

Complicaciones neurológicas en pacientes coinfecados con el VIH-1 y el Virus de la Hepatitis C

Cedeno-Laurent Filiberto,* Berg Erik,** Trujillo J. Roberto***

RESUMEN

Nueva evidencia está emergiendo, apoyando un papel importante del virus de la hepatitis C (VHC) como agente causal de enfermedad neurológica en los pacientes con VIH-1/SIDA. Las manifestaciones neurológicas asociadas a la coinfección representan motivos frecuentes de consulta en las unidades neurológicas y psiquiátricas. Déficits motores, verbales, de aprendizaje y atención, se reconocen con mayor frecuencia, no sólo como causa de la encefalopatía metabólica, sino como producto de la infección por el VHC a células del sistema nervioso central (SNC). En esta revisión, describimos las características principales de la coinfección, enfatizando la epidemiología, la biología molecular y la patogénesis de la enfermedad neurológica asociada a la coinfección.

Palabras clave: SIDA, neurotropismo, encefalopatía, demencia.

Neurological disturbances in HIV-1 and hepatitis C virus co-infected patients

ABSTRACT

New evidence is emerging supporting the role of hepatitis C virus (HCV) as a common cause of neurological disturbances in HIV-1/AIDS patients. The neurological manifestations of the co-infection are major causes of consultation in neurological and psychiatric units. Motor, verbal, learning and attention deficits disorders have been recognized in a growing basis not only as the cause of metabolic encephalopathy, but as a product of HCV infection to cells of the central nervous system (CNS). In this review, we describe the main features of the co-infection, emphasizing in the epidemiology, molecular biology and pathogenesis of the neurological disease associated to the co-infection.

Key words: AIDS, neurotropism, encephalopathy, dementia.

INTRODUCCIÓN

A diez años de la aparición de la terapia anti-retroviral altamente efectiva (HAART por sus siglas en inglés), la prevalencia de enfermedades oportunistas asociadas al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) ha disminuido sustancialmente; sobre todo en aquellos países donde se cuenta con libre acceso a tales regímenes terapéuticos.¹ Sin embargo, entidades previamente no descritas han surgido como causas significativas de morbi-mortalidad en dichos pacientes. En la actualidad, la presencia del virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes VIH-1 positivos se da comúnmente, significando un problema internacional de salud pública.^{2,3}

En regiones donde se dispone de libre acceso al HAART, la enfermedad hepática relacionada al VHC representa la causa principal de hospitalización y muerte entre individuos infectados por VIH-1.^{4,5}

La prevalencia mundial del VHC, se estima es de alrededor de 170 de millones de individuos, quienes –por el momento–, solamente cuentan con terapias antivirales de eficiencia limitada, costo alto y efectos secundarios signifi-

cativos.⁶ El virus, comúnmente conocido por su tropismo en células hepáticas, es el principal agente causal de enfermedad hepática crónica (en 80% de los infectados), llevando al paciente a padecer de insuficiencia hepática, cirrosis y hepatocarcinoma, en una frecuencia de alrededor del 25%.^{7,8}

La presencia de complicaciones neuro-psiquiátricas relacionadas a la infección crónica por VHC son cada día mayormente evidenciadas, siendo las más comunes, la fatiga crónica y la depresión, sin excluir la presencia de diversos déficits cognitivos que deterioran profundamente la calidad de vida de los pacientes.⁹

Dichos síntomas, son independientes de factores comúnmente asociados con la infección, como son la encefalopatía metabólica o el abuso de drogas recreativas. Sin embargo, su patogénesis aún no se puede asociar directamente a los efectos de productos virales del VHC.¹⁰ Complementariamente, existe evidencia de que la infección por VIH-1 exacerbá y acelera la aparición de complicaciones neurológicas en pacientes coinfecados con el VHC, especialmente cuando son sometidos a tratamiento con interferon-pegilado/ribavirina.^{11,12}

* Laboratory of Neurovirology, Institute of Human Virology. University of Maryland Biotechnology Institute.

** Harvard College, 02138, Cambridge, MA, USA.

*** Director, Latin America Research in Virology & Neuroscience. Chief, Laboratory of Neurovirology. Assist. Professor Institute of Human Virology. University of Maryland Biotechnology Institute UMD.

Es por esto, que este artículo explorará mediante una revisión de la epidemiología, la biología molecular, y las manifestaciones clínicas, los padecimientos neurológicos relacionados a la coinfección del VHC en los pacientes VIH-1 positivos.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA COINFECCIÓN DE VIH/VHC

La epidemia del VIH-1 se da históricamente en un momento paralelo al del VHC, siendo sus mecanismos de transmisión –hasta cierto punto– muy similares. Se conoce que ambos virus se transmiten mediante la exposición a productos sanguíneos contaminados, por relaciones sexuales y por transmisión vertical (madre-infante). Sin embargo, la eficiencia relativa de estas vías es altamente variable.¹³

Las exposiciones percutáneas representan un factor de riesgo mayor para contraer el VHC que el VIH-1. Dentro del campo de los profesionales de la salud, los accidentes con agujas contaminadas son un mecanismo de transmisión frecuente para contraer VHC, más que para contraer el VIH-1.¹³ El fenómeno es muy similar dentro de la población de usuarios de drogas intravenosas.^{13,14}

En cuanto a la vía de transmisión sexual, el VHC se transmite con relativa ineeficiencia. Aun cuando este tipo de vía se ha descrito como posible para contraer el VHC, se ha evidenciado que este mecanismo de transmisión en heterosexuales es menos eficiente que para otros virus sexualmente transmisibles, como son el de la hepatitis B y el VIH-1.^{15,16} Más aún, se reconoce que las relaciones de tipo homosexual conllevan un riesgo menor que aquellas de tipo heterosexual.¹³ En cuanto a la posibilidad de transmisión por la vía oral, tanto el VHC como el VIH-1 se han descrito como ineeficaces para transmitirse por esta vía.¹⁷

Importantemente, ha surgido evidencia de un riesgo aumentado de la transmisión del VHC por la coinfección con el VIH-1. Actualmente se cuenta con evidencia de este efecto pronunciado en estudios de transmisión materno-infantil,¹⁸⁻²⁰ y también en la transmisión sexual.²¹⁻²²

Como resultado del paralelismo de transmisión de estas dos mono-infecciones, el índice de coinfección del VIH-1/VHC es alta. En los Estados Unidos, se estima que un 8.4% de los individuos VIH-1 positivos también están infectados por el VHC.²³ Este porcentaje se podría incluso triplicar en grupos de alto riesgo, como individuos con déficit mental,²⁴ vagabundos,²⁵ presos²⁶ y, especialmente, los usuarios de drogas intravenosas (UDI).²⁷

Aunque hay evidencia que los casos de SIDA como resultado del uso de drogas intravenosas están aumen-

tando, el índice de VHC por esta vía no aparece aún ser tan alto en México.²⁸ En nuestro país, el mayor número de casos de coinfección se debe a implicaciones relacionadas a servicios médicos

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA COINFECCIÓN

Es de notarse, que ambos virus comparten características en su biología molecular, aunque se destacan diferencias importantes. Los dos son virus de tipo ARN, con alta capacidad de transcripción genómica (produciéndose más de 1×10^8 copias por día).^{29,30} La transcripción de ambos virus, resulta de una polimerasa que no tiene la capacidad para hacer correcciones, esto resulta en una alta tasa de mutaciones, y consecuentemente una acumulación de variantes muy adaptados.^{29,30} En cuanto al proceso de traducción, esta ocurre directamente del ARN del virus de hepatitis C, mientras que el genoma del VIH-1 pasa por la transcripción reversa y se integra en el genoma del huésped, contribuyendo a la persistencia del VIH-1 en el cuerpo que impide su completa eliminación.¹³ El cuanto a su tropismo, ambos coincide en parte, reportándose su infección en células del sistema nervioso, monocitos y linfocitos.³¹

NEUROPATOGENESIS DEL VHC, VIH Y LA COINFECCIÓN

En relación al neurotropismo del VHC, no está claro el mecanismo de entrada del virus al SNC; sin embargo, se cuenta con evidencia de formas replicantes en células CD68⁺ (microglia) en estudios post-mortem.^{10,32} Forton *et.al.*, han documentado aumento en la proporción de índice colina/creatina en ganglios basales y sustancia blanca de individuos infectados por VHC comparados con sus controles negativos.⁹ Asimismo, un estudio de Adair *et.al.*, revela la existencia de diferente expresión de 29 genes, en los que destacan genes involucrados en la fosforilación oxidativa mitocondrial, en el proceso de regulación de la transcripción y de proteínas ribosomales, lo que podría explicar las diferencias metabólicas entre los pacientes neurológicamente afectados por el VHC y su contraparte seronegativa.³³

La hipótesis de neuroinvasión del VHC más apoyada, se relaciona directamente con aquella propuesta para el VIH-1. El mecanismo denominado “Caballo de Troya”, en donde células mononucleares infectadas cruzan la barrera hematoencefálica, es la teoría más aceptada de neuroinvasión para ambos virus (Figura 1).¹⁰

En el paciente VIH-positivo, la evidencia ha demostrado que el VIH-1 puede afectar el SNC directamente



Figura 1. Representación esquemática de la entrada del VIH-1 (rojo) y del VHC (azul) al SNC.

—producido síndromes neurológicos— o indirectamente, mediante la susceptibilidad a contraer enfermedades oportunistas. Aunque las complicaciones neurológicas asociadas a la infección del VIH-1 pueden variar entre regiones diferentes, la complicación neurológica del VIH-1 más común de ambos países, los Estados Unidos y México, es la demencia asociada al SIDA.³⁴ El complejo demencial asociado al SIDA se relaciona con la capacidad del SNC de ser un sitio independiente de la replicación del virus, y a la vez su reservorio.^{35,36} Esta replicación activa del virus, conlleva a la activación crónica del sistema inmune, que da como resultado la desregulación de la microglia, llevando a una superproducción de citocinas y quimocinas, que indirectamente se relacionan a la patogénesis del complejo demencial asociado al SIDA.³⁷

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones neurológicas del paciente VIH-1 positivo coinfecado con el VHC, son causas comunes de consulta médica y de atención en los servicios de emergencias. Los trastornos neuropsiquiátricos más frecuentes se ejemplifican en la Tabla 1. La incidencia de dichos trastornos puede verse aumentada si se añaden consumo de alcohol y de drogas ilegales.¹²

TRATAMIENTO

A la fecha el mejor tratamiento en monoterapias sigue siendo la intervención con interferón pegilado/rivabirina para el VHC, y el HAART para los pacientes VIH-1 positivos. En cuanto a la efectividad de la terapia contra el

Tabla 1

Tipo de Déficit	Frecuencia %	Referencia
Aprendizaje	80	[12]
Evocación de recuerdos	60	[12]
Motor	55	[12]
Abstracción	40	[12]
Atención	35	[12]
Procesamiento de la información	25	[12]
Verbal	30	[12]

VHC, se ha logrado tener una supresión de la replicación viral superior a seis meses con el tratamiento anteriormente mencionado en más del 50% de los casos.³⁸ En cuanto al manejo del paciente coinfecado con VIH-1, no se cuenta actualmente con guías de tratamiento. El dilema que existe en los pacientes coinfecados con VIH-1, se basa en una frecuencia aumentada de síntomas neurológicos asociados, por lo que tratamientos novedosos y menos tóxicos necesitan ser elaborados.¹¹

CONCLUSIÓN

Actualmente, los neurólogos en México y en todo el mundo se enfrentan a un escenario complejo en el tema de Neurosida. El propuesto neurotropismo del VHC abre un nuevo campo de investigación científica en los pacientes VIH-1 positivos, aumentando el espectro de enfermedades oportunistas que afectan el SNC. Debido a la escasez de guías en el tratamiento de estos pacientes, proponemos una intensificación en el área preventiva y del cuidado de la salud de nuestros pacientes VIH-1 positivos, para evitar comorbilidades asociadas al uso de drogas intravenosas y alcohol.

REFERENCIAS

1. Palella FJ Jr., et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338(13): 853-60.
2. Lewden C, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 2005; 34(1): 121-30.
3. Salmon-Ceron D, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005; 42(6): 799-805.
4. Rosenthal E, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *Aids* 2003; 17(12): 1803-9.
5. Bica I, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32(3): 492-7.
6. De Francesco R, Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. *Nature* 2005; 436(7053): 953-60.
7. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5 Suppl 1): S21-9.
8. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Am J Med* 1999; 107(6B): 10S-15S.

9. Forton DM, et al. A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *Aids* 2005; 19 Suppl 3: S53-63.
10. Laskus T, et al. Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion. *Aids* 2005; 19 Suppl 3: S140-4.
11. Weiss JJ, Gorman JM. Psychiatric behavioral aspects of comanagement of hepatitis C virus and HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2006; 3(4): 176-81.
12. Cherner M, et al. Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *Neurology* 2005; 64(8): 1343-7.
13. Sulkowski MS, Thomas DJ. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med* 2003; 138(3): 197-207.
14. Hagan H, Thiede H, DC. Des Jarlais, HIV/hepatitis C virus co-infection in drug users: risk behavior and prevention. *Aids* 2005; 19(Suppl 3): S199-207.
15. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5 Suppl 1): S99-105.
16. Wyld R, et al. Absence of hepatitis C virus transmission but frequent transmission of HIV-1 from sexual contact with doubly-infected individuals. *J Infect* 1997; 35(2): 163-6.
17. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345(1): 41-52.
18. Thomas DL, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 1998; 177(6): 1480-8.
19. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001; 34(2): 223-9.
20. Mast EE, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005; 192(11): 1880-9.
21. Thomas DL, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore - an analysis of 309 sex partnerships-. *J Infect Dis* 1995; 171(4): 768-75.
22. Filippini P, et al. Does HIV infection favor the sexual transmission of hepatitis C? *Sex Transm Dis* 2001; 28(12): 725-9.
23. Bini EJ, et al. National multicenter study of HIV testing and HIV seropositivity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(8): 732-9.
24. Rosenberg SD, et al. Hepatitis C virus and HIV co-infection in people with severe mental illness and substance use disorders. *Aids* 2005; 19(Suppl 3): S26-33.
25. Nyamathi AM, et al. Hepatitis C virus infection, substance use and mental illness among homeless youth: a review. *Aids* 2005; 19(Suppl 3): S34-40.
26. Weinbaum CM, Sabin KM, Santibanez SS. Hepatitis B, hepatitis C, and HIV in correctional populations: a review of epidemiology and prevention. *Aids* 2005; 19(Suppl 3): S41-6.
27. Des Jarlais DC, et al. Reductions in hepatitis C virus and HIV infections among injecting drug users in New York City, 1990-2001. *Aids* 2005; 19(Suppl 3): S20-5.
28. Rodriguez CM, Marques LF, Touze G. HIV and injection drug use in Latin America. *Aids* 2002; 16 (Suppl 3): S34-41.
29. Perelson AS, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span and viral generation time. *Science* 1996; 271(5255): 1582-6.
30. Neumann AU, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998; 282(5386): 103-7.
31. Laskus T, et al. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfected with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. *J Infect Dis* 2000; 181(2): 442-8.
32. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(4): 333-8.
33. Adair DM, et al. Differential display analysis of gene expression in brains from hepatitis C-infected patients. *Aids* 2005; 19(Suppl 3): S145-50.
34. Trujillo JR, et al. Neurologic manifestations of AIDS: a comparative study of two populations from Mexico and the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1995; 8(1): 23-9.
35. Trujillo JR, et al. High levels of anti-HIV-1 envelope antibodies in cerebrospinal fluid as compared to serum from patients with AIDS dementia complex. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1996; 12(1): 19-25.
36. Ritola K, et al. Increased human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) env compartmentalization in the presence of HIV-1-associated dementia. *J Virol* 2005; 79(16): 10830-4.
37. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005; 4(9): 543-55.
38. Kontorinis N, Agarwal K, Dieterich DT. Treatment of hepatitis C virus in HIV patients: a review. *Aids* 2005; 19(Suppl 3): S166-73.



Correspondencia: J. Roberto Trujillo M.D., Sc.D.
725 W Lombard Street Baltimore, MD 21201
Tel.: (410) 706 7443, Fax: (410) 706 1952
E-mail: trujillo@umbi.umd.edu