

COMPLICACIONES NEUROCOGNITIVAS DEL PACIENTE CON VIH

Ana Carolina Londoño, M.D. anacarolina.londono@gmail.com

Residente de tercer año en Psiquiatría, Universidad del Valle. Candidata a maestría en ciencias básicas con énfasis en inmunología.

Epidemiología

Se estima que en las últimas dos décadas más de 65 millones de personas han sido infectadas con el virus del VIH, y en estos el Sistema Nervioso Central (SNC) se encuentra comúnmente afectado, hallándose síntomas neurológicos asociados al VIH-1 entre el 40-70% y alteraciones cerebrales en el 63 al 75 % de las necropsias realizadas en pacientes con VIH.

La introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) ha permitido una mejoría significativa en la condición clínica de los pacientes, disminución en las tasas de muerte y una disminución importante en la incidencia de la mayoría de enfermedades asociadas al VIH/SIDA incluyendo las infecciones oportunistas en el SNC. Sin embargo, paradójicamente el aumento en la sobrevivencia se ha asociado a un incremento en las manifestaciones de alteraciones neurocognitivas entre la población que vive durante largos períodos de tiempo.

Lo anterior, revela que la terapia HAART no proporciona protección completa que evite el desarrollo de la demencia asociada al VIH (DAV), posiblemente como

resultado de la escasa penetración de la terapia antirretroviral (TARV) en el SNC. En la actualidad la DAV es la forma más común de demencia en personas menores de 40 años y es un importante factor de riesgo independiente para muerte por el SIDA en el mundo.

Mecanismos de neurodegeneración y alteraciones neurocognitivas

Los mecanismos que conducen a la demencia y deterioro cognitivo en pacientes con VIH/SIDA no están completamente entendidos. El VIH no infecta directamente las neuronas. La lesión en el SNC se produce a través de dos mecanismos: 1- efecto directo, a través de la citotoxicidad de la envoltura de las proteínas virales, probablemente la gp120, 2- efecto indirecto, a través de los productos liberados por los macrófagos infectados, quienes producen cientos de enzimas y citoquinas con gran potencial para causar daño celular y daño del eje sináptico-dendrítico de las neuronas (Tabla 1). Dicho modelo explica el porqué los niveles de VIH en el SNC puede reflejar la magnitud de la patología estructural y funcional en el cerebro.

La alteración inmunológica en la infección por VIH descrita anteriormente, se refleja en hallazgos neuropatológicos, que se caracteriza por células gigantes multinucleadas, nódulos microgliales, inflamación perivascular, astrocitosis, palidez de la mielina, y pérdida neuronal. Las estructuras subcorticales como los ganglios basales, especialmente el núcleo caudado, y el hipocampo parecen ser más vulnerables. El proceso neurodegenerativo en pacientes con demencia por VIH se caracteriza por los daños sinápticos y dendríticos en las neuronas

piramidales, pérdida de interneuronas inmunoreactivas al calbindin y pérdida de mielina. Las poblaciones neuronales más gravemente afectadas en este proceso incluyen las grandes neuronas piramidales en la neocorteza, neuronas de tamaño mediano en el globo pálido, y en las interneuronas del hipocampo. Aunque la interrupción de las conexiones cortico-corticales podría dar lugar al déficit de aprendizaje y atención, la patología del hipocampo está vinculada a la pérdida de la memoria y los daños cortico estriatales generan alteraciones motoras.

Estudios recientes han demostrado que además de los daños sobre circuitos neuronales maduros, las proteínas del VIH podrían contribuir al proceso neurodegenerativo por interferir con la neurogénesis en el hipocampo. La neurogénesis en el giro dentado es un proceso activo en el CNS maduro y desempeña un papel en la plasticidad sináptica, la memoria y el aprendizaje. Con lo anterior se puede deducir que el proceso neurodegenerativo que conduce a las alteraciones cognitivas en pacientes con VIH incluye varios procesos entre los que se encuentran de forma destacada: el daño al aparato sináptico-dendrítico maduro del de las neuronas en desarrollo y el deterioro de la capacidad de las células progenitoras neuronales en el giro dentado del hipocampo a generar nuevas neuronas.

Trastornos Neurológicos asociados al VIH

El virus del VIH-1 entra en el SNC en la fase temprana de la infección persistiendo en el sistema durante décadas. Se ha observado que la disminución de células

CD4 y el aumento de la carga viral están asociados a la manifestación de múltiples síntomas motores, disfunción cognitiva y cambios de comportamiento, el porcentaje de las habilidades neurocognitivas más comprometidas en los Trastornos Neurocognitivos Asociados a VIH (TNAV) se exponen en la tabla 2. Muchos factores pueden contribuir a la neuropatología del SIDA, en particular las infecciones oportunistas cerebrales. Entre los trastornos neurológicos más frecuentes que se pueden encontrar en una primo infección están: el TNAV, el delirium, la meningitis aséptica y la mielopatía vacuolar. Los trastornos psiquiátricos (psicótico o del ánimo) generalmente se deben a una condición médica subyacente.

En ausencia de infecciones oportunistas, la mayoría de alteraciones neurocognitivas asociadas a la infección por VIH-1 corresponden al TNAV, existen diferentes grados de compromiso neurocognitivo, por lo que la TNAV se subdivide en: la Demencia asociada a VIH (DAV), el trastorno cognitivo moderado y el deterioro cognitivo asintomático (Tabla 3). En la DAV los principales síntomas incluyen deterioro de la memoria de corto plazo disminución de la capacidad de concentración mental, debilidad en las piernas, lentitud de movimiento de la mano y la marcha, así como cambios en la personalidad: apatía, inercia, irritabilidad, aislamiento social y depresión.

Los estudios demuestran que con la utilización de la terapia antirretroviral y la disminución de la carga viral, las alteraciones neurocognitivas pueden mejorar. Así mismo, se ha expuesto que el desarrollo de la DAV tiene un altísimo impacto socioeconómico, al estar asociado con al aumento riesgo de muerte, el deterioro

de la calidad de vida, la alteración en la capacidad de conducir y realizar un trabajo, las mayores tasas de desempleo y disminución de la capacidad para realizar las actividades diarias, que en conjunto pueden disminuir la adherencia al tratamiento. Debido a lo anterior y al aumento en la prevalencia de alteraciones neurocognitivas en los pacientes con VIH crónico, se debe promover la detección temprana de las manifestaciones de TNAV en estos pacientes.

Aproximación clínica

Además de una entrevista clínica exhaustiva, se deben realizar alguna de las distintas pruebas de tamizaje para detección del TNAV entre las cuales se encuentran: la escala de demencia por VIH, escala internacional de demencia por VIH, tamizajes neurocognitivos como el test “Trail Making” (A y B) y “Digit Symbol Test” que evalúan conjuntamente aspectos de velocidad y procesamiento de información. Ante los resultados dudosos se solicita pruebas neuropsicológicas completas.

Se debe efectuar una buena historia clínica para establecer la etiología de las alteraciones neurocognitivas, entre los diagnósticos diferenciales se encuentran las infecciones oportunistas, los tumores en SNC, la depresión, el efecto de las sustancias psicoactivas, los efectos adversos y las interacciones medicamentosas y las encefalopatías metabólicas.

Establecer el diagnóstico temprano de TNAV no es fácil, actualmente se estudian mecanismos que ayuden a esclarecer el diagnóstico y sospechar tempranamente la aparición de la enfermedad, incluyendo asociaciones entre las manifestaciones

clínicas del DAV con marcadores de lesión neuronal. Se observa que la concentración del virus de VIH en la sangre, el recuento de CD4 y el nivel de plaquetas están siendo utilizados como biomarcadores sanguíneos para DAV.

Manejo

Basados en la hipótesis de que la lesión sináptico dendrítica es proporcional a la cantidad de virus que se replique en SNC, se está promoviendo en la DAV un manejo con TARV con mayor penetración al SNC, con lo que se espera obtener reversibilidad en el deterioro neurocognitivo y mayor oportunidad de remodelación de la arquitectura sináptica.

Aunque los antagonistas de los receptores NMDA (memantina) puede representar potenciales agentes terapéuticos, una vez que ha demostrado bloquear la neurotoxicidad de las proteínas virales gp120 y Tat in vitro, no existen ensayos clínicos concluyentes que avalen su uso en humanos. El mecanismo patogénico de las proteínas virales en la alteración de la homeostasis del Ca⁺ neuronal, ha hecho dirigir la mirada en el estudio de medicamentos como: bloqueadores de los canales de calcio, receptores antagonistas de no NMDA, quelantes de calcio intracelular y agentes que bloquean la permeabilidad de la membrana mitocondrial.

La investigación futura en el tratamiento de la DAV está encaminada a desarrollar potenciales intervenciones terapéuticas en los mecanismos de inhibición de las vías apoptóticas, inhibición de factores neurotóxicos de macrófagos y microglías y desarrollo de mejores sistemas para entregar estos medicamentos al CNS.

Bibliografia

- Antinori A; Arendt G; Becker J.T., et al. Updated research nosology for HIV associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007. 69: 1789- 99
- Budka H. Neuropathology of human immunodeficiency virus infection. *Brain Pathol* 1991. 1:163-75
- Cherner M; Masliah E; Ellis R.J; et al. Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of HIV encephalitis. *Neurology* 2002.59: 1563 – 67.
- Ghafouri M; Amini S; Khalili K; et al. HIV-1 associated dementia: symptoms and causes, Review. *Retrovirology* 2006, 3:28
- Jones G and Power C. Regulation of neural cell survival by HIV-1 infection, Review. *Neurobiology of Disease* 2006, 21:1-17
- McArthur JC. HIV dementia: an evolving disease. *Journal of Neuroimmunology* 2004, 157: 3– 10
- McArthur JC; Haughey N; Gartner S; et al. Human immunodeficiency virus–associated dementia: An evolving disease. *Journal of NeuroVirology* 2003, 9: 205–221
- UNAIDS, World Health Organization. *Global Summary of the Aids Epidemic*. 2004.

- Wong M.H; Robertson K.; Nakasujja N; et al. Frequency of and risk factors for HIV dementia in an HIV clinic in sub-Saharan Africa. *Neurology* 2007. 68:350–355

Tabla 1. Factores Neurotóxicos implicados en neurodegeneración

1. Producidos por monocitos (macrófagos y microglia)	
Quimiocinas	
Citoquinas	Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) Interferón-alfa (IFN α) Interferón-beta (IFN β) Interleuquina 1 (IL-1) Interleuquina 6 (IL-6)
Neurotoxinas eicosanoides	Factor activador de plaquetas (PAF) Metabolitos del ácido araquidónico
Radicales libres	Oxido nítrico Anión superóxido
2. Proteínas secretadas por el VIH	
gp120	Puede unirse al co-receptor CXCR4, y quizás al CCR5, sobre las neuronas en ausencia de CD4 para inducir señalización neuronal y apoptosis Estimula el intercambio de Na ⁺ /H ⁺ en Astrocitos: Aumento de pH intracelular y de los K ⁺ extracelular Inhibición de la recaptación de glutamato Aumento de la liberación de glutamato Despolarización de las membranas neuronales

Tat	<p>Aumenta la unión de monocitos</p> <p>Induce la expresión de marcadores inflamatorios</p> <p>Alteración de la homeostasis del Ca²⁺</p> <p>Aumento en la expresión de Par-4 (gen apoptótico)</p> <p>Liberación y activación de la metaloproteinasa de matriz (MMP) -2 y -7</p>
gp120 y Tat	<p>Estimulan factores neurotóxicos de los macrófagos:</p> <p>Liberación de glutamato de los astrocitos e inhibe su recaptación</p> <p>Hiperactivación de los receptores NMDA</p> <p>Afluencia de Ca²⁺ y apoptosis</p>

Tabla 2. Porcentaje de las habilidades neurocognitivas más comprometidas en TNAV

Habilidad	Porcentaje (%)
Aprendizaje	70
Memoria ejecutora	60
Memoria de trabajo	50
Motora	40
Verbal	30

Tabla 3. Trastornos Neurocognitivos Asociados a VIH

No causa pre existente	Ausencia de delirio	Deterioro adquirido en ≥ 2 habilidades	Interfiere /funcionamiento diario
-------------------------------	----------------------------	---	--

	cognitivas			
Deterioro cognitivo asintomático (ANI)	x	x	x	No
Trastorno neurocognitivo moderado (MND)	x	x	x	Moderado
Demencia asociada a VIH (DAV)	x	x	Marcado	Marcado
