?
- ¿En qué piso (sala/servicio) estamos?
- ¿En qué país estamos?
- ¿En qué estado ó región estamos?
- ¿En qué ciudad estamos?

Fijación - Recuerdo Inmediato

(Máximo 3 puntos)

Nombre tres (3) objetos: BALÓN, BANDERA, ÁRBOL, a razón de uno (1) por segundo, luego se pide al paciente que los repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue un (1) punto por cada palabra correcta, pero continúe repitiéndolas hasta que el paciente aprenda las tres (3) hasta un máximo de seis (6) veces. Anote el número de repeticiones necesarias

- BALÓN BANDERA ÁRBOL

Atención/Cálculo

(Máximo 5 puntos)

Si tiene 70 manzanas y me las va dando de siete (7) en siete (7) ¿Cuántas le van quedando?
Detenga la prueba luego de 5 sustracciones y otorgue un (1) punto por cada una (1).

- 70 63 56 49 42

Si el paciente no puede realizar la prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés

- O D N U M

Recuerdo Diferido

(Máximo 3 puntos)

Pídale al paciente que repita las tres (3) palabras aprendidas anteriormente, otorgue un (1) punto por cada palabra correcta

BALÓN BANDERA ÁRBOL

Lenguaje

(Máximo 9 puntos)

Otorgue un (1) punto si la respuesta es correcta

Denominación

Muéstrele un lápiz o un bolígrafo al paciente y pregunte ¿Qué es esto?
Haga lo mismo con un reloj de pulsera

Repetición

Pida al paciente que repita la frase (NI SI, NI NO, NI PERO)
Pida al paciente que siga la orden: (TOME UN PAPEL CON LA MANO DERECHA, DÓBLELO POR LA MITAD Y PÓNGALO EN EL SUELO)
- Tomar el papel con la mano derecha
- Doblarlo por la mitad
- Ponerlo en el suelo

Lectura

Escriba legiblemente en un papel (CIERRE LOS OJOS)
Pida al paciente que lo lea y haga lo que dice la frase

Escritura

Pídale al paciente que escriba una frase, con sujeto y predicado.
(Por ejemplo: Luis vive en Valencia)

Copia

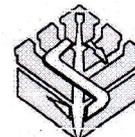
Dibuje dos (2) pentágonos interseccionados y pida al paciente que los copie tal cual. Para otorgar un (1) punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección

PUNTUACIÓN TOTAL

(Máximo 30 puntos)

PUNTUACIONES DE REFERENCIA:

27 ó más: Normal
24 ó menos: Sospecha patológica
12-24: Deterioro
9-12: Demencia



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

RELACIÓN DE TRASTORNOS COGNITIVOS CON EL USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES QUE VIVEN CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA ATENDIDOS EN LA CONSULTA DE INFECTOLOGÍA. CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA". VALENCIA, VENEZUELA. ENERO - AGOSTO 2014.

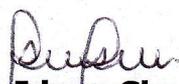
Presentado para optar al grado de **Especialista en Infectología** por el (la) aspirante:

MIOZZI P., GIANMARY L.
C.I. V – 17065438

Habiendo examinado el Trabajo presentado, decidimos que el mismo está **APROBADO.**

En Valencia, a los nueve días del mes de diciembre del año dos mil catorce.


Prof. Adilen Vargas (Pdte)
C.I. 11.150.969
Fecha 04/12/14.


Prof. Idana Chacón
C.I. 16786387
Fecha 09/12/2014


Prof. María E. Caudales
C.I. 9241206
Fecha 09-12-14