

Neuropatogénesis del VIH: Impacto de la terapia antirretroviral, posibles nuevas estrategias terapéuticas y marcadores biológicos del deterioro cognitivo

Dorothy E. Ayala¹, Susana M. Loyola¹, Issadora A. Meriño¹, Paloma A. Olivares¹,
Pía F. Fernández¹, Thiare M. Ocaranza¹

¹ Estudiantes de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile.

ABSTRACT

The infection by the human immunodeficiency virus (HIV) and its neurological involvement is associated with cognitive impairment, HIV enters the central nervous system (CNS) in early stages of the infection, and it acts as an important reservoir of the virus in the human body. HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) is recognized as a major and disabling aspect of the disease, and it refers to three disorders ranging in severity. This review article provides an overview of potential biomarkers that could be more specific to diagnose the stage of HAND, especially in early stages of the disease, where treatment has a bigger impact, in addition to recent studies about treatments that could reverse the cognitive impairment associated with the infection.

Keywords: HIV-1, HAND, dementia, neurocognitive disorder, neuronal damage, neuropathogenesis, cART, intranasal insulin, biomarkers, neopterin.

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y su afectación neurológica está asociada con el deterioro cognitivo. El VIH entra al sistema nervioso central (SNC) en las etapas tempranas de la infección y es un reservorio importante del virus en el cuerpo humano. El trastorno neurocognitivo asociado al VIH (HAND en inglés) es reconocido como uno de los mayores y más debilitantes aspectos de la enfermedad, y se refiere a tres etapas que varían en severidad. Esta revisión bibliográfica provee una vista general de potenciales biomarcadores que podrían ser más específicos al diagnosticar la etapa de HAND, más relevante en etapas menos severas de la enfermedad, cuando el tratamiento tiene un mayor impacto, en adición a estudios recientes de estrategias terapéuticas que podrían revertir el deterioro cognitivo asociado a la infección.

Palabras Claves: VIH-1, HAND, demencia, trastorno neurocognitivo, daño neuronal, neuropatogénesis, cART, insulina intranasal, biomarcadores, neopterina.

Rev. Farmacol. Chile (2022) 15 (1) 19 - 25

1) Introducción

Recientemente, se ha evidenciado un alza de contagios por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), siendo considerada una pandemia silenciosa (1). Existen múltiples hitos históricos en torno a este virus, desde su identificación en 1983 hasta la actualidad, en donde forma parte de las metas a cumplir en 2030 de la ONU [Fig. 3].

En Chile, la información epidemiológica disponible no es clara en cuanto a cifras, sólo se ha evidenciado un aumento de VIH y otras ITS, con especial prevalencia en población joven (2). De acuerdo a datos entregados por el Ministerio de Salud (MINSAL), se estima que 67 mil personas son portadoras de VIH, y de éstas sólo un 70% han sido diagnosticadas (3). El VIH conlleva una serie de complicaciones. Entre las menos conocidas, están las asociadas al deterioro neurocognitivo, donde se estipula que en las etapas más avanzadas de la enfermedad se puede desarrollar una demencia asociada al

VIH en distintos grados. En el año 2001 se publica el estudio "CHARTER", un ensayo que evalúa cómo y en qué medida los tratamientos antirretrovirales y otros factores concomitantes afectan a las complicaciones asociadas al VIH dadas en el sistema nervioso central y periférico.

Actualmente, estas alteraciones se agrupan en un solo término definido por Antinori en 2007 (4) en una actualización nosológica: Trastorno neurocognitivo asociado al VIH (HAND en inglés), el que a su vez se agrupa en tres condiciones: Deterioro neurocognitivo asintomático (DNA o ANI); trastorno cognitivo leve asociado a VIH (TCLV o MND en inglés); y demencia asociada a VIH (DVIH o HAD). Existen test neurológicos para su diagnóstico y también biomarcadores en estudio que apuntan a diagnósticos más específicos, los que se detallan más adelante.

Corresponding Author: Dorothy Ayala y Thiare Ocaranza, dorothy.ayala@alumnos.ucn.cl, thiare.ocaranza@alumnos.ucn.cl Larrondo 1281, Coquimbo, Chile

2) Neuropatogénesis del VIH

El ingreso del VIH al sistema nervioso central (SNC) resulta de una trans migración temprana de células T CD4⁺ y monocitos infectados a través de la barrera hematoencefálica (BHE) [Fig 1]. Estas células infectan astrocitos, macrófagos perivasculares y microglía, caracterizados por tener una mayor vida media ⁽⁵⁾. Los astrocitos liberan proteínas virales como Tat (proteína transactivadora) y Nef⁽⁶⁾, que promueven la inflamación y daño neuronal. Además, la infección conlleva a una excitotoxicidad de glutamato a nivel extracelular que provoca alteraciones neuronales y poda sináptica dendrítica.

Figura 1

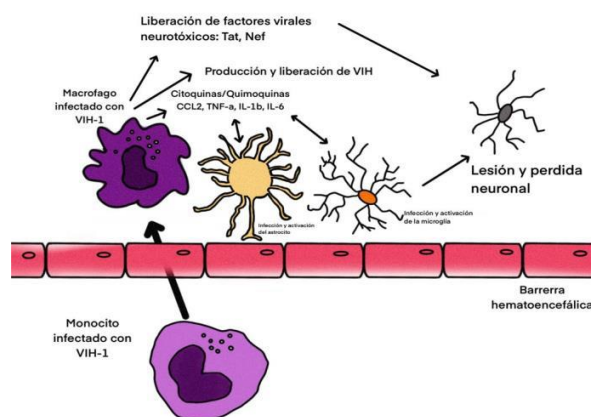


Fig 1. Ingreso del VIH al SNC. Fuente: Elaboración propia. Adaptado de HIV-associated neurocognitive disorder pathogenesis and prospects for treatment ⁽⁶⁾.

3) Impacto de cART como tratamiento en desórdenes neurocognitivos

Se entiende por cART “*Combination antiretroviral therapy*” al tratamiento de combinación de 3 o más drogas para tratar la infección por VIH. Tiene el propósito de detener la replicación del virus en el organismo y disminuir el daño al sistema inmune, para así ralentizar el desarrollo del SIDA.

En la era post descubrimiento y uso de cART, los desórdenes neurocognitivos asociados a VIH siguen prevalentes, incluso con una inmunosupresión moderada.

Antes de la introducción de cART en 1996, la demencia en pacientes con VIH era descrita como una consecuencia de la inmunosupresión reflejada en el nadir de los linfocitos CD4⁺. El número de pacientes con VIH que presentan demencia de moderada a severa se redujo dramáticamente con la introducción de cART, evidenciado en el estudio “*CHARTER*” que describe el descenso de la incidencia de un 7% en 1989 a un 1% en el año 2000⁽⁷⁾.

En adición, un estudio retrospectivo analizó los resultados referentes a los síndromes neurológicos asociados a SIDA en las poblaciones de estudio con y sin cART. Dentro de estos se demostró que en la era pre-cART, 21.8% de pacientes notificaron lesiones cerebrales (entre las estudiadas se encuentra la neurotoxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)) asociadas a VIH que potencialmente podrían desarrollar HAND; en contraste, se obtuvo una disminución dentro de la era cART, donde el 7.6% de los pacientes presentó estas lesiones. Esto indica las ventajas de la introducción de este tratamiento para el VIH⁽⁸⁾.

En un estudio realizado sobre una población peruana, se observó que antes de la terapia los pacientes tenían puntuaciones menores al promedio en la memoria a corto plazo, velocidad psicomotriz, atención y función ejecutiva, acompañado de altos niveles de carga viral. 4 meses después del inicio de cART los resultados de las pruebas de velocidad psicomotriz y memoria inmediata visual mejoraron significativamente, además de obtenerse niveles más bajos de carga viral que los iniciales⁽⁹⁾.

Asimismo, se demostró que el beneficio del tratamiento antirretroviral sobre el rendimiento cognitivo se puede observar a las pocas semanas de seguimiento debido a su efectividad contra la infección del VIH a nivel de linfocitos, macrófagos y microglía; lo que demostró disminución anual de un 45% de la demencia asociada a SIDA⁽⁹⁾.

El uso de cART en pacientes con desórdenes neurocognitivos asociados al VIH resulta en una mejoría clínica tanto neurofisiológica como neuroradiológica; y la prescripción de regímenes de cART con una buena penetración en el líquido cerebroespinal (LCR) apunta a ser la opción preferible para estos casos. Hay poca evidencia de que cART cause cierta toxicidad en el SNC⁽¹⁰⁾.

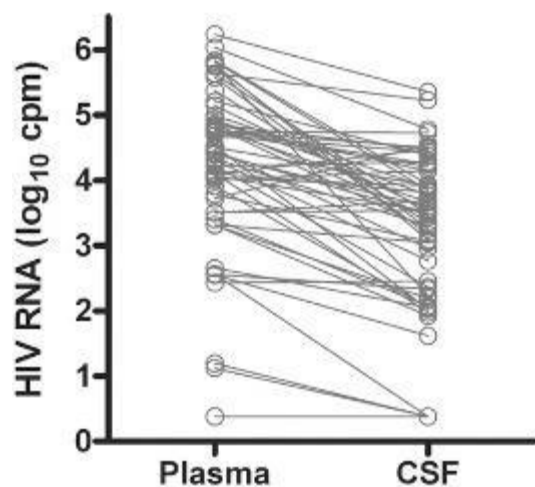
Efecto del tratamiento de los niveles de HIV-1 RNA en el CSF. Los datos fueron tomados del estudio por Spudich y son presentados para mostrar las

relaciones (indicadas por las líneas conectadas) entre los niveles de HIV-1 RNA del plasma y del CSF en sujetos individuales:

Se explica la relación entre los distintos niveles de HIV-RNA en concentraciones de plasma y líquido cerebroespinal (CSF) antes de iniciar la terapia con cART y durante el tratamiento. Los círculos de la izquierda representan el antes y los de la derecha el durante, representando el descenso o aumento de HIV-RNA por la línea que une ambos círculos(10).

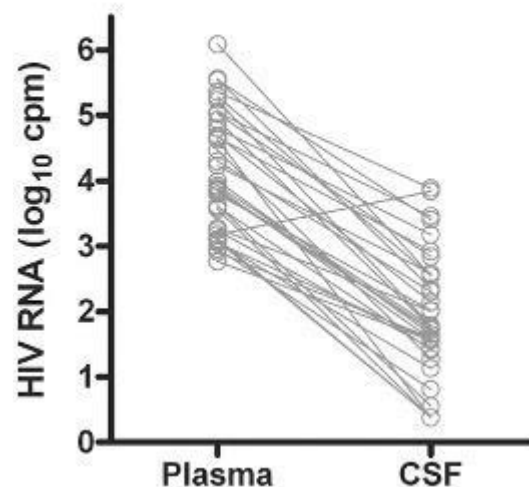
(A) En aquellos sin tratamiento actual, o sin continuidad, las relaciones entre estos conceptos son altamente variables, lo que se muestra en las distintas pendientes de las líneas conectadas.

A. Off Treatment



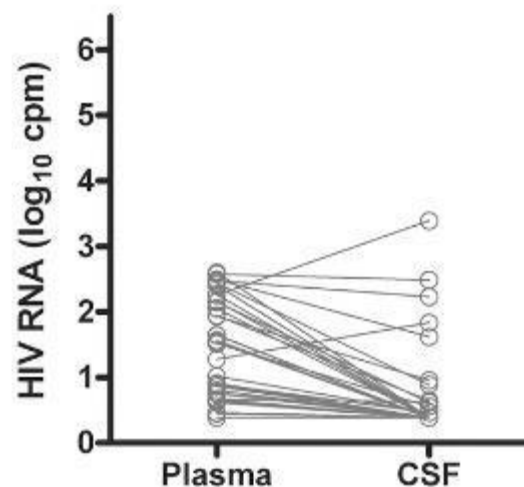
(B) En aquellos definidos por el estudio como fallo en el tratamiento (causa más probable por resistencia a fármacos), que están recibiendo la terapia, pero sus niveles de HIV-1 RNA en plasma son de >500 cpm, los niveles de HIV-1 RNA en el CSF fueron consistentemente menores, con una sola excepción.

B. 'Failed' Treatment



(C) La supresión exitosa de los niveles de HIV-1 RNA en plasma a <500 cpm fue acompañada por una supresión similar de los niveles de HIV-1 RNA en el CSF, con solo unas pocas excepciones.

C. 'Successful' Treatment



(Fuente: Oxford academic: "Antiretroviral therapy and Central Nervous System HIV type 1 infection")

En conjunto con este estudio se observó, en el estudio retrospectivo mencionado anteriormente, una disminución de los ingresos a la unidad de enfermedades infecciosas por patologías al SNC asociadas al VIH; y también del total de personas infectadas con VIH en la era cART(8) [Fig 2].

Figura 2

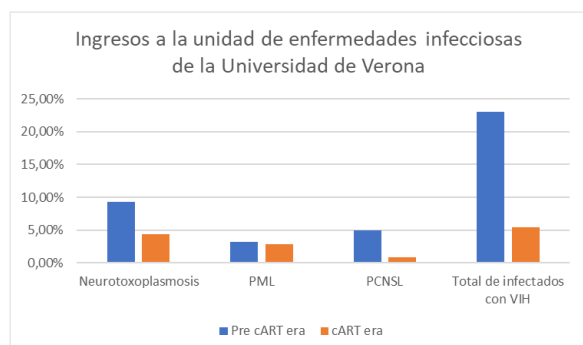


Fig 2. Disminución de ingresos de enfermedades oportunistas asociadas a VIH (neurotoxoplasmosis, PML y PCNSL) Fuente: Elaboración propia. Adaptado de "Neurological complications of HIV infection in pre.HAART and HAART era: a retrospective study"

4) Nuevas terapias

Estudios recientes realizados en animales de experimentación, infectados con Eco-VIH, evidenciaron que el tratamiento en etapas tempranas con insulina intranasal puede revertir los cambios neurológicos que genera el deterioro cognitivo asociado al VIH, como la disminución de árboles dendríticos del hipocampo(11). Esta terapia mejoró el desempeño en los test neurológicos aplicados en las ratas infectadas, en las áreas de aprendizaje visuoespacial, atención, memoria de trabajo y memoria explícita(11)(12).

Diversos ensayos se han realizado en búsqueda de una vacuna contra el VIH. En cuanto a vacunas preventivas, numerosas pruebas culminaron en no eficaces o que aumentan la posibilidad de infección por VIH(13). Por otra parte, las vacunas terapéuticas son la forma más ambiciosa de tratamiento, buscando eliminar la necesidad de cART y sus implicancias(13), sin éxito hasta el momento.

5) Test neurológicos

Al momento de buscar el tratamiento o evaluar el nivel de deterioro cognitivo del paciente afectado se debe aplicar una evaluación neurológica completa.

En primer lugar se debe descartar, por medio de neuroimágenes y estudio de LCR, la existencia de alguna infección, atrofia o deterioro subcortical que pudiesen contribuir o ser causantes de la sintomatología(1). Si esta evaluación neurológica arroja resultados negativos, se debe proseguir a realizar la evaluación neuropsicológica, la que evalúa el deterioro cognitivo comparándolo con

valores estandarizados, además de ser útil para monitorizar la efectividad del tratamiento(14).

Los tests utilizados corresponden a tests de resolución de problemas y visuoespaciales que se centran en los procesos atencionales y de velocidad de procesamiento de la información.

Los tests sugeridos por la OMS pertenecen a las baterías neurológicas más completas, como lo son las escalas WAIS y NEUROPSI(14).

Test	Mide	Subpruebas
WAIS	Inteligencia	• Dígito símbolo • Semejanzas • Comprensión
NEUROPSI	Funciones cognitivas superiores	• Fluidez fonológica • Dígitos en regresión

6) Biomarcadores para el deterioro cognitivo

Los síntomas y pruebas diagnósticas de HAND, en general, son descriptivos y no tienen especificidad para el diagnóstico, progresión y tratamiento de las alteraciones neurocognitivas, comparado a lo que podría revelar un biomarcador(16). Un biomarcador por definición es una característica cuantificable y objetiva de uno o más procesos biológicos(17). La relevancia de estos es que, a diferencia de los test neuropsicológicos, podrían diagnosticar con una mayor especificidad la etapa en que se encuentra el deterioro cognitivo (ANI, MND o HAD), especialmente en etapas más tempranas, donde el tratamiento es más efectivo y tiene un mayor impacto para evitar la progresión a formas más avanzadas de demencia asociada al VIH(18). En la actualidad, se clasifican en cuatro grupos: biomarcadores metabólicos o de estrés celular, biomarcadores de lesión neuronal, y biomarcadores de activación inmunológica y de imagenología [Tabla 2].

Tabla 2

Clasificación	Biomarcador	Características
Activación inmunológica	MCP-1 ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾	• Marcador de activación de macrófagos. • Se relaciona con la severidad de deterioro cognitivo. • Puede ser utilizado para monitorear la terapia antirretroviral (cART).
	Neopterina	• Marcador de activación de macrófagos y microglia • Sus altos niveles evidencian niveles más avanzados de HAND.
Lesión neuronal	Proteína del neurofilamento de cadena liviana (NFL) ⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾	• Marcador de lesión axonal • Sus altos niveles en el LCR indican una lesión axonal en pacientes con HAND • Se correlaciona con los niveles de neopterina
Imagenología	Resonancia magnética ⁽¹⁹⁾	• Disminución del volumen de los ganglios basales • Se correlaciona con los test neuropsicológicos

La *neopterina* es uno de los principales marcadores en estudio. Se trata de una molécula sintetizada en macrófagos y microglía, y su aumento en muestras de LCR sirve para reconocer la activación de dichas células⁽¹⁹⁾.

Aunque en un principio cART puede disminuir sus niveles en el LCR, a largo plazo estos aumentan, incluso sin importar la presencia de la terapia. Los niveles más elevados de este biomarcador se asocian con un avance en el deterioro cognitivo⁽¹⁶⁾. Una limitación de este marcador biológico es que no es específico para la infección por VIH y el deterioro cognitivo asociado a ella, ya que se pueden ver elevados sus niveles en otras situaciones patológicas.

La necesidad de contar con biomarcadores incrementa con el envejecimiento de la población con VIH y, con ello, aumenta la vulnerabilidad de desencadenar formas más avanzadas de demencia.

CONCLUSIÓN

Si bien se han obtenido avances en cuanto a la clínica, epidemiología y neuropatogenia de HAND, logrando disminuir la morbimortalidad de la infección por VIH-1; existen reservorios anatómicos y celulares del virus que dificultan el camino hacia una cura, así como también surgen preguntas clínicas sin respuesta.

No obstante, durante la era cART se ha observado una disminución de las formas más graves asociadas al SIDA y un aumento de las más leves, lo que concuerda con los hallazgos de disminución de trastornos neurológicos en contraste con la era pre cART.

Para avanzar en estos aspectos, consideramos primordial el avance de la investigación científica en el desarrollo de biomarcadores, así como en una terapia complementaria eficaz que se pueda agregar a los regímenes cART o eliminar estos mismos, para prevenir y/o mejorar los déficits neurocognitivos de HAND. En conjunto, esto permitiría cambiar la calidad de vida de gran parte de la población mundial, la que se ha visto deteriorada por la agresividad de esta patología y los potenciales efectos neurológicos que produce.

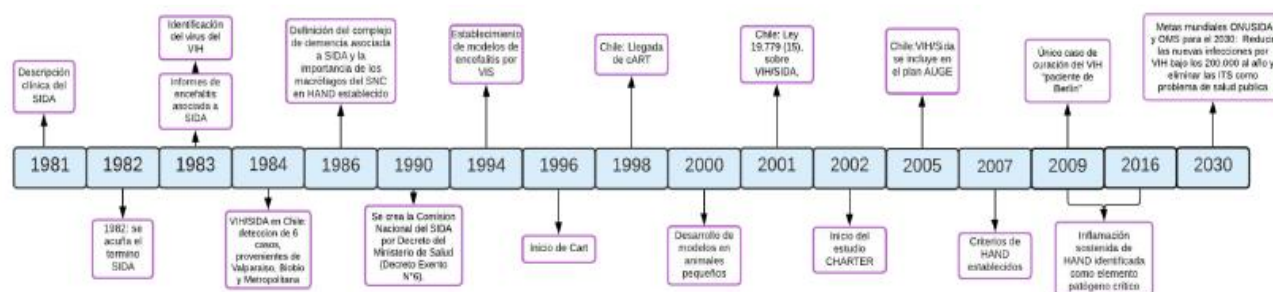


Figura 3. Línea de tiempo "Avances en la investigación VIH/SIDA, relación neurológica y cART.". VIS: virus de la inmunodeficiencia de simios, HAND: enfermedades neurocognitivas asociadas al VIH. Fuente: Elaboración propia.

Referencias

- 1.-Delgado R. Características virológicas del VIH. Elsevier 2011: 58-65. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-caracteristicas-virologicas-del-vih-S0213005X10004040>
- 2.-PLAN NACIONAL DE PREVENCIÓN Y CONTROL DEL VIH / SIDA E ITS. Diprece.minsal.cl. 2019. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/06/2019.06.12_PLAN-NACIONAL-VIH-SIDA-E-ITS.pdf
- 3.-VIH en Chile. Ministerio de Salud - Gobierno de Chile. 2019.
Disponible en: <https://www.minsal.cl/plan-vih-2019-informacion-general/>
- 4.- Antinori A, Becker J, Arendt G. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. American Academy of Neurology 2013. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4472366/>
- 5.-Wallet C, De Rovere M, Van Assche J, Daouad F, De Wit S, Gautier V, et al. Microglial cells: The main HIV-1 reservoir in the brain. Front Cell Infect Microbiol. 2019;9:362. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2019.00362/full>
- 6.- Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, Haughey N, Slusher B, Pletnikov M, et al. HIV-associated neurocognitive disorder — pathogenesis and prospects for treatment. Nat Rev Neurol. 2016;12(4):234–48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4937456/>
- 7.- Edwina J Wright. Neurological disease: the effects of HIV and antiretroviral therapy and the implications for early antiretroviral therapy initiation. 2009; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20048710/>
- 8.- Martinella Á, Lanzafame M, Bonometti M, Gajofatto U, Concia E, Vento S et al. Neurological complications of HIV infection in pre-HAART and HAART era: a retrospective study. J Neurol. 2015; doi: DOI: 10.1007/s00415-015-7713-8
- 9.- Guevara-Silva E. Deterioro cognitivo y tratamiento antirretroviral en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana en una población peruana. Elsevier [Internet]. 2014;. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-deterioro-cognitivo-tratamiento-antirretroviral-pacientes-S0213485313001291>
- 10.- Richard W. Price, Serena Spudich, Antiretroviral Therapy and Central Nervous System HIV Type 1 Infection, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 197, Issue Supplement_3, May 2008, Pages S294–S306, <https://doi.org/10.1086/53341>
11. Boe-Hyun Kim, J. Kelschenbach, A. Borjabad, E. Hadas, Hongxia He, M. J. Potash, M. T. Nedelcovych, R. Rais, N. J. Haughey, J. C. McArthur, B. S. Slusher y D. J. Volskya. Intranasal insulin therapy reverses hippocampal dendritic injury and cognitive impairment in a model of HIV-associated neurocognitive disorders in EcoHIV-infected mice. Lippincott Williams & Wilkins Open
12. Rubin L. Intranasal Insulin for the Treatment of HAND [Internet]. Clinical Trials, National Institutes of Health. 2021. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03081117>
- 13.- Estévez JG, Almuzara AC. NUEVAS TERAPIAS EN EL TRATAMIENTO DEL VIH [Internet]. [Valladolid]: Universidad de Valladolid; 2017. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/25061/TF-G-M-M1036.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 14.- Erik Guevara-Silva; Nilton Custodio; David Lira; Eder Herrera-Pérez; Sheila Castro-Suárez; Liza Nuñez del Prado; Rosa Montesinos. Trastorno neurocognitivo asociado al virus de inmunodeficiencia humana. Scielo Perú [Internet]. 2014;. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832014000200010
- 15.- Ingrid Buller P. Evaluación neuropsicológica efectiva de la función ejecutiva. Propuesta de compilación de pruebas neuropsicológicas para la evaluación del funcionamiento ejecutivo. Popsic [Internet]. 2010;. Disponible en: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-41232010000100005
- 16.- Rahimian P, J. He J. HIV/neuroAIDS biomarkers. Progress in Neurobiology [Internet]. 2016;157:2-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5705228/>
- 17.- Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? Current Opinion in HIV AIDS. 2010;5(6):463–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3078627/>
- 18.- Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, Haughey N, Slusher B, Pletnikov M, et al. HIV-associated neurocognitive disorder — pathogenesis and prospects for treatment. Nat Rev Neurol. 2016;12(4):234–48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4937456/>
- 19.- R. W. Price, L. G. Epstein, J. T. Becker, P. Cinque, M. Gisslen, L. Pulliam, J. C. McArthur. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. 30 de Octubre, 2007; 69 (18). Disponible en: <https://n.neurology.org/content/69/18/1781>
- 20.- Bandera A, Taramasso L, Bozzi G, Muscatello A, Robinson JA, Burdo TH, et al. HIV-associated

neurocognitive impairment in the modern ART era: Are we close to discovering reliable biomarkers in the setting of virological suppression? *Front. Aging Neurosci.* 2019;11:187. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00187>

- 21.- Peterson J, Gisslen M, Zetterberg H, Fuchs D, Shacklett BL, Hagberg L, et al. Cerebrospinal fluid (CSF) neuronal biomarkers across the spectrum of HIV infection: hierarchy of injury and detection. *PLOS ONE.* 2014;9(12):e116081. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277428/>