Nueve reflejos primitivos en enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Resultados de un estudio caso-control

Ivo W. Tremont-Lukats,* Gilda M. Teixeira,** Dimas E. Hernández***

Recepción: 09/06/98

aceptación: 17/06/98

Resumen

En este estudio de casos y controles estimamos la frecuencia de nueve reflejos primitivos (RP) en un grupo de enfermos con SIDA sin enfermedad neurológica previa. Setenta y ocho casos fueron evaluados y comparados con 81 controles seronegativos apareados por edad, sexo y grado de instrucción. Usamos un examen neurológico estandarizado que incluyó el Examen Mínimo del Estado Mental de Folstein (EMEM). 56% de los casos tuvo déficit cognoscitivo y reflejos primitivos. En general, los RP fueron entre 2-36 veces más frecuentes en los casos. Esta asociación fue más fuerte para los reflejos glabellar, de hociqueo y de Rossolimo. 92% de los casos tuvo ≥ 2 RP. 8% de los controles tuvo hasta 2 RP ($p < 0.0001$; intervalo de confianza de 95% (IC 95%): 68-100%). En 39 de 43 casos en quienes se efectuó punción lumbar no fue posible aislar germen oportunista alguno. Estos resultados sugieren que los RP están asociados al deterioro neurocognoscitivo en enfermos con SIDA sin enfermedad neurológica previa. Hacen falta estudios con análisis multivariante en Latinoamérica para identificar reflejos primitivos útiles como signos clínicos de disfunción neurocognoscitiva en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

Palabras clave: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; Virus de inmunodeficiencia humana tipo 1; Reflejos primitivos; Caso-control, estudio

Summary

Nine primitive reflexes in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Results from a Case-Control Study.

This study estimated the frequency and assessed the clinical value of nine primitive reflexes (PR) in 78 AIDS cases, comparing them with 81 matched, seronegative controls. All subjects were evaluated with a standardized neurologic examination that included a Mini-Mental State Exam (MMSE). Fifty-six percent had cognitive impairment and PR. Overall, PR were 2-36 times more frequent in cases. Such association was univariately stronger for the glabellar, snout, and Rossolimo signs. Ninety-two percent of cases had ≥ 2 PR vs. 8% of controls, who had up to 2 PR ($p < 0.0001$; 95 CI: 68% to 100%). We were able isolate or show opportunistic pathogens in CSF of 4 out of 43 cases. This study supports the association of PR to cognitive decline in patients with AIDS. Larger, long term follow-up studies with multivariate analysis in Latin America are needed to identify the PR that can serve as reliable indicators of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-associated cognitive/motor complex.

Key words: Acquired immunodeficiency syndrome; Human immunodeficiency virus; Primitive reflexes; Case-control study

*Departamento de Neurología, Universidad de Wisconsin, Madison, USA.

** Servicio de Medicina 3, Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela

*** Servicio de Medicina 2, Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Ivo Tremont-Lukats. Neurology Department, Room H6/574, 600, Highland Avenue, Madison WI 53792, USA.

Introducción

Los reflejos primitivos son respuestas motoras reflejas normales en la vida fetal e infancia temprana que desaparecen con el desarrollo normal del sistema nervioso central (SNC). Algunos de estos reflejos reaparecen con el envejecimiento y pueden incluso persistir en personas aparentemente sanas. Por otro lado, estos reflejos han sido descritos en muchos desórdenes neurológicos y hay consenso general de que estos signos indican lesión en las vías corticoespinales o pérdida del control, del lóbulo frontal sobre áreas subcorticales.^{1,2}

Varios reflejos primitivos se han descrito con inusitada frecuencia en las etapas tempranas o tardías del complejo demencial asociado al VIH-1.³⁻⁵ Sin embargo, su valor clínico en el complejo demencial no está establecido.

Nosotros reportamos aquí la frecuencia de nueve reflejos primitivos en una serie de enfermos con infección avanzada por VIH-1, muchos de ellos sin enfermedad neurológica aparente. También reportamos dos reflejos que no han sido descritos en los enfermos con infección avanzada por VIH: el signo de Rossolimo y el reflejo de los flexores de los dedos de la mano.

Pacientes y métodos

La presente investigación tuvo lugar en el Hospital Vargas de Caracas, hospital adscrito a la Escuela de Medicina Vargas de la Universidad Central de Venezuela dedicado a la atención de los enfermos con infección por el VIH a nivel nacional. Con la previa autorización del Comité de Ética del hospital, seleccionamos consecutivamente a 78 pacientes con diagnóstico documentado de infección por VIH que consintieron participar. Estos enfermos fueron evaluados en el Departamento de Emergencias o en las salas de hospitalización de Medicina Interna. Los criterios de inclusión fueron: edad > 17 años y la documentación de serorreactividad al VIH por ELISA (o Western Blot si era necesario). La presencia de síntomas, la carga viral y la cuenta de células CD4 no se emplearon como requisitos de inclusión porque nuestra definición de infección por VIH y SIDA está ajustada al esquema clasificatorio de la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁶

Los criterios de exclusión en nuestro estudio fueron: la presencia actual o historia anterior de desorden neurológico diferente a la atribuida a la infección por VIH o a patógenos oportunistas, y abuso de sustancias como alcohol, psicotrópicos y drogas recreacionales. Ninguno de los pacientes en este estudio tomaba antiretrovirales al ser examinados por primera vez. Varios estudios han demostrado que la disfunción neurocognoscitiva de muchos enfermos mejora al recibir antiretrovirales⁷ y no deseamos agregar un factor de confusión en la planificación del estudio. Todos los pacientes que estuvieron en condiciones de recibir tratamiento antiretroviral fueron tratados por lo menos con AZT después del estudio.

Todos los casos fueron referidos a un sólo investigador, quien no conocía el serostatus de los pacientes y tampoco tuvo acceso a las historias médicas. El examen neurológico lo estandarizamos incluyendo pares craneales, función motora, función sensitiva, marcha, coordinación, y una batería de nueve reflejos primitivos. Estos reflejos fueron: Babinski, palmomentoniano, glabellar, hociqueo, chupeteo, nucocefálico, prensión, Rossolimo y el reflejo flexor de los dedos de la mano. La exploración e interpretación de los siete primeros se hizo como se describe en publicaciones anteriores.^{1,2,8} En nuestro trabajo, el término reflejo flexor de los dedos de la mano incluye a los signos descritos separadamente por Wartenberg Trömner y Hoffmann y que llevan los correspondientes epónimos. Cualquiera de estos signos sugiere lesión de la vía piramidal por encima de C5-C6.⁹ Buscamos e interpretamos cada una de las variantes del reflejo flexor de los dedos según los métodos de exploración descritos por Haerer,⁹ Surós¹⁰ y el Diccionario de Ciencias Médicas Stedman.¹¹

El reflejo de Rossolimo es el más conocido de los reflejos flexores plantares. Lo buscamos con el paciente en decúbito dorsal y los pies extendidos, percutiendo con el martillo de reflejos la superficie plantar a nivel de la articulación metatarsofalángica de todos los dedos y alternativamente percutiendo con el dedo índice el pulpejo de los dedos del pie. El signo de Rossolimo está presente con la flexión aislada o simultánea del primero, segundo, e incluso todos los dedos. La semiotecnia del signo de Rossolimo está en las referencias citadas para los reflejos flexores de los dedos de la mano.⁹⁻¹¹ En

todos los reflejos primitivos incluidos las respuestas equívocas e inconsistentes fueron consideradas como negativas o ausentes. Un estudio piloto hecho para estandarizar estos reflejos tuvo una variabilidad interobservador buena con un coeficiente kappa de 0.65.¹²

El examen neurológico fue complementado con el examen mínimo del estado mental (EMEM), para la evaluación de cabecera de la función cognoscitiva. El EMEM fue realizado e interpretado de forma convencional según Roca.¹³ Así, aquellos pacientes con puntuación < 24 tienen deterioro cognoscitivo clínico y los enfermos con ≥ 24 son cognoscitivamente normales desde el punto de vista clínico.

Hicimos punción lumbar sólo en aquellos casos con indicación clara y para descartar meningoencefalitis por patógenos oportunistas. En todas las muestras de líquido ceforraquídeo (LCR) se determinaron: número de células y cuenta diferencial, niveles de proteína y glucosa, VDRL, frotis con tinta china para identificar *Cryptococcus neoformans*, y cultivos para bacterias aerobias, hongos, y *Mycobacterium tuberculosis*.

Grupo control

Usamos un grupo seleccionado consecutivamente de 81 controles seronegativos para VIH-1. Todos ellos estaban en buen estado de salud, no tenían historia de abuso de sustancias, no tenían factores de riesgo para infección por VIH y estaban apareados por edad, sexo y nivel educacional con los casos. El diseño inicial del estudio contempló comparar la ocurrencia de reflejos primitivos en sujetos sanos y enfermos con infección avanzada por VIH-1 como etapa inicial. Para el momento en que analizamos los resultados de esta investigación, una segunda serie de casos y controles, esta vez compuesta por sujetos con infección por VIH con y sin SIDA había finalizado la etapa de recolección de datos.

Análisis estadístico

Todos los reflejos primitivos y la puntuación del EMEM fueron tratados como variables dependientes binarias. La serorreactividad al VIH-1 fue la variable independiente bajo la hipótesis nula de

que no había diferencia en la frecuencia de cada reflejo primitivo, o en el puntaje del EMEM entre casos y controles. Probamos la hipótesis usando la prueba chi cuadrada (χ^2) con corrección de Yates o la prueba de McNemar donde fuese apropiado. Consideramos estadísticamente significativos valores de p de una cola igual o menor a 0.01. Como medidas de asociación de riesgo usamos la razón de riesgo cruzado (RRC) y el intervalo de confianza (IC) de 95% de la diferencia entre proporciones. El valor de cada reflejo primitivo es calibrado en este trabajo por la razón de riesgo cruzado y el IC 95%, no sólo por el valor de p .

Resultados

La edad mediana de los casos fue de 34 años (rango: 18-57 años). Ocho por ciento eran mujeres; 60% eran homo- o bisexuales; 30% eran heterosexuales; 1% era hemofílico y ninguno usó drogas intravenosas. 90% tuvo por lo menos infección oportunista en una ocasión o sarcoma de Kaposi, mientras el resto estaba asintomático cuando fueron evaluados por primera vez para el estudio. Noventa y cinco por ciento estaba en el estadio cuatro de infección por el VIH-1 según la OMS, y 5% en el estadio tres de la misma clasificación. Casi todos fueron vistos en salas de hospitalización (94%) y sólo nueve (11.5%) reportaron síntomas neurológicos al ser admitidos.

Encontramos reflejos primitivos en 98% de los casos (77/78), seguido por temblor (29%), hiperreflexia (27%), retinitis (21%), ataxia (19%), incoordinación (18%), y paraparesia (6%). Basados en la presencia de otros signos neurológicos además de los reflejos primitivos, pudimos distinguir dos subgrupos: el primero ($n = 44$, 56%) tuvo reflejos primitivos más otros signos neurológicos; el segundo ($n = 33$, 42%) únicamente presentó reflejos primitivos. No hubo diferencia significativa en la puntuación del EMEM entre ambos subgrupos, si bien hubo una mayor tendencia en el grupo con reflejos primitivos y otros hallazgos neurológicos a tener una puntuación inferior (RRC: 3.2; $P = 0.07$; IC 95%: -3% a 41%). Sólo un caso fue neurológicamente normal cuando se examinó por primera vez. Este fue un hombre bisexual de 21 años con tuberculosis ganglionar que desarrolló

sarcoma de Kaposi. Tres meses después fue readmitido, esta vez detectamos movimientos alternantes lentos, temblor, marcha atáxica y reflejos de chupeteo, glabellar y palmomentoniano.

Veintisiete de 75 casos (36%) tuvieron < 24 en el EMEM, lo cual es consistente, con disfunción cortical difusa. Las áreas más comúnmente afectadas fueron la habilidad para calcular, la atención y la memoria de corto plazo. Todos los casos con baja puntuación en el EMEM tuvieron al menos dos reflejos primitivos, mientras que todos los controles registraron una puntuación mayor o igual a 29. Es relevante enfatizar que los casos tuvieron una mayor probabilidad de tener baja puntuación en el EMEM ($p < 0.0001$; RRC: 48). Figura 1.

Nosotros evaluamos la contribución individual de cada reflejo primitivo en casos y controles. En general, los reflejos primitivos fueron entre 2 y 36 veces más frecuentes entre los casos (Cuadro I). El reflejo nucocefálico fue una rareza y lo hallamos en un sólo paciente con demencia franca. El reflejo glabellar se demostró en todos menos uno de los casos, pero también estuvo presente en 31% de los controles. También hallamos el reflejo palmo-mentoniano en 13% de los controles. A diferencia del reflejo palmomentoniano en los casos, la res-

puesta en los controles fue simétrica y agotable. Los reflejos de Rossolimo y de hociqueo fueron muy frecuentes en los casos y raros en los controles. Asimismo, los signos de Babinski, presión, flexor de los dedos de la mano y de succión estuvieron ausentes o fueron excepcionalmente raros entre los controles.

Todos los reflejos primitivos con excepción del reflejo nucocefálico estuvieron estadísticamente asociados al grupo con infección por VIH (Cuadro I). El grado de asociación fue mayor para el reflejo glabellar seguido en orden descendiente por los reflejos de hociqueo, Rossolimo, el flexor de los dedos de la mano, palmomentoniano, Babinski, succión y el signo de presión. También comparamos a casos y controles de acuerdo con el número de reflejos primitivos; 92% de los casos tuvo dos o más reflejos primitivos mientras sólo 8% de los controles tuvo hasta dos de estos signos. Ningún control tuvo más de dos reflejos primitivos.

El análisis del líquido cefalorraquídeo fue posible en 43 casos. En 10% se reportó pleocitosis leve, en 18% hiperproteíorraquia y en 2.5% hipoglucoorraquia. Fue posible aislar *C. neoformans* en dos casos, *S. typhi* en un caso y *T. gondii* en otro enfermo.

Figura 1. Proporción de casos y controles con reflejos primitivos. Los números en o alrededor de las barras indican porcentajes.

Discusión

Existe ambigüedad en la literatura en cuanto al uso de los términos reflejos primitivos, signos de liberación frontal, reflejos patológicos y reflejos piramidales. Aunque algunos autores⁹ consideran a los signos piramidales separadamente de los signos de liberación frontal, todas son respuestas reflejas presentes en algún momento del desarrollo fetal,^{1,2} por esta razón preferimos agruparlos como reflejos primitivos.

Todavía se discute mucho sobre la importancia clínica de los reflejos primitivos. Este debate se extiende también a la infección del SNC por el VIH-1. Teschke fue uno de los primeros autores en proponer que los reflejos primitivos eran marcadores de demencia inminente en pacientes con SIDA.¹⁴ Price y Brew los incluyeron en su clasificación del complejo demencial como signos "equivocos" o "blandos" de demencia.¹⁵ Algunas series de casos y controles han encontrado una mayor frecuencia de reflejos primitivos en pacientes seropositivos pero otros no.¹⁶⁻¹⁹ Más recientemente, el estudio de la OMS y las cohortes de homosexuales y usuarios de drogas endovenosas seguidos por Marder y su grupo, han demostrado que los reflejos primitivos son signos independientes de disfunción neuro-

cognoscitiva.²⁰⁻²² Estos últimos estudios apoyan la relevancia de ciertos signos primitivos en los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la infección por VIH-1, si bien no está claro si cierto(s) reflejo(s) pueden ser más útiles que otros desde el punto de vista diagnóstico.

Los reflejos primitivos pueden preceder o aparecer concurrentemente con el progresivo deterioro cognoscitivo en la infección por VIH. En nuestro estudio, 36% de los casos cumplieron los criterios recomendados para el diagnóstico de un *posible* complejo cognoscitivo/motor menor asociado al VIH-1.²³ Esta estimación se basa en la presencia de signos motores más la existencia de disfunción cognoscitiva. Nuestras conclusiones están limitadas por la falta de estratificación según el estado funcional (performance status) y por la variabilidad interobservador de los reflejos primitivos. Sin embargo, nosotros disminuimos el sesgo pues ajustamos la tasa de concordancia para todos los reflejos primitivos en un estudio piloto con una variabilidad interobservador aceptable.¹²

Los hallazgos del LCR fueron inespecíficos. Los cuatro casos de meningoencefalitis por patógenos oportunistas en esta serie, no pueden explicar por sí solos la alta frecuencia de anomalías neurológicas en todos los casos.

Cuadro I. Reflejos primitivos en 78 pacientes con infección avanzada por VIH-1 comparados con 78 controles seronegativos sanos

Signo ^a	χ^2	<i>p</i>	IC 95% ^b			RRC ^c	ϕ^d
Glabelear	72.4	<0.001	0.6	-	0.7	85	0.69
Hociqueo	71.9	<0.001	0.60	-	0.80	42	0.68
Chupeteo ^e	14.9	<0.001	0.25	-	0.60	11	0.43
Palmomentoniano	18	<0.01	0.03	-	0.20	0	0.33
Presión	6.4	<0.001	0.20	-	0.45	5	0.20
Nucocefálico ^e	0.0	>0.2	-0.01	-	0.10	0	0.01
Babinski	15.7	<0.001	0.11	-	0.30	0	0.31
RFM ^f	23.5	<0.001	0.21	-	0.45	11	0.39
Rossolimo	51.5	<0.001	0.45	-	0.70	21	0.57

^a La prueba Exacta de Fisher se usó en los signos de presión y nucocefálico.

^b Intervalo de confianza del 95% para la diferencia entre proporciones.

^c Razón de riesgos cruzados (Odds ratio).

^d Coeficiente de correlación Phi. Mide la fuerza de asociación entre dos variables nominales.

^e *n* = 40 en cada uno de los grupos comparados.

^f reflejo flexor de los dedos de la mano.

En conclusión, muchos de nuestros pacientes tuvieron reflejos primitivos con o sin otras anomalías neurocognoscitivas. Dos o más de estos reflejos estuvieron asociados significativamente a los pacientes con SIDA. Los reflejos primitivos pueden representar signos que anteceden a los desórdenes cognoscitivo/motores en la infección por VIH-1. En aquellos países donde los criterios para el diagnóstico de los trastornos neurocognoscitivos asociados al VIH-1 son de difícil aplicación por su costo y accesibilidad (el diagnóstico del complejo demencial sigue siendo un diagnóstico de exclusión), uno o varios exámenes del estado mental con un examen neurológico apropiado pueden ser suficientes para establecer correctamente un diagnóstico clínico de disfunción neurocognoscitiva con razonable certeza.

Referencias

1. **Paulson G, Gottlieb G.** Development reflexes: the reappearance of foetal and neonatal reflexes in aged patients. *Brain* 1968;91:27-32.
2. **Jenkyn LR, Walsh DB, Culver CM, Reeves AG.** Clinical signs in diffuse cerebral dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:956-966.
3. **Navia BA, Jordan BA, Price RW.** The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986;19:517-524.
4. **Navia BA, Price RW.** The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as the presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 1987;44:65-69.
5. **McArthur J.** Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine* 1987;66:407-437.
6. The WHO International Collaborating Group for the Study of the HIV Staging System. Proposed World Health Organization Staging System for HIV Infection and Disease: Preliminary testing by an international collaborative, cross-sectional study. *AIDS*. 1993;7:711-718.
7. **Simpson DM, Tagliati M.** Neurologic manifestations of HIV infection. *Ann Intern Med* 1994;121:769-785.
8. **Jenkyn LR, Walsh DB, Walsh B, Culver CM, Reeves AG.** The neoclocephalic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1975;38:561-566.
9. Corticospinal (Pyramidal) tract responses. In: Haerer AF editor. *DeJong's The Neurologic Examination*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1992. pp. 453-462.
10. **Surós-Batló J.** Exploración de la motilidad. En: Surós-Forns J, Surós-Batló J y Surós-Batló A (Eds): *Semiología Médica y Técnica Exploratoria*. 6ta Edición, Salvat Editores, Barcelona, 1978. pp. 752,778-719.
11. **Sprayear M, editor.** *Stedman's Medical Dictionary*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995. pp. 1519-1520.
12. **Serbanescu R, Iriza E, Teixeira GM, Tremont-Lukats IW, Hernández DE, Schneider C.** Reflejos patológicos en enfermos con desorden cognitivo/motor asociado al virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). *Arch Hosp Vargas* 1998.
13. **Roca R.** Bedside cognitive examination. Usefulness in detecting delirium and dementia. *Psychosomatics* 1987;28:71-76.
14. **Teschke RS.** A tetrad of neurologic signs sensitive to early immunodeficiency virus brain disease (Letter). *Arch Neurol* 1997. pp. 44:693.
15. **Prico RW, Brew BJ.** The AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 1988;158:1079-1083.
16. **Howlett WP, Nkya WM, Mmuni KA, Missalek WR.** Neurological disorders in AIDS and HIV disease in the northern zone of Tanzania. *AIDS* 1992;3:289-296.
17. **Perriens JH, Mussa M, Luabeya MK, Kayembe K, Kapita B, Brown C, et al.** Neurological complications of HIV-1-seropositive internal medicine in patients in Kinshasa, Zaire. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviral* 1992;5:333-340.
18. **Marder Y, Stem Y, Malouf R, Tang MX, Bell K, Dooneief G, et al.** Neurologic and neuropsychological manifestations of human immunodeficiency in intravenous drug user without acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 1992;49:1169-1175.
19. **Stern Y, Marder K, Bell K, Chen J, Dooneief G, Golstein S.** Multidisciplinary baseline assessment of homosexual men with and without human immunodeficiency virus infection. III. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:131-138.
20. **Maj M, Satz P, Janssen R, Zaudig M, Starace F, D'Elia Let al.** WHO neuropsychiatric AIDS study, cross-sectional phase II. Neuropsychologic and neurological findings. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:52-59.
21. **Marder K, Liu X, Stem Y, Dooneief G, Bell K, Schofiel P et al.** Neurologic signs and symptoms in a cohort of homosexual men followed for 4.5 years. *Neurology* 1995;45:261-267.
22. **Marder K, Liu X, Stem Y, Malouf R, Dooneief G, Bell K, et al.** Risk of human immunodeficiency virus type 1-related neurologic disease in a cohort of intravenous drug users. *Arch Neurol* 1995;52:1174-1182.
23. Working Group of the American Academy of Neurology Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus type 1. *Neurology* 1991;41:778-785.