

# **UNIVERSIDAD ABIERTA** **INTERAMERICANA**

**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud**  
**Carrera de Medicina**



## **TRABAJO FINAL DE CARRERA DE** **MEDICINA**

**Título:**

Alteraciones cognitivas en pacientes con VIH coinfectados con VHC.

**Autor:**

Clavero Rubio, Alejandro.

**Tutor:**

Dr. Parenti, Pablo Francisco.

**Co-Tutores:**

Dr. Sergio Lupo.

Dra. Menichini, Ma. Laura.

Resumen.....	3
Introducción .....	5
Marco Teórico .....	8
Problema .....	14
Objetivos .....	14
Material y métodos .....	15
Resultados .....	18
Discusión.....	27
Conclusiones .....	28
Anexo 1. ....	29
Anexo 2. ....	30
Anexo 3 .....	30
Bibliografía: .....	31

## **Resumen**

**Introducción:** El VIH y el VHC comparten las mismas vías de transmisión, por lo que la coinfección es una situación habitual, la prevalencia varía en función del factor de riesgo para la adquisición de la infección. El Efavirenz, fármaco utilizado en la TAR, puede provocar, trastornos del sueño, deterioro cognitivo y aparición de cuadros psicóticos. Tanto el VIH como el VHC infectan el SNC afectando áreas como la memoria, atención, recuerdo, etc. La etiología de la disfunción neurocognitiva en pacientes monoinfectados por VHC no se conoce todavía, se cree que puede haber un efecto directo del virus en el cerebro a través de un “Caballo de Troya” similar al que se produce en el VIH. La coinfección puede tener un efecto aditivo en la activación del sistema inmune.

### **Objetivos:**

Los objetivos que se persiguieron fueron establecer la presencia de alteraciones cognitivas en los grupos de pacientes con VIH y VIH/VHC y si el grupo coinfectado se presenta en mayor porcentaje. Determinar la frecuencia de los distintos módulos del Montreal Test para aquellos pacientes con un test menor a 26, y determinar la influencia de los diferentes factores en el resultado del test.

**Materiales y Métodos:** El estudio se realizó desde el 1 de Diciembre de 2010 hasta el 31 de Agosto de 2011. Las muestras fueron tomadas en CAICI (Centro de Asistencia e Investigación Clínica en Inmunocomprometidos) y en el Hospital Provincial Centenario. Se llevaron a cabo 56 test cognitivos, de los cuales 36 pacientes son portadores del VIH y 20 pacientes son portadores del VIH/VHC. La evaluación cognitiva se realizó a través del Montreal Test, el puntaje máximo es de 30, un puntaje igual o mayor a 26 se considera normal. Criterios de inclusión: mujeres y hombres mayores de 18 años infectados con VIH o VIH/VHC. Criterios de exclusión: pacientes con encefalopatía hepática. Los datos fueron recolectados a través de un cuestionario estructurado que incluyó las variables: Edad, Sexo, Nivel de Instrucción, Tiempo de evolución del VIH, Forma de Contagio, Tratamiento Antirretroviral, Recuento de CD4, Carga Viral, Enfermedades Marcadoras, Hábitos, Factores de Riesgo Cardiovascular, Coinfecciones, Antecedentes Traumáticos, Alteraciones Psicológicas asociadas. El estudio epidemiológico que se realizó, fue un estudio analítico observacional de corte transversal.

**Resultados:** A través del Montreal Test se observó alteraciones cognitivas en los dos grupos (VIH – VIH/VHC). No se observó que esté asociada la presencia de alteraciones cognitivas en pacientes coinfectados. Dentro del grupo de pacientes con un test < 26 no se mostró diferencia en la frecuencia de fallas para cada uno de los módulos que conforman al Montreal Test. Las variables estudiadas no influyeron en el resultado del test.

**Conclusiones:** A pesar de haber encontrado alteraciones en ambos grupos no se encontró una proporción significativa entre ellos.

**Palabras Claves:** Alteraciones cognitivas; VIH; VHC; Coinfección VIH/VHC; Test Neurocognitivo; Montreal Test; Drogas Endovenosas.

## Introducción

La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es elevada entre los pacientes infectados por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), entre aquéllos que adquirieron la infección en el contexto de la adicción a drogas por vía intravenosa (ADVP). Ambos virus comparten las mismas vías de transmisión, por lo que la coinfección es una situación habitual. Las cifras de prevalencia varían en función del factor de riesgo para la adquisición de la infección y de la localización geográfica. Alrededor del 40% de los pacientes con VIH están infectados con VHC, y entre personas que consumen drogas intravenosas este porcentaje se eleva a un 80%<sup>1</sup>.

Si bien el uso de la terapia antirretroviral (TAR) ha reducido significativamente el índice de mortalidad de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en muchos casos los efectos adversos relacionados con este tratamiento conducen a su abandono. Se ha descrito un amplio espectro de efectos adversos por el uso de TAR, que incluyen trastornos neuropsicológicos, los cuáles se asocian con baja adhesión a la terapia, interrupción del tratamiento y cambio de régimen<sup>2</sup>.

El Efavirenz es uno de los fármacos más estudiados, en este aspecto, entre los antirretrovirales. Sus efectos adversos en el sistema nervioso son principalmente los trastornos del sueño, el deterioro cognitivo y la aparición de cuadros de psicosis. Se ha informado que hasta un 73% de los pacientes que inician un esquema de TARV que incluye efavirenz presenta síntomas relacionados con la presencia del fármaco en el sistema nervioso<sup>3</sup>.

Centrándonos en el desarrollo en este trabajo y a modo de estado de conocimiento del tema, se sabe que el VIH en pacientes mono infectados provoca disfunciones cognitivas tales como, afectación en la comprensión, procesamiento de la información, atención, memoria, funciones cognitivas globales, etc. Por otro lado y al igual que el VIH, el VHC en pacientes mono infectados, ha demostrado que también afecta el área cognitiva. Esta investigación evaluó los trastornos cognitivos en pacientes VIH mono infectados y coinfectados VIH/VHC.

La afectación que produce el VIH en el sistema nervioso central, es a través de las células diana, linfocitos T y el monocito-macrófago; Esta afectación es de forma grave, progresiva e irreversible<sup>4</sup>. El virus utiliza estas células como reservorio para su constante replicación y diseminación hacia los tejidos. Posteriormente infecta a la microglia y a las células del endotelio capilar con lesión directa de la neurona por el

propio virus o por la producción de radicales libres, debido al efecto tóxico emanado de los astrocitos, oligodendrocitos y microglías infectadas<sup>5-1-6</sup>.

Desde el punto de vista clínico se han observado cambios en el SNC en el curso de la enfermedad (VIH), que pueden ser responsables del desarrollo de trastornos cognitivos, conductuales y motores. Al momento del diagnóstico los criterios fueron revisados y la asociación de trastornos neurológicos vinculados con VIH son divididos en tres (3) categorías:

1 - Deterioro Neurológico Asintomático (ANI) – Las alteraciones neurocognitivas pueden ser detectadas por test neuropsicológicos, pero estas alteraciones son de pequeña intensidad y no tienen un impacto significativo en la vida diaria del paciente.

2 – Alteraciones Cognitivas Leves (MND) – En los test neuropsicológicos pueden detectar alteraciones cognitivas leves a moderadas, éstas tienen un impacto en la vida diaria del paciente y en su profesión. Necesitan del apoyo médico y de la terapia antirretroviral. Algunos de estos pacientes experimentan un deterioro gradual, que finalmente puede desarrollar un síndrome demencial.

3 – Demencia asociada a HIV (HAD) – En los test neuropsicológicos estas alteraciones van de modera a grave, se afecta de manera significativa el desempeño de la actividad diaria del paciente<sup>7-8</sup>.

La etiología de la disfunción neurocognitiva en pacientes monoinfectados con el VHC no se conoce todavía. La evidencia creciente sugiere que puede haber un efecto directo del virus en el cerebro a través de un "caballo de Troya" similar al que se produce en la infección por el VIH<sup>9-2</sup>.

Se han reportado alteraciones cognitivas, como problemas de concentración y disminución de la velocidad de procesamiento de información, en personas sin cirrosis.

Al igual que en el caso de la infección por el VIH, el patrón de déficit cognitivo en personas infectadas con el VHC es sugestiva de disfunción frontal-subcortical<sup>10-11-12</sup>.

Ambos virus influyen sobre las alteraciones cognitivas, lo que ha sugerido, que la replicación del VHC se produce en las mismas células que el VIH (es decir, los monocitos / macrófagos y los linfocitos T y B), y existe evidencia preliminar de que la infección por VIH facilita la replicación del VHC en los monocitos / macrófagos<sup>13-14</sup>.

La coinfección puede tener un efecto aditivo sobre la activación del sistema inmune. Es posible que el déficit cognitivo en personas coinfectadas esté relacionado con la función hepática descompensada, porque el VIH ha demostrado que acelera la progresión de la fibrosis en personas infectadas con el VHC<sup>13-14</sup>.

Propuesto el tema se buscó establecer si el porcentaje de pacientes con alteraciones cognitivas, es mayor en pacientes coinfectados VIH/VHC que en pacientes mono infectados VIH, ambos grupos mayores de 18 años.

## **Marco Teórico**

Luego del comienzo de la epidemia del VIH comenzó a quedar claro que muchos pacientes infectados por el virus desarrollaban síntomas severos en las áreas cognitivas y motoras luego de meses de enfermedad. El síndrome clínico fue caracterizado como el Complejo Demencial SIDA (CDS). Este complejo causa síntomas en tres áreas: el área cognitiva, motora y en el comportamiento individual. Con respecto al área cognitiva predominan síntomas tales como, lentitud en el pensamiento y déficit en la atención/memoria. Los síntomas motores comprenden lentitud en los movimientos y pérdida del equilibrio. Los cambios en el comportamiento son caracterizados por la apatía, cambios de humor y en el comportamiento social<sup>15-16</sup>.

Muchos estudios confirman la hipótesis de que el VIH causa disfunción y daño en el SNC. Luego de un corto período de infección, el VIH penetra al SNC afectando a células mononucleares, macrófagos y microglías. La replicación del virus en las células del sistema inmune produce la activación y la producción de proteínas virales e inflamatorias que llevan a la disfunción cognitivo-motor por daño celular.

Con la introducción de la terapia antirretroviral (TAR), el complejo demencial SIDA (CDS) fue desapareciendo en la práctica clínica. Muchos estudios clínicos, anatomopatológicos y del líquido cefalorraquídeo (LCR), mostraron que la TAR puede inhibir la replicación viral y limitar el daño local en SNC. No hay una droga mejor que otra para prevenir el desarrollo del CDS. El CDS se convirtió en una rara complicación, que ocurre ocasionalmente en pacientes tratados que tienen una mala adherencia a la TAR.

Entre los pacientes infectados por el VIH, el deterioro neurocognitivo es una de las complicaciones más temidas, además de que puede afectar la adherencia al tratamiento y como resultado final incrementar la morbilidad<sup>17-18-19</sup>.

### Neuropsicología.

Se recomienda estudiar aquellos pacientes con VIH en los que se sospecha alteraciones cognitivas, las afecciones más comunes son: la velocidad del procesamiento de la información, la memoria atención/trabajo, funciones ejecutivas, memoria verbal/lenguaje, percepción sensorial, habilidades motoras<sup>19-20-21</sup>.

### Test Neurocognitivos.

Diferentes test son válidos para evaluar cada uno de los dominios cognitivos.

En este trabajo se utilizó el Montreal Test (MoCA Test), La Evaluación Cognitiva Montreal (Montreal cognitive assessment / MoCA) ha sido concebida para evaluar las

disfunciones cognitivas leves. Este instrumento examina las siguientes habilidades: atención, concentración, funciones ejecutivas (incluyendo la capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo, recuerdo diferido y orientación. Vale aclarar que el MoCA test no evalúa habilidades motoras. El tiempo de administración requerido es de aproximadamente diez minutos. El puntaje máximo es de 30; un puntaje igual o superior a 26 se considera normal. Si el sujeto tiene 12 o menos años de estudio, se añade un punto. (Ver Anexo 1).

#### Neuroimágenes.

Muchos estudios de neuroimágenes han demostrado ser una herramienta esencial en el curso de la enfermedad, en la clínica neurológica, y útil en la ampliación de los conocimientos de la infección del VIH en el SNC.

La atrofia cerebral y las anomalías en la sustancia blanca son dos de los resultados más comunes de encontrar en estudios por imágenes en pacientes que padecen del CDS<sup>16,22</sup>. La atrofia cerebral fue revelada tanto por Resonancia Magnética (RMI), como por Tomografía Computada (TAC). La atrofia es más frecuente de observar en los ganglios de la base, en especial, el núcleo caudado y en el lóbulo frontal, aunque las regiones corticales también han revelado atrofia<sup>22</sup>. La atrofia está asociada con el estadio avanzado de la enfermedad y en menor medida con la disfunción cognitiva en los primeros estudios. Las imágenes por RMI revelan en el CDS afectación en la sustancia blanca periventricular en forma irregular o difusa, generalmente simétrica<sup>23</sup>.

#### Espectroscopia por Resonancia Magnética.

La espectroscopia por RMI mide la concentración de metabolitos en las diferentes regiones del cerebro. Este estudio ha revelado, en pacientes con disfunción cognitiva, disminución de los niveles de N-acetilaspártato, marcador de la integridad neuronal, e incremento de los niveles de la activación glial mioinositol (MI) y colina (CO). La activación glial (aumento de la relación MI/CO), indica un proceso inflamatorio con pérdida neuronal por la disminución del aspartato. Las anomalías fueron encontradas principalmente en la región frontal y en los ganglios de la base<sup>22,24,25</sup>.

#### Marcadores en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR).

Muchos marcadores en el LCR han sido estudiados en pacientes con VIH, ya sea en el manejo de la enfermedad, diagnóstico, pronóstico, evaluación y respuesta a los tratamientos, para proporcionar información sobre los mecanismos patogénicos<sup>26</sup>.

Hasta el momento ningún marcador ha demostrado ser fiable a los fines prácticos. Los mecanismos que llevan a la disfunción del SNC, provocando daños cognitivos en la infección por el VIH no son fáciles de establecer. La alteración de los niveles en los

marcadores suelen estar presentes también en pacientes asintomáticos, infectados con el VIH u otra condición que afecte al SNC. Sin embargo la combinación de marcadores podría ser útil para establecer las disfunciones neurocognitivas asociadas al VIH tanto en pacientes tratados como los no tratados.

En ausencia de tratamiento, los niveles de ARN-VIH generalmente se mantienen estables en pacientes neurológicos asintomáticos por varios años pero se tiende a incremental con la progresión de los síntomas clínicos. Los niveles más altos se observan en pacientes con el CDS o en la encefalitis por VIH, independientemente de la carga viral plasmática, apoyando la teoría de que en estas condiciones el virus deriva de la infección producida por los macrófagos y microglías del SNC. La infección de estas células provoca la liberación de factores solubles que pueden ser medidos en el LCR<sup>27</sup>.

Entre estos factores las quimiocinas CCL2 (monocito quimiotáctico proteína-1, MCP-1), y la neopterinina un producto del metabolismo del GTP – ambos producidos por macrófagos activos y otros fagocitos mononucleares – han sido caracterizados por su potencial de contribuir como marcador de la enfermedad en pacientes con VIH. En pacientes neurológicamente asintomáticos, los niveles de CCL2 en el LCR son similares<sup>28</sup> o más alto que aquellos descubiertos en pacientes control VIH negativos donde los niveles de neopterinina son elevados<sup>29</sup>. Ambos marcadores CCL2 y la neopterinina se encuentran elevados en pacientes con el CDS y encefalitis por VIH<sup>27-30</sup>. Las concentraciones de ambos marcadores en el LCR se correlacionan con los niveles de ARN-VIH en LCR, sin correlación con la carga viral plasmática<sup>31</sup>.

Los pacientes que no estaban con la TAR muestran un descenso de los marcadores semanas después de haber comenzado la terapia, ya sea en pacientes asintomáticos y con deterioro cognitivo<sup>32</sup>.

En pacientes con TAR, los niveles de carga viral plasmática (CV) se volvieron indetectables, la relación entre el ARN-VIH del LCR y el estado neurológico no se mantendrá. Niveles bajos o indetectables de ARN – VIH en LCR frecuentemente se observa en pacientes con problemas neurológicos con TAR<sup>33</sup>. La supresión de la replicación en el LCR se observa en pacientes que muestran una respuesta a la TAR, pero también se observa en una gran proporción de pacientes que no responden a la TAR y se mantendría por años<sup>34</sup>.

Hay dos condiciones neuropatológicas que aparecen como consecuencia de la infección por el VIH en el SNC las cuales fueron definidas en 1991: la encefalitis por VIH y la leucoencefalopatía por VIH. La característica de la encefalitis por el VIH y la leucoencefalopatía<sup>35</sup>, es la presencia de células gigantes multinucleadas que están

formadas por la fusión de macrófagos infectados y activados<sup>35-36</sup>. En la mayoría de los pacientes infectados, el virus se detecta en diversas regiones del cerebro preferentemente en los ganglios de la base, hipocampo, sustancia blanca y corteza frontal. Los hallazgos neuropatológicos incluyen, lesiones de las dendritas, neuronas y las sinapsis, mostrando macroscópicamente la atrofia cerebral<sup>35-37</sup>.

Los mecanismos patogénicos detrás de la disfunción del SNC siguen siendo hasta cierto punto poco claros. Hay discrepancia entre la distribución, el número de células infectadas y la gravedad en la evolución clínica. En el tejido cerebral hay una citotoxicidad viral como causa del daño en el SNC. El VIH entra al SNC luego de la primoinfección por medio de los linfocitos, microglia y monocitos. Las células microgliales expresan en antígeno en la superficie celular, donde serán blancos del sistema inmune<sup>38-39</sup>.

En la infección del SNC los productos virales pueden tener un efecto directo y tóxicos contra las neuronas o astrocitos. El mecanismo de daño neuronal se da como resultado del proceso inflamatorio por el VIH. Los macrófagos y la microglia actúan como objetivos para el VIH en la replicación viral y como una fuente neurotóxica. Los productos celulares, tales como las citocinas, ácido araquidónico y óxido nítrico pueden tener efectos neurotóxicos, las quimiocinas proinflamatorias pueden promover aún más la activación de las células del sistema inmune<sup>40-41</sup>.

#### Factores de riesgo y comorbilidades.

Varios factores de riesgos han sido identificados en pacientes con deterioro cognitivo, en particular la asociación con niveles bajos de CD4<sup>42</sup>. Por el contrario el envejecimiento fisiológico y otras condiciones patológicas pueden estar asociados con la disfunción cognitiva, neurológica o psiquiátrica, lo que contribuye a mantener el deterioro neurocognitivo. En la práctica la presencia de algunas de estas condiciones puede confundir el diagnóstico, además de una predisposición genética<sup>43</sup>.

Durante la TAR, la penetración de los fármacos se ve obstaculizada por la barrera hematoencefálica, por lo que concentraciones bajas en el LCR dificultan la eliminación del virus<sup>44-45</sup>.

Los efectos adversos de la TAR muestran que algunos inhibidores nucleósido de la transcriptasa inversa producen disfunción mitocondrial en los tejidos periféricos (hígado, corazón y músculo)<sup>46-47</sup>. Los inhibidores no nucleósido de la transcriptasa inversa, como el efavirenz, con frecuencia causa efectos secundarios, tales como pesadillas, trastornos del sueño, mareos, y ansiedad. Estos efectos desaparecen luego de las primeras semanas de la terapia, y en una minoría de los casos puede persistir. Sin

embargo se ha visto un efecto negativo en el funcionamiento cognitivo tanto a corto como a largo plazo<sup>48</sup>.

Coinfección VHC/VIH y/o VHB/VIH:

La coinfección con VIH, acelera la progresión tanto del virus de la hepatitis C (VHC), como también del virus de la hepatitis B (VHB). El manejo se complica por la interacción de las drogas, la toxicidad y la propia evolución de cada enfermedad. En la coinfección VHC/VIH se observa mayor progresión de la fibrosis y cirrosis, como así también mayor incidencia de hepatocarcinoma. El beneficio potencial de erradicar la infección por el VHC, más el retardo en la progresión de la fibrosis han mejorado la tolerancia a las drogas antirretrovirales. El uso de interferón pegilado (PEG/IFN) más ribavirina (RBV), han demostrado su efectividad en coinfectados VHC/VIH, pero la presencia de efectos colaterales como mielosupresión, anemia hemolítica, antagonismo en la fosforilación de los análogos nucleósidos como la acumulación de metabolitos ha sido referida con AZT, D4T y ddi. Todo coinfectado VHC/VIH debería ser evaluado para un potencial tratamiento del VHC, especialmente en aquellos que no reúnan criterios de TAR, o que hallándose bajo TAR tienen buena supresión viral y estabilidad inmunológica. La mayor experiencia publicada proviene de pacientes con CD4 > 200 cél. / mm<sup>3</sup>. Cuando se inicia tratamiento con PEG-IFN/RBV debe evitarse el uso de AZT, D4T, y especialmente ddi, utilizando en su reemplazo asociaciones tales como TDF/3TC, ABC, TDF/FTC con LPV/r - ATV/r – FOS/r – SQV/r. EFV debe utilizar con precaución bajo tratamiento con PEG/IFN. Trabajos recientes correlacionan el uso de NVP con mayor tasa de fibrosis en coinfectados VHC/VIH por lo que sería una droga a evitar en esta población de pacientes. En VHB, el tratamiento se concentrará en la supresión más que en la erradicación viral, los beneficios en la mejoría clínica, el retardo en la progresión a cirrosis como a hepatocarcinoma pueden extrapolarse desde el tratamiento en los mono infectados. El uso de lamivudina como única droga para el VHB dentro de la TAR, es un inconveniente ya que la resistencia en monoterapia en coinfectados es cercana al 90% a los cuatro años. En el manejo de la coinfección VHB/VIH, se deberá considerar el estadio de VHB previo al inicio de la TAR, para evitar la monoterapia con lamivudina. En pacientes en tratamiento previo con lamivudina, la adición de tenofovir es adecuada. En pacientes sin tratamiento previo, el inicio con la asociación tenofovir más lamivudina o emtricitabina es adecuado para la cobertura de ambos virus. En aquellos pacientes que no necesitan TAR para VIH, el uso de drogas que no crucen resistencia como adefovir ó entecavir estarían indicados.<sup>49-50</sup>.

Alteraciones neurocognitivas en pacientes con VHC.

La disfunción neurocognitiva en pacientes con enfermedad hepática crónica está asociada con la cirrosis descompensada (es decir, la encefalopatía hepática). Sin embargo, con la epidemia por el VHC fueron cada vez más las quejas de las dificultades neurocognitivas, especialmente, problemas en la concentración y disminución de la velocidad de procesamiento de la información, por parte de las personas afectadas por VHC sin enfermedad hepática descompensada (Encefalopatía Hepática)<sup>51-52</sup>.

Al igual que en el caso de la infección por el VIH, el patrón de déficit neurocognitivo en personas infectadas por el VHC es sugestiva de disfunción frontal-subcortical, con afectación del complejo atención / concentración, procesamiento de la información y la velocidad psicomotora<sup>53-54-55</sup>. Los resultados de la espectroscopia por resonancia magnética también indican afectación frontal-subcortical en las personas con el VHC<sup>53-54-56</sup>.

La etiología de la disfunción neurocognitiva en pacientes infectados con el VHC no se conoce todavía. Una evidencia creciente sugiere que puede haber un efecto directo del virus en el cerebro a través de un "caballo de Troya" mecanismo similar al que se produce en la infección por VIH<sup>57</sup>. Esta teoría está apoyada por datos que muestran la afectación de las células del linaje monolitos por el VHC<sup>51-58</sup>. Los efectos indirectos del VHC sobre el funcionamiento del SNC también es posible a través de cambios en los sistemas neuroendocrino, función neurotransmisora, y / o citoquinas secundaria. Los crecientes niveles de fibrosis, mala salud física general, y condiciones médicas comórbidas (por ejemplo, el VIH o el virus de la hepatitis B) se ha demostrado que se asocia con un mayor deterioro neurocognitivo<sup>53-54-59</sup>.

## **Problema**

Se sabe que el VIH y el VHC producen alteraciones cognitivas en pacientes que padecen la afección de alguno de estos virus, pero se sabe poco acerca de las alteraciones neurocognitivas en pacientes coinfectados (VIH/VHC) y si este grupo de pacientes tiene mayor predisposición de padecer afecciones cognitivas.

### Preguntas de investigación

¿Pacientes coinfectados VIH/VHC están más predispuestos a padecer alteraciones cognitivas comparados con pacientes monoinfectados por el VIH?

## **Objetivos**

- El objetivo en ambos grupos es determinar la presencia de alteraciones cognitivas.
- Dentro del grupo de pacientes con alteraciones cognitivas establecer si el mayor porcentaje son pacientes coinfectados.
- Establecer la frecuencia para los distintos módulos del Montreal Test (orientación, recuerdo diferido, abstracción, lenguaje, atención, identificación y visuoespacial/ejecutiva.) en aquellos pacientes con un test < 26.
- Determinar si la influencia de las características Edad, Sexo, Nivel de instrucción, Hábitos, Recuento de CD4, Carga Viral, Tratamiento Antirretroviral afectan el resultado del test.

## **Material y métodos**

El estudio se realizó durante los meses 1 de Diciembre de 2010 al 31 de Agosto de 2011.

Las muestras del presente trabajo de investigación fueron tomadas en los siguientes lugares: CAICI (Centro de Asistencia e Investigación Clínica en Inmunocomprometidos) y en el Hospital Provincial Centenario, ambos de la ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina. Se llevaron a cabo un total de 56 test cognitivos, de los cuales 36 pacientes son portadores del VIH (pacientes monoinfectados) y 20 pacientes portadores del VIH/VHC (pacientes coinfectados), si bien el número total de pacientes no es demasiado grande, sobre todo, los de la población coinfectada, hay que destacar la dificultad en encontrar estos pacientes, los test se realizaron por consultorio externo mientras esperaban ser atendidos por su médico, el mismo se realizó de manera voluntaria, previo consentimiento informado. Un dato a tener en cuenta es que todas las personas que realizaron el Montreal Test asistieron de manera individual a la consulta, y se desempeñan de la misma manera en sus vidas cotidianas, es decir que la afección viral no tiene un impacto significativo en la vida diaria del paciente y en el desarrollo de su profesión.

El trabajo de investigación se llevó a cabo a través de la realización de un test cognitivo, dirigido a aquellas personas coinfectadas VIH/VHC y aquellas personas monoinfectadas con el VIH, ambos grupos mayores de 18 años. El test que se realizó fue el siguiente:

La Evaluación Cognitiva Montreal (Montreal cognitive assessment / MoCA) ha sido concebida para evaluar las disfunciones cognitivas leves. Este instrumento examina las siguientes habilidades: atención, concentración, funciones ejecutivas (incluyendo la capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo, recuerdo diferido y orientación. Vale aclarar que el MoCA test no evalúa habilidades motoras. El tiempo de administración requerido es de aproximadamente diez minutos. El puntaje máximo es de 30; un puntaje igual o superior a 26 se considera normal. Si el sujeto tiene 12 o menos años de estudio, se añade un punto. (Ver Anexo 1).

Los test cognitivos que se llevaron a cabo fueron de manera anónima y se solicitó el Consentimiento Informado al paciente (Ver Anexo 2).

### Criterios de Inclusión:

- Mujeres y hombres mayores de 18 años infectados con el VIH ó VIH/VHC.

### Criterios de Exclusión:

- Pacientes con encefalopatía hepática. Previa realización del MoCA Test se interrogó al paciente acerca de si tuvo algún episodio de confusión, cambios agudos del estado mental, si fue fluctuante, dificultad para concentrarse y si se distrae fácilmente (en cuestiones de interés), si tiene pensamiento desorganizado, relato incoherente, si observamos alteración del nivel de consciencia.

#### Instrumento de recolección

Los datos fueron recolectados a través de un cuestionario estructurado (Ver Anexo 3) que incluyó las siguientes variables: Edad, Sexo, Nivel de Instrucción, Tiempo de evolución del VIH, Forma de Contagio, Tratamiento Antirretroviral, Recuento de CD4, Carga Viral, Enfermedades Marcadoras, Hábitos, Factores de Riesgo Cardiovascular, Coinfecciones, Antecedentes Traumáticos, Alteraciones Psicológicas asociadas.

- Edad, mayores de 18 años.
- Sexo, masculinos y femeninos
- Nivel de Instrucción, se considera aquel que tenga finalizado (primaria, secundaria, terciario y/o universitario) y/o tenga incompleto.
- Tiempo de evolución de la enfermedad, se tomarán el número en años que han transcurrido del momento del diagnóstico de VIH (+) a la fecha.
- Forma de contagio, vía por la cual adquirió el VIH, sexual, parenteral, vertical, desconoce.
- Tratamiento Antirretroviral, aquel que esté realizando al momento de la entrevista.
- Recuento de CD4, se considera el último registro que tenga el paciente.
- Carga Viral, se considera el último registro que tenga el paciente.
- Enfermedades Marcadoras, se valoran las que hallan afectado al SNC.
- Hábitos a tener en cuenta: alcohol (valorado como grs/día y tiempo de consumo); drogas con prescripción médica y/o drogas ilícitas; si fuman o no (paquetes/día).
- Factores de Riesgo Cardiovascular, dislipemias, HTA, DBT, tabaquismo.
- Coinfecciones, si presentan o no VHB, VHC
- Antecedentes Traumáticos, aquellos que hayan provocado la pérdida de consciencia del paciente en algún momento de su vida.
- Alteraciones Psicológicas asociadas, se interrogó sobre si el paciente presenta o no, algún trastorno neuropsiquiátrico como por ejemplo depresión, trastorno bipolar, apatía o algún otro trastorno valorado por médico psiquiatra.
- Resultado del test cognitivo (Montreal). Puntaje obtenido en el test (de 0 a 30).

Este estudio, fue un estudio analítico observacional de corte transversal.

Variables a estudiar

- Cualitativas – nominales: Sexo, Factores de Riesgo Cardiovascular, Antecedentes de Traumatismo, Alteraciones Psicológicas, Enfermedades Marcadoras, Hábitos, Coinfecciones.
- Cualitativas – ordinales: Nivel de instrucción.
- Cuantitativas – discretas: Edad en años cumplidos. Resultado del test cognitivo.
- Cuantitativas – continuas: Recuento de CD4, Carga Viral.

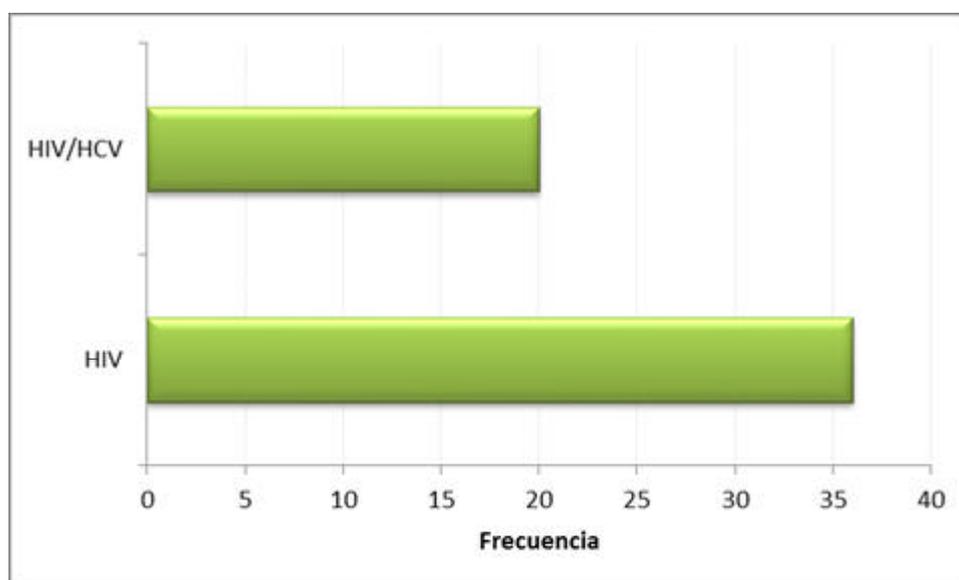
Procesamiento de los datos:

La representación de los datos se hará a través de tablas y de gráficos de tortas y de barras para las variables cualitativas (nominales, ordinales). Se presentan boxplot para variables cuantitativas discretas. Además, se utilizarán técnicas estadísticas descriptivas (porcentajes, media aritmética y desvío estándar) para la caracterización de la distribución de los datos, así como técnicas estadísticas inferenciales (prueba t-Student,, prueba de la probabilidad exacta de Irwin-Fisher para tablas 2x2) para evaluar asociaciones entre variables. Para el análisis estadístico descriptivo de los datos se utilizó el programa Excel 2007. El software utilizado fue el SPSS.18.

## Resultados

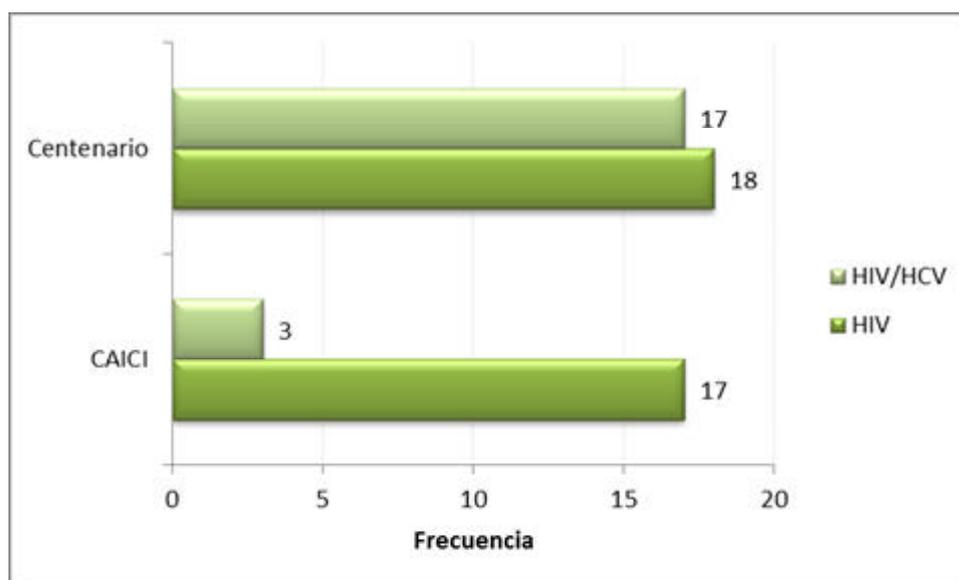
Con el objetivo de determinar las características generales de los pacientes que están infectados con el VIH y VIH/VHC se han tomado registros de 56 pacientes que fueron atendidos en el Hospital Provincial Centenario y en el CAICI (Centro de Asistencia e Investigación Clínica en Inmunocomprometidos) de la ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina; de los cuales 37 fueron hombres y 19 mujeres. El 64% de los pacientes que fueron estudiados estaban infectados por VIH mientras que el 32% restante lo estaba con VIH/VHC (Gráfico 1). De los mismos, el 64% había sido atendido en el Hospital Provincial Centenario y el 32% en el CAICI.

Gráfico 1: Distribución de pacientes infectados con VIH y VIH/VHC .



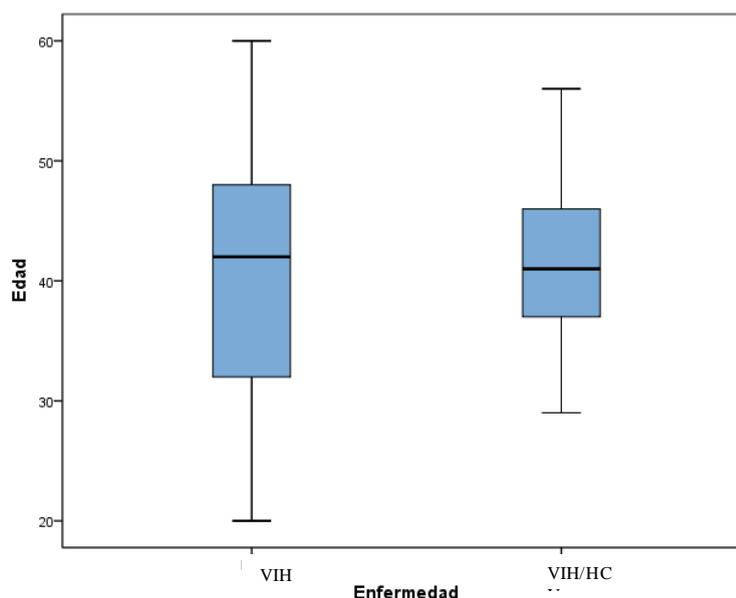
Se observa una tendencia de que los infectados con el VIH/VHC suelen concurrir en menor medida al centro privado ya que su número disminuye en relación con los infectados solamente por el VIH que concurren al mismo centro. Para los pacientes que concurren al Hospital Provincial Centenario no se observan diferencias (Gráfico 2).

**Gráfico 2:** Distribución de pacientes infectados con VIH y VIH/VHC según el centro de control donde asisten.



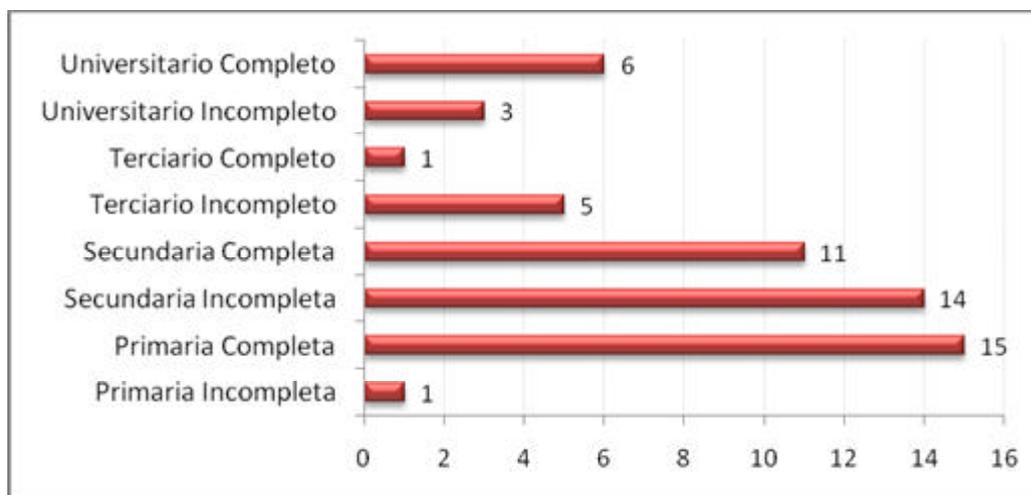
La media de edad de los pacientes en el estudio es de 41.1 años. La edad mínima registrada fue de 20 años y la máxima de 60 años. Como puede observarse en el gráfico 2, se presenta una mayor dispersión de las edades para pacientes infectados por el VIH. Para este grupo se presentó una media de 40.9 años, mientras que para el grupo restante la media fue de 42.5. No parece haber grandes diferencias para la media de ambos grupos.

**Gráfico 3:** Distribución de edades en pacientes infectados con VIH y HIV/HCV.



Con respecto al nivel de instrucción alcanzado, se puede observar que existe un grupo mayoritario de pacientes que sólo terminó la escuela primaria y otro que poseía secundaria incompleta. También existe un número considerable de pacientes que alcanzaron a terminar la educación secundaria (Gráfico 4).

**Gráfico 4:** Distribución de frecuencia de pacientes infectados según su máximo nivel de instrucción alcanzado.

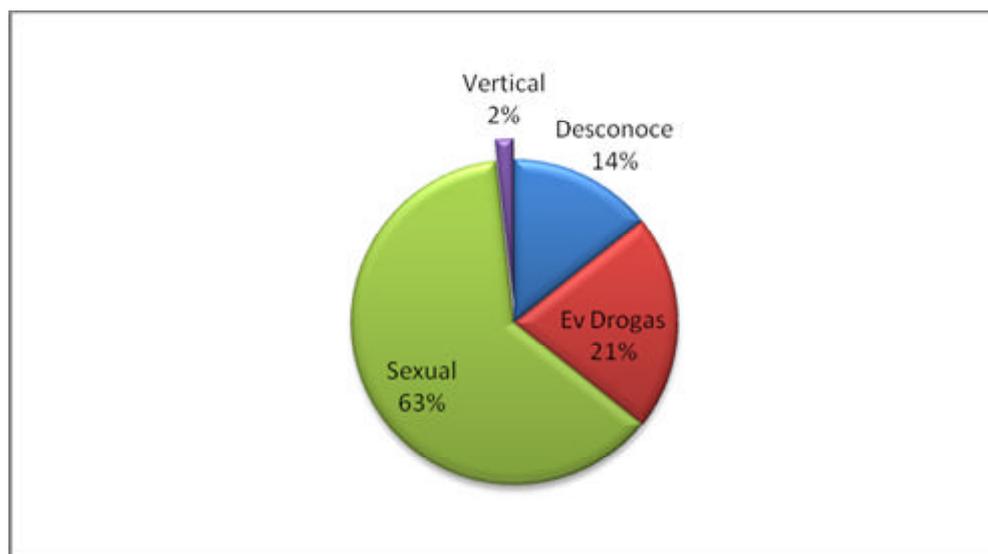


Con respecto a los pacientes con VIH el 58,3% finalizó la educación secundaria; mientras que en el grupo de los coinfectados solo el 25% tiene secundaria completa.

El tiempo medio de evolución de la enfermedad de los pacientes en estudio es de 11 años. De todas formas debe tenerse en cuenta que esta variable tiene una gran dispersión ya que se encuentran pacientes que poseen una evolución de un año hasta otros pacientes con una evolución de 27 años.

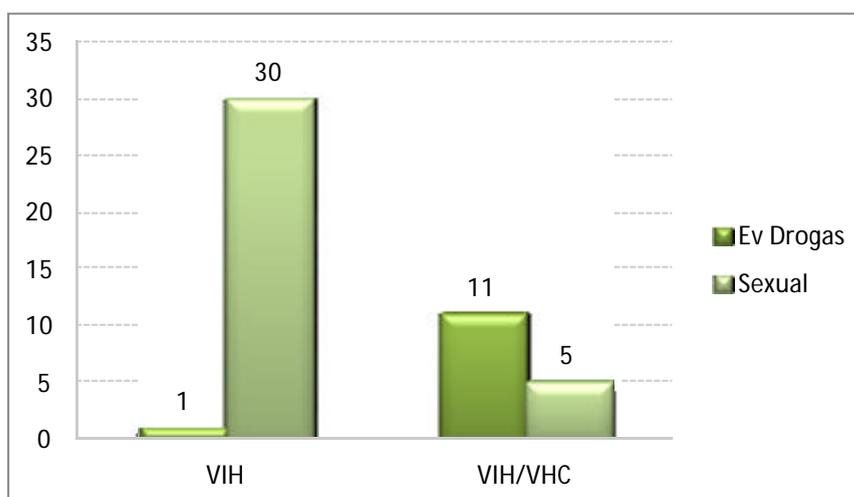
La forma de transmisión mas frecuente de ambos virus fue por vía sexual. En un menor porcentaje los pacientes fueron infectados a través del uso de drogas endovenosas (*Gráfico 5*).

**Grafico 5:** Distribución porcentual de pacientes según su forma de contagio.



En el gráfico 6 puede observarse una marcada diferencia entre la forma de contagio en los pacientes infectados por el VIH y los infectados por el VIH/VHC. La vía sexual parece ser la principal vía de contagio en los pacientes infectados por el VIH.

**Gráfico 6:** Distribución de frecuencia de infectados con VIH y VIH/VHC según su forma de contagio.



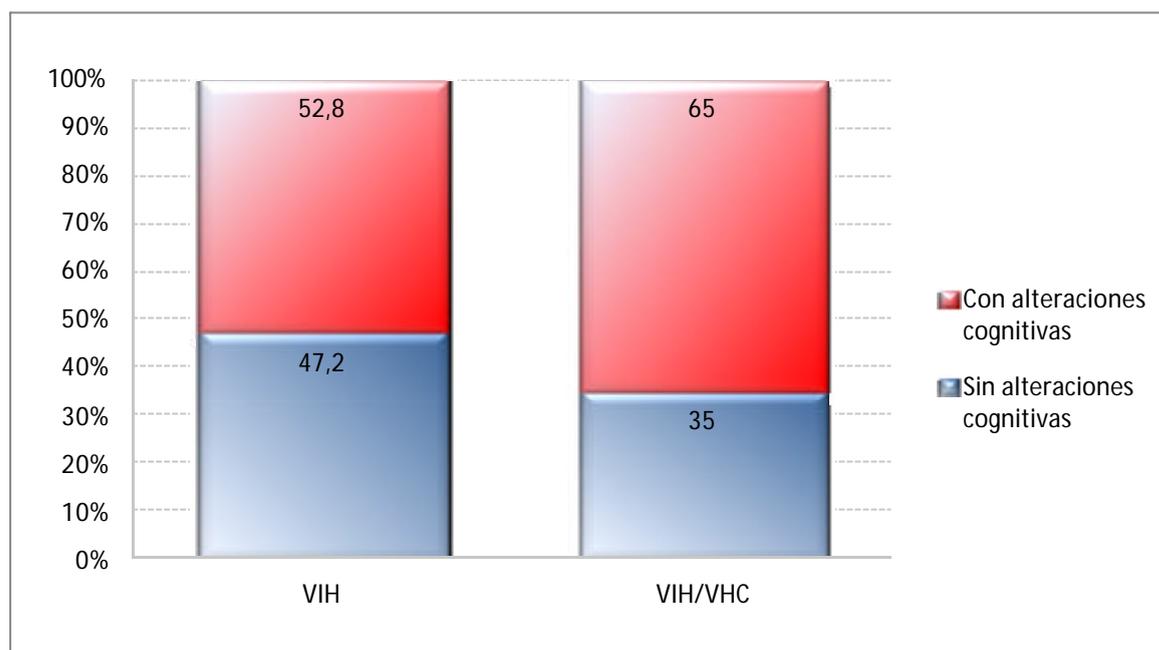
Mediante un test exacto de Irwin-Fisher se puede afirmar que existe asociación entre la infección con el VIH y VIH/VHC y su forma de contagio ( $p < 0,0001$ ). Los pacientes que presentan hepatitis C se contagian en mayor medida por el uso de drogas endovenosas.(Gráfico 6)

**Gráfico 7:** Distribución de los pacientes con VIH y VIH/VHC según el puntaje que obtuvieron en el Montreal Test



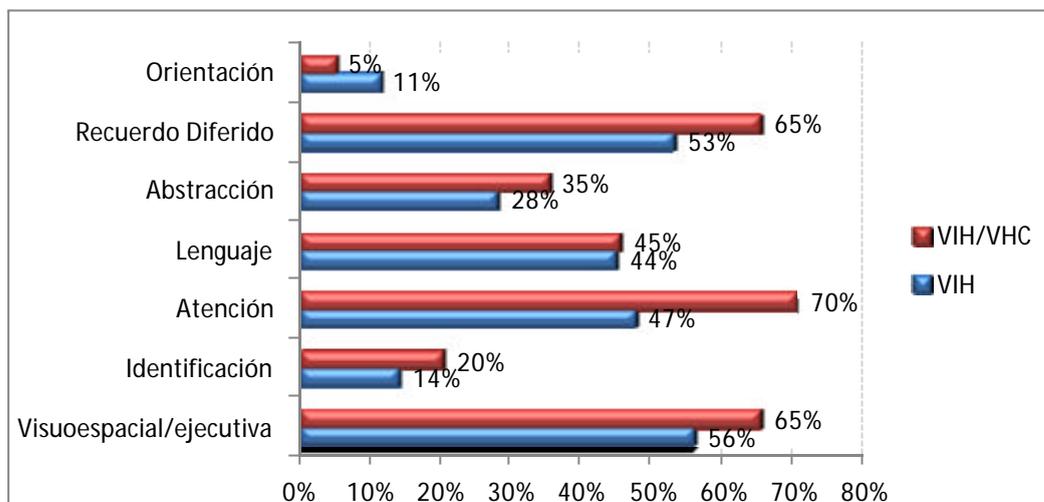
De los 56 pacientes con VIH y VIH/VHC que se incluyeron en el estudio, el 57% obtuvieron un puntaje por debajo de 26 en el Montreal Test, es decir, que se consideran individuos con alteraciones cognitivas leves. (*Gráfico 7*).

**Gráfico8:** Distribución de los pacientes con alteraciones cognitivas leves y aquellos sin alteraciones cognitivas. Pacientes con VIH y VIH/VHC.



De los 36 pacientes con VIH el 52.8% tienen alteraciones cognitivas leves. De los 20 pacientes coinfectados el 65% obtuvieron un puntaje menor a 26 en el Test de Montreal. Esto se probó a través de un Test exacto de Irwin Fisher (p-value= 0.41) y se concluye que estar coinfectado por el VHC no estaría asociado con el desarrollo de alteraciones cognitivas con un nivel de significación del 5%. (Gráfico 8)

**Gráfico 9:** Distribución de frecuencia para los distintos módulos del test en pacientes que no alcanzaron una puntuación mayor igual a 26.



El Montreal Test está dividido en varios módulos: orientación, recuerdo diferido, abstracción, lenguaje, atención, identificación y visuoespacial/ejecutiva.

**Tabla 1:** Resumen de fallas en los distintos módulos para pacientes infectados con VIH y VIH/VHC que no aprobaron el Montreal test.

Módulos	VIH (n=19)	VIH/VHC (=13)	Valor p.value
Visuoespacial/ejecutiva	11	8	0,565
Atención	9	9	0,195
Identificación	3	3	0,47
Lenguaje	8	6	0,553
Abstracción	5	5	0,364
Recuerdo Diferido	10	8	0,447
Orientación	2	1	0,644

En la *tabla 1* se presentan las frecuencias de fallas de cada uno de estos módulos para los pacientes con un Montreal Test < 26 con su correspondiente valor p.asociado obtenido mediante el test de exacto de Irwin-Fisher.

**Tabla 2:** Tiempo de evolución estimado del HIV (años) en pacientes con VIH/VHC según el resultado obtenido en el Test de Montreal.

	<b>Tpo. Estimado de Evolución del HIV (años)</b>			
	Media	Máximo	Mínimo	Mediana
<b>Test de Montreal&lt;26</b>	11	27	1	9
<b>Test de Montreal&gt;26</b>	11	27	1	12

En la (Tabla 2) podemos observar que los tanto los pacientes que obtuvieron un puntaje mayor o menor a 26 en el Montreal Test sus medias son 11 años en la evolución del HIV y los mínimos coinciden para ambos grupos en 1 año y los máximos en 27 años. La única diferencia que podemos notar es que el 50 % de los pacientes que tienen alteraciones cognitivas leves se encuentran por debajo de los 9 años de evolución del VIH mientras que los que no tienen alteraciones cognitivas leves el 50% está por debajo de los 12 años de evolución.

Mediante un test de medianas se obtuvo un valor de la estadística chi.cuadrado de 0.7 que es menor al valor 3.84 correspondiente al valor de tabla con un grado de libertad y un nivel de significación del 5%. Es decir, que existe evidencia muestral para verificar que no existe diferencia en la mediana de ambos grupos.

**Tabla 3:** Características de la población estudiada. Edad, Sexo, Nivel de instrucción, según el resultado del test.

Caracterización de la población	Montreal Test	
	< 26	> 26
<b>Edad</b>	42,65	37,29
<b>Sexo</b>		
<i>Masculino</i>	20	17
<i>Femenino</i>	11	8
<b>Nivel de Instrucción</b>		
<i>Secundaria Completa</i>	20	14
<i>Secundaria Incompleta</i>	12	10
Total de la población	56	

Se registraron 56 test, 31 están por debajo de la puntuación 26 y 25 test han logrado superar esta marca. La *tabla 2* muestra algunas características poblacionales de acuerdo al resultado obtenido. Con respecto a la edad, el promedio es de 42,65 años para pacientes con test menor a 26 y de 37,29 años para pacientes con test mayor a 26. El género masculino en frecuencia de 20 está por debajo de la puntuación 26 contra 17 que lo superan. En el género femenino en frecuencia de 11 están por debajo de la marca 26 mientras que 8 pacientes han logrado superarla. El nivel de instrucción secundaria completa para test menor a 26 es de 20 y 14 para test mayores a 26, por ultimo el nivel de instrucción secundaria incompleta con test menor a 26 se presento en 12 oportunidades comparado a 10 personas que superaron la marca de 26.

Otras variables estudiadas.

Variables	Montreal Test	
	< 26	> 26
Consumo drogas, alcohol, tabaco	14	15
Uso de Efavirenz	7	5
Riesgo Cardiovascular	15	14
CD4 > 200	20	10
CV > 50	7	1

## Discusión

Hilsabeck<sup>12</sup> en Estados Unidos realizó un trabajo con el fin de examinar el efecto de la coinfección en las funciones cognitivas, realizó un análisis secundario en una cohorte de 195 pacientes, mayores de 18 años, como parte de un estudio que evaluó adherencia a la TAR<sup>60</sup>. Del total, un 13% aproximadamente estaban infectados por el VHC. En nuestro estudio el grupo poblacional es mas reducido, un total de 56 pacientes de los cuales el 32% aproximadamente son portadores de VHC. En ambos estudios se comparó el desempeño de los pacientes coinfectados y el de los mono infectados por medio de Test Psicológicos. Los resultados del estudio Americano destacan que el 80% de los pacientes coinfectados presentan deterioro neurocognitivo contra un 69% de los pacientes mono infectados, en nuestro medio los porcentajes difieren pero el grupo coinfectado se lleva el mayor porcentaje 65% vs el 53%. Las funciones mas afectadas fueron la ejecución, atención, memoria, velocidad de procesamiento de la información, siendo en nuestro estudio la capacidad visuoespacial/ejecutiva, atención, recuerdo diferido las mas afectadas, ambos estudios muestran similares funciones afectadas. No se observa diferencia en las proporciones de frecuencia de esas variables descriptas.

Si bien las conclusiones que sacamos no son de un grupo de gran tamaño, son similares a las de otro estudio realizado en otro país, está claro que cuanto mayor sea la muestra mas confiables serán las conclusiones, pero cabe destacar la dificultad de encontrar estos pacientes y que además accedan de manera voluntaria a la realización del Test.

## **Conclusiones**

Este estudio no encontró asociación entre la coinfección (VIH/VHC) y el desarrollo de alteraciones cognitivas, tampoco se encontró diferencias entre los distintos módulos del Montreal Test (orientación, recuerdo diferido, abstracción, lenguaje, atención, identificación y visuoespacial/ejecutiva) para aquellos menor a 26.

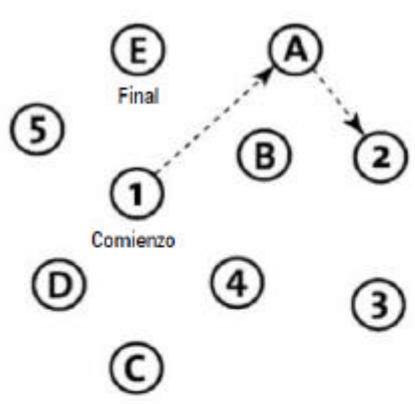
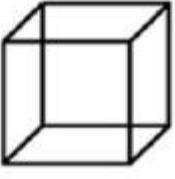
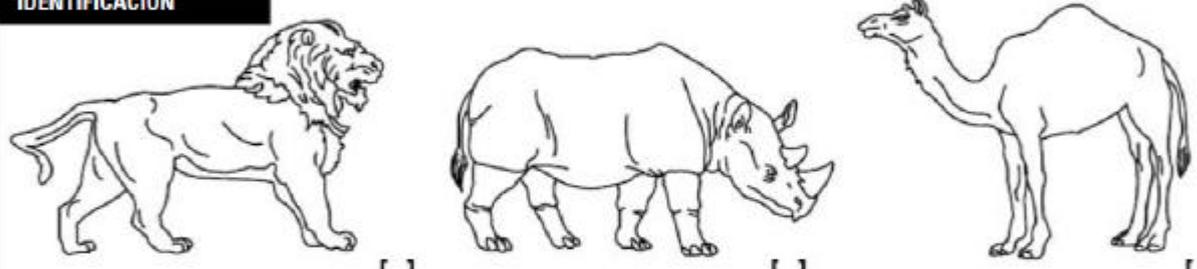
Además se indagaron numerosas variables que podrían influenciar en el resultado, entre otras el consumo de alcohol, drogas, tabaco, uso de Efavirenz, riesgo cardiovascular,  $CD4 > 200$ ,  $CV > 50$  que tampoco mostraron diferencias entre ambos grupos.

### Anexo 1.

## MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:  
Nivel de estudios:  
Sexo:

Fecha de nacimiento:  
FECHA:

<b>VISUOESPACIAL / EJECUTIVA</b>					Copiar el cubo			Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)	Puntos	
[ ]		[ ]		[ ]			[ ]			___/5
<b>IDENTIFICACIÓN</b>				[ ]			[ ]			___/3
<b>MEMORIA</b>	Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos			
		1er intento								
		2º intento								
<b>ATENCIÓN</b>	Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [ ] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. [ ] 7 4 2	[ ]			[ ]			___/2		
Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.		[ ]			[ ]			___/1		
		[ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB								
Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.		[ ]			[ ]			___/3		
<b>LENGUAJE</b>	Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [ ] Espero que él lo entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. [ ]	[ ]			[ ]			___/2		
Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [ ] _____ (N ≥ 11 palabras)		[ ]			[ ]			___/1		
<b>ABSTRACCIÓN</b>	Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [ ] tren-bicicleta [ ] reloj-regla	[ ]			[ ]			___/2		
<b>RECUERDO DIFERIDO</b>	Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente			___/5
		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]				
Optativo		Pista de categoría								
		Pista elección múltiple								
<b>ORIENTACIÓN</b>	[ ] Día del mes (fecha) [ ] Mes [ ] Año [ ] Día de la semana [ ] Lugar [ ] Localidad	[ ]			[ ]			___/6		
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30			<b>TOTAL</b>			___/30		
					Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios					

## **Anexo 2.**

### Consentimiento informado.

Rosario:        /        /

Por el presente se obtiene el consentimiento de participar en la realización del test neurocognitivo “Montreal Test” con motivos de investigación. La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario y a la entrevista serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas.

FIRMA:.....

## **Anexo 3.**

### Cuestionario.

Iniciales:

Fecha de Nacimiento:

Edad:

Sexo:

Nivel de Instrucción:

Tiempo estimado de evolución del VIH:

Forma de Contagio:

Tratamiento Antirretroviral:

Recuento de CD4:

Carga Viral:

Enfermedades Marcadoras:

Hábitos:

Factores de Riesgo Cardiovascular:

Coinfecciones:

Antecedentes Traumáticos:

Alteraciones Psicológicas asociadas:

## Bibliografía:

- 
- <sup>1</sup> Bagaglio S, Cinque P, Racca S, et al. Hepatitis C virus populations in the plasma, peripheral blood mononuclear cells and cerebrospinal fluid of HIV/ hepatitis C virus coinfect patients. *AIDS*. 2005; 19 Suppl 3:S151 – 65.
  - <sup>2</sup> Ances BM, Clifford DB. HIV-associated neurocognitive disorder and the impact of combination antiretroviral therapier. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008;8:455-61.
  - <sup>3</sup> Liner J., Meeker R.B., Robertson K. In: CNS toxicity of antiretroviral drugs. *Proceedings of the 17th Conference on retroviruses and Opportunistic Infections*; 2010 February 16-19; San Francisco USA, p. 219.
  - <sup>4</sup> Jayadev S, Garden Ga. Host and viral factors influencing the pathogenesis of HIV – associated nuerocognitive disorders. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2009; 4: 175 – 89.
  - <sup>5</sup> Marcelo E. Corti, Jorge A. Benetucci, Omar J. Palmieri. Enfermedad por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV/SIDA). En Omar J. Palmieri. *Enfermedades Infecciosas*. 1ra Edición, Buenos Aires: el Autor, 2005 p. 363.
  - <sup>6</sup> Kaul M. HIV – 1 associated dementia: Update on pathological mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22:315 – 20.
  - <sup>7</sup> J.M. Gatell Artigas, J.M. Miró Meda y T. Pumarola Suñé. Infecciones causadas por retrovirus humanos: Sida. En Farreras – Rozman. *Medicina Interna*. Vol II. Editorial Elsevier 15ed. 2004; 1942-1976 p. 2529.
  - <sup>8</sup> Woods SP, Moore DJ, Weber E, et al. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol*. 2009; 19:152-68.
  - <sup>9</sup> Murray J, Fishman SL, Ryan E, et al. Clinicopathologic correlates of hepatitis C virus C in brain: A pilot study. *J Neurovirol*. 2008; 14: 17 – 27.
  - <sup>10</sup> Clifford DB, Smurzynski M, Park LS, et al. Effects of active HCV replication on neurologic status in HIV RNA virally suppressed patients. *Neurology*. 2009; 73: 309 – 14.
  - <sup>11</sup> Gonzalez R, Jacobus J, Martin EM. Investigating neurocognitive features of hepatitis C virus infection in drug users: Potential challenges and lessons learned from the HIV literature. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 Suppl 1: S45 – 9.
  - <sup>12</sup> Hilsabeck RC, Castellon SA, Hinkin CH. Neuropsychological aspects of coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 Suppl 1: S38 – 44.
  - <sup>13</sup> Laskus T, Radkowski M, Bednarska A, et al. Detection and analysis of hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid. *J Virol*. 2002; 76: 10064 – 8.
  - <sup>14</sup> Forton DM, Thomas HC, Taylor – Robinson SD. Central nervous system involvement in hepatitis C virus infection. *Metab Brain Dis*. 2004; 19: 383 – 91.
  - <sup>15</sup> Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986; 19:517–524.

- <sup>16</sup>Navia BA, Cho ES, Petito CK, Price RW. The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol* 1986; 19:525 – 535.
- <sup>17</sup> Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69:1789–1799.
- <sup>18</sup> Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010; 24:1243–1250.
- <sup>19</sup> Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre and posthighly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *J Neurovirol* 2004; 10:350–357.
- <sup>20</sup> Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. The neuropsychological profile of symptomatic AIDS andADC patients in the pre-HAART era: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12:368–382.
- <sup>21</sup> Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev* 2009; 19:152–168.
- <sup>22</sup> Tate DF. Neuroimaging among HIV-infected patients: current knowledge and future directions. In: Paul RH, editor. *HIV and the brain*. New York: Humana Press; 2009. pp. 75–107.
- <sup>23</sup> Dal Pan GJ, McArthur JH, Aylward E, Selnes OA, Nance-Sproson TE, Kumar AJ, et al. Patterns of cerebral atrophy in HIV-1-infected individuals: results of a quantitative MRI analysis. *Neurology* 1992; 42:2125–2130.
- <sup>24</sup> Brew BJ. AIDS dementia complex. In: Portegies P, Berger JR editors. *HIV/AIDS and the nervous system*. Handbook of clinical neurology, no. 85. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2007. pp. 79–91.
- <sup>25</sup> Sacktor N, Skolasky RL, Ernst T, Mao X, Selnes O, Pomper MG, et al. A multicenter study of two magnetic resonance spectroscopy techniques in individuals with HIV dementia. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21:325–333.
- <sup>26</sup> Cinque P, Brew BJ, Gisslen M, Hagberg L, Price RW. Cerebrospinal fluid markers in central nervous system HIV infection and AIDS dementia complex. *Handb Clin Neurol* 2007; 85:261–300.
- <sup>27</sup> Ellis RJ, Childers ME, Zimmerman JD, Frost SD, Deutsch R, McCutchan JA. Human immunodeficiency virus-1 RNA levels in cerebrospinal fluid exhibit a set point in clinically stable patients not receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003; 187:1818–1821.
- <sup>28</sup> Enting RH, Foudraine NA, Lange JM, Jurriaans S, van der Poll T, Weverling GJ, Portegies P. Cerebrospinal fluid beta2-microglobulin, monocyte chemotactic protein-1, and soluble tumour necrosis factor alpha receptors before and after treatment with lamivudine plus zidovudine or stavudine. *J Neuroimmunol* 2000; 102:216–221.

- <sup>29</sup> Hagberg L, Cinque P, Gisslen M, Brew BJ, Spudich S, Bestetti A, et al. Cerebrospinal fluid neopterin: an informative biomarker of central nervous system immune activation in HIV-1 infection. *AIDS Res Ther* 2010; 7:15.
- <sup>30</sup> Cinque P, Vago L, Mengozzi M, Torri V, Ceresa D, Vicenzi E, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 correlate with HIV-1 encephalitis and local viral replication. *AIDS* 1998; 12:1327–1332
- <sup>31</sup> Kelder W, McArthur JC, Nance-Sproson T, McClernon D, Griffin DE. Beta-chemokines MCP-1 and RANTES are selectively increased in cerebrospinal fluid of patients with human immunodeficiency virus-associated dementia. *Ann Neurol* 1998; 44:831–835.
- <sup>32</sup> Staprans S, Marlowe N, Glidden D, Novakovic-Agopian T, Grant RM, Heyes M, et al. Time course of cerebrospinal fluid responses to antiretroviral therapy: evidence for variable compartmentalization of infection. *AIDS* 1999; 13:1051–1061.
- <sup>33</sup> Cysique LA, Brew BJ, Halman M, Catalan J, Sacktor N, Price RW, et al. Undetectable cerebrospinal fluid HIV RNA and beta-2 microglobulin do not indicate inactive AIDS dementia complex in highly active antiretroviral therapy-treated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:426–429.
- <sup>34</sup> Spudich S, Lollo N, Liegler T, Deeks SG, Price RW. Treatment benefit on cerebrospinal fluid HIV-1 levels in the setting of systemic virological suppression and failure. *J Infect Dis* 2006; 194:1686–1696.
- <sup>35</sup> Budka H. Neuropathology of human immunodeficiency virus infection. *Brain Pathol* 1991; 1:163–175.
- <sup>36</sup> Bell JE. An update on the neuropathology of HIV in the HAART era. *Histopathology* 2004; 45:549–559.
- <sup>37</sup> Wiley CA, Soontornniyomkij V, Radhakrishnan L, Masliah E, Mellors J, Hermann SA, et al. Distribution of brain HIV load in AIDS. *Brain Pathol* 1998; 8:277–284.
- <sup>38</sup> Davis LE, Hjelle BL, Miller VE, Palmer DL, Llewellyn AL, Merlin TL, et al. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1992; 42:1736–1739.
- <sup>39</sup> Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 125:257–264.
- <sup>40</sup> Price RW, Brew B, Sidtis J, Rosenblum M, Scheck AC, Cleary P. The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science* 1988; 239:586–592.
- <sup>41</sup> Kim WK, Alvarez X, Williams K. The role of monocytes and perivascular macrophages in HIV and SIV neuropathogenesis: information from nonhuman primate models. *Neurotox Res* 2005; 8:107–115.
- <sup>42</sup> Valcour V, Yee P, Williams AE, Shiramizu B, Watters M, Selnes O, et al. Lowest ever CD4 lymphocyte count (CD4 nadir) as a predictor of current cognitive and

neurological status in human immunodeficiency virus type 1 infection: The Hawaii Aging with HIV Cohort. *J Neurovirol* 2006; 12:387–391.

<sup>43</sup> Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes OA, et al. Age, apolipoprotein E4, and the risk of HIV dementia: the Hawaii Aging with HIV Cohort. *J Neuroimmunol* 2004; 157:197–202.

<sup>44</sup> Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. *Neurology* 2006; 66:1447–1450.

<sup>45</sup> Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, Woods SP, Lazzaretto D, Heaton RK, et al. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol* 2004; 56:416–423.

<sup>46</sup> Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, Letendre S, Evans S, Henry K, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS* 2009; 23:1359–1366.

<sup>47</sup> Cysique LA, Brew BJ. Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS: a review. *Neuropsychol Rev* 2009; 19:169–185.

<sup>48</sup> Rihs TA, Begley K, Smith DE, Sarangapany J, Callaghan A, Kelly M, et al. Efavirenz and chronic neuropsychiatric symptoms: a cross-sectional case control study. *HIV Med* 2006; 7:544–548.

<sup>49</sup> Cohen C et Boyle B. Antiretroviral Therapy : The « When to Start » Debates. *CID* 2004; 39:1705-8.

<sup>50</sup> García F, Lazzari E, Plana M et al. Long-term CD4+ T-Cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-Cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:702-713.

<sup>51</sup> Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;35:440–6.

<sup>52</sup> Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, Ziegler EA, Perry W. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9:847–54.

<sup>53</sup> Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;35:440–6.

<sup>54</sup> Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, Ziegler EA, Perry W. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9:847–54.

<sup>55</sup> Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*. 2002;35:433–9.

<sup>56</sup> Taylor MJ, Letendre SL, Schweinsburg BC, et al. Hepatitis C virus infection is associated with reduced white matter N-acetylaspartate in abstinent methamphetamine users. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10:110–3.

<sup>57</sup> Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Reduced quality of life in hepatitis C—is it all in the head? *J Hepatol.* 2002;36:435–8.

<sup>58</sup> Afonso AM, Jiang J, Penin F, et al. Non-random distribution of hepatitis C virus quasispecies in plasma and peripheral blood mononuclear cell subsets. *J Virol.* 1999;73:9213–21.

<sup>59</sup> Kramer L, Bauer E, Funk G, et al. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol.* 2002;37:349–54.

<sup>60</sup> Hinkin CH, Aronow HA, Hilsabeck RC, et al. Concomitantes psiquiátricos y cognitivos del VIH y coinfección con VHC, Programa y resúmenes del Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas (NIDA) simposio sobre temas relacionados con el tratamiento médico del VIH / coinfección con VHC en usuarios de drogas inyectables, (Washington, DC). Bethesda, MD: NIDA. 2004.p. 8.