

P S I Q U I A T R I A

DEMENCIA Y VIH-1
(2004)

Victor Ml. Morales Matus *

S U M M A R Y

A bibliographic research was conducted dealing with the different primary works and secondary discussion items, as well also with particular hall-marcks encountered at Medline base data. Some phisiology and neurology books were also consulted, in order to offer a didactic paper intended for different professionals. All the topics included refers to the current status on clinical and biological problems of dementia viral pathogenesis. From the beginning , we focus on the blood cells, Le., monocytes wich overcome the hematoencefalic barrier and take contact with glial cells at the subcortical areas. We also explore the dynamics of cellular interactions leading to the

improvement of cognitive capacity and memory, as can be shown at psicological tests. This paper is intended to be the first of a series.

I N T R O D U C C I O N

La demencia se define como una pérdida cualitativa y cuantitativa del poder cognitivo (aprendizaje, memorias, etc.) del individuo. El cerebro es el centro donde se registran las sensaciones, y se correlacionan, en espacio y tiempo. De él deriva la vida anímica del individuo: intelecto, emociones, conducta, memoria, etc. Por otro lado, este órgano dirige las capacidades de interrelación con el entorno físico, psíquico, social, etc hasta ex-

tremos que deslumbran, hasta fronteras indescriptibles.

La corteza cerebral correlaciona la vida conciente. Administra, por así decirlo, las actividades de aprendizaje y memoria, y desde luego la trama del pensamiento. Debemos recordar que el encéfalo está dividido en cuatro porciones mayores, a saber: cerebro, cerebelo, diencéfalo y tronco encefálico. El área subcortical del cerebro, que son las otras tres porciones ya mencionadas, controla las actividades subconcientes en general : temperatura, tono muscular, postura, ritmos hormonales, equilibrio, etc. Por último, en la médula espinal se producen reacciones localizadas como reflejo a estímulos sensitivos.

* M.Q.C., MS.C M.BA. Subdirector Laboratorios Clínicos, Hospital México, C.C.S.S.

En general, se ha estado documentando la demencia en asociación con patología geriátrica o desórdenes psiquiátricos, y desde tiempos inmemorial es se han tratado de explicar conductas aberrantes como asociaciones del individuo con fuerzas deletéreas provenientes del "mundo espiritual" o del ambiente. La historia registra siempre la distinción entre espíritu y mente o entre alma y mente. Parece factible que la evolución de los primates permite asociar algún grado de mentalidad a los simios, por dar un ejemplo. Para este efecto, Descartes declaró en el siglo XVII que los animales no tienen mente, por no usar el lenguaje y por no "aprender". Este apotegma se vio enturbiado por los experimentos de los psicólogos empiristas de los 60's, que demostraron "algún grado de desarrollo mental" en varios animales. Por tanto, debemos usar como premisa que el problema de la demencia está primordialmente basado, o probablemente dado, por diversos tipos de insultado sobre la fisiología neuronal, hasta que no se prueben casos particulares con nuevas tecnologías de análisis (1).

MATERIAL YMETODOS

Por tratarse de una revisión de la literatura, se efectuaron distintas búsquedas en fuentes primarias y secundarias. Primeramente se realizó un cotejo de 12 trabajos primarios de diverso enfoque sobre el mismo tema, con el fin de bus-

car un marco unificado del tema o problema en cuestión. Posteriormente se consultaron textos de Neurología y Neurofisiología, con el propósito de aclarar algunos tópicos básicos. Por otro lado, cerca de 24 resúmenes de Medline también fueron revisados, con el fin de documentar los ítemes que se iban suscitando, y redocumentar las ideas en forma específica. Solo a partir de entonces se llevaron a cabo las fichas temáticas, para en última instancia conformar el resumen de galera, e ir editándolo poco a poco hasta lograr el texto final.

DISCUSION

Hay diferentes parámetros que resultan involucrados en la patología demencial. Los principales son: pérdida de memoria, apraxia, desorientación, pérdida de información y relaciones con el mundo externo, desórdenes de juicio crítico y ético, problemas de pensamiento abstracto, cambios inesperados de temperamento, apatías, pasividad, etc.

La mayoría de las demencias están definidas como tipo Alzheimer, en las cuales juega un papel importante un amiloide que se deposita en tejido nervioso. El resto tienen relación con problemas vasculares, depósito de lípidos, tóxicos, medicamentos, infecciosos y otros.

En el caso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia hu-

mana (HTLV-3), las premisas que se invocan hoy día como lesión primaria y específica sobre sistema nervioso consisten en:

- i) daño a la neurona.
- ii) daño a la glia y macrófagos.
- iii) daño a conexiones.
- iv) mezcla

Muchos autores hablan de demencia subcortical en el caso de la neuropatología por HIV-1, por cuanto la corteza no presenta un ataque "visible" a nivel histopatológico. y más bien se han encontrado marcadores de activación glial muy alterados antes de que se encuentren marcador es puramente neuronales (2, 3). En varios estudios se han postulado enfoques de orden metabólico para explicar las interacciones del virus con la glia: astrocitos, microglia, oligodendrocitos) versus interacciones del mismo con las neuronas con la ayuda de tecnologías de imágenes computadorizadas (4). Evidentemente, el status fisiopatológico se complica por cuanto los modelos en animales no permiten evaluar fehacientemente los pasos tales como ocurre en el ser humano. Entonces, la discusión imperante es hasta qué punto se trata de una mezcla de lesiones entre sinapsis y neuronas debido al apoyo ineficiente de una glia inflamada o también de neuronas con algún grado anterior de desorden mal entendido. Basados en estudios muy contributivos en el área de neuroimagen metabólica, parecien-

ra factible que, una vez que los monocitos infectados atraviezan la barrera hematoencefálica, la primera confrontación que tienen es con las células del reticuloendotelio, por razones harto explicables desde el punto de vista filogénico. Por ello, es preferible invocar en el terreno de la discusión un modelo de tres pasos:

- 1.- Ocurre primero una inflamación DIRECTA dada por neurotoxicidad de proteínas virales (gp120, tat) procesadas por la glia o INDIRECTA ocasionada por efectos deletéreos de las citocinas o quimocinas también en la glia.
- 2.- En segunda instancia, es notoria una afectación del metabolismo de la glia evocada en las técnicas de imágenes (PET, MRS), a lo que podemos llamar activación y proliferación de componentes reticuloendoteliales del encéfalo.
- 3.- En tercer y último paso, las anormalidades metabólicas de la glia empiezan a desmejorar el procesamiento de datos en las neuronas.

Para la tercera etapa del esquema fisiopatológico, el paciente empezará a tratar de compensar, basándose en la poderosa economía cerebral, el incipiente déficit cognitivo y propondrá una atención incrementada para lograr resultados como antes (1, 5). Sin embargo, otro de los problemas que podemos encontrar en estos estudios es

la ausencia de verdaderos controles negativos para iguales grados de demencia. En todo caso, la compensación es evidente, si se quiere, desde el punto de vista metabólico por la utilización exagerada de oxígeno en los test de esfuerzo memorístico a que se han llevado estos pacientes, esto, desde luego, comparado con casos normales. Por otro lado, nos sentimos tentados a pensar que esta misma génesis de demencia pueda darse en otras inflamaciones del cerebro, las cuales hemos visto que se comportan de manera parecida en los test psicológicos de memoria y cognición.

CONCLUSION

Es, a todas luces, evidente el traslado de la infección del retrovirus HIV-1 por las diferentes cohortes de monocitos infectados que logran tener acceso a la penetración de la barrera hematoencefálica. Era de esperar que el manejo de receptores a nivel de interacción celular fuese más fluído entre monocitos y reticuloendotelio encefálico (llámese glia), que entre los "nimios" monocitos y las "estirpes" neuronales. Además, como buscando un campo unificado de esta gnoseología, creemos firmemente que los estudios que evalúan la capacidad de interacción del individuo con las tareas de esfuerzo mental, dentro del marco de esta pato génesis viral, deben de

trasladarse a otras patologías, para ampliar la luz sobre el tema, tales como la esquizofrenia. Con ello, obviamente daremos un basamento más firme en lo biológico, y así podremos explicar mejor los cambios metabólicos que ocurren. Por ejemplo, es dable una mayor desactivación en otras patologías neuronales, como en lesiones esquizoides, mientras que en HIV se trata de una leve activación (6), en comparación. Y esto nos permite concluir que la pérdida neuronal en el SIDA es menor que en la esquizofrenia. Otra conclusión sería que la activación se da preferentemente a nivel subcortical, basada en las células de la glia (materia blanca, no gris), por lo cual podemos concluir que la demencia en el SIDA es subcortical, no cortical. O sea, el problema mayor es de sinapsis, antes que de apoptosis o degeneración necrótica neuronal, promovida en los estadios iniciales de la patología. Además, el efecto benefactor de las terapias antirretrovirales, que incluso han dado lugar a casos de reversión de la demencia (2, 7) quizá no nos permitan entrar en una era de mayor evaluación de la demencia por el virus HIV-1. Tal vez esta forma "florida" de demencia por SIDA pase a ser parte del pasado.

RESUMEN

Se realizó una investigación bi-

bliográfica sobre los diferentes hallazgos primarios y discusiones de fuentes secundarias, así como anotaciones de resúmenes de las bases de datos de Medline. Algunas obras de Fisiología y Neurología fueron asimismo consultadas, para los efectos didácticos que ofrece el trabajo. La información fue aunada a un enfoque biológico y clínico con el fin de ilustrar el tema en cuestión. Desde el inicio se plantea una dinámica de interacción celular desde la penetración de la barrera hematoencefálica

por los monocitos infectados, hasta los eventuales contactos con la glia que inician la pérdida cognitiva, como lo demuestran las pruebas psicológicas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Barker, P.B., Lee, R.R., McArthur, J., 1995. AIDS dementia complex: evaluation with proton MR spectroscopy imaging. *Radiology* 195, 58-64.
- 2.- Giometto, B. et al. Accumulation of beta-amyloid precursor protein in HIV encephalitis: relationship with neuropsychological abnormalities. *Ann. Neurol.* 42(1): 34-40. 1997.
- 3.- Leahey, T.H. y Harris, R.J. Aprendizaje y cognición. Cuarta Ed. Prentice Hall. Madrid, 1998. Pág. 4.
- 4.- Paley, M. y cols. 1996. A multicenter proton magnetic spectroscopy study of neurological complications of AIDS. *Res. Human Retroviruses* 12,213-222.
- 5.- Power, C. Johnson, R.T. 1995. HIV-associated dementia: clinical features and pathogenesis. *Can. J. Neurol. Sci.* 22, 92-100
- 6.- Seilhean, D., Duyckaerts, E. y R. Vazeux. 1993. HIV-associated cognitive/motor complex: absence of neuronal loss in the cerebral neocortex. *Neurology* 43, 1492-1499.
- 7.- Staprans, S. y cols. Time course of CSF response to antiretroviral therapy: evidence for variable compartmentalization of infection. *AIDS* 1999, 13: 1051-1061.