

ACTUALIZACION POR TEMAS

Aspectos moleculares de la demencia asociada con el SIDA

Manuel Sánchez-Alavez*
Luz Navarro*
Oscar Díaz-Ruiz*
Oscar Galicia-Castillo*
Francisco Sánchez-Narvaez*
Eric Murillo-Rodríguez*
Margarita Gómez-Chavarín*
Marcela Rivero-Palomero*
Oscar Próspero-García*

Summary

A variety of neuropsychiatric disorders have been described in 20 to 30 % of the patients suffering of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Due to the fact that neurons are not directly infected with the human immunodeficiency virus (HIV), the pathophysiological manifestations of the AIDS-related dementia complex (ADC) could be mediated through indirect mechanisms. The envelope glycoprotein 120 (gp120) derived from HIV seems to play an important role in the development of ADC. A number of experiments have shown that a nanomolar concentration of gp120 derived from HIV produces neuronal death *in vivo*, and picomolar concentration kills neurons *in vitro*. Recent data suggest that in order to induce neuronal damage the cytokines and CD4+ receptor play an important role in the activation of intracellular events that lead to an increase of intracellular Ca²⁺ through the NMDA receptors, consequently triggering intracellular events and apoptosis. Understanding the mechanism causing neuronal damage at molecular and behavioral level, very likely will provide clues for treatment and prevention of this clinical entity. In this review we include the development of animal models which are useful to study the mechanisms of AIDS related dementia complex.

Key words: HIV, gp120, citokines, animal model, glutamate.

Resumen

Se ha observado una variedad de trastornos neuropsiquiátricos entre 20 y 30 % de los pacientes que padecen del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Debido a que las neuronas no se infectan directamente con el virus de la inmunodeficiencia adquirida (HIV), las manifestaciones fisiopatológicas de la demencia asociada con el SIDA (ADC) podrían estar relacionadas con mecanismos indirectos. La

glucoproteína 120 de la envoltura viral (gp120) derivada del VIH parece desempeñar un papel importante en el desarrollo de la ADC. Una cantidad cada vez mayor de experimentos ha indicado que las concentraciones nanomolares de la gp120 derivada del VIH produce muerte neuronal *in vivo*, en tanto que las concentraciones picomolares matan a las neuronas *in vitro*. Los datos recientes sugieren que para inducir el daño neuronal, los receptores a citocinas y el CD4+ desempeñan un papel muy importante en la activación de eventos intracelulares que conducen a un incremento del Ca²⁺ intracelular con la participación de los canales NMDA, lo que dispara los eventos intracelulares y la apoptosis. Entender el mecanismo del daño neuronal desde un punto de vista molecular y conductual, probablemente nos proporcionará el conocimiento para encontrar el tratamiento y la manera de prevenir esta complicación clínica. En esta revisión se incluye también el desarrollo de modelos animales para el estudio del mecanismo fisiopatológico de la demencia asociada con el SIDA.

Palabras clave: VIH, gp120, citocinas, modelos animales, glutamato.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es una pandemia que se ha extendido rápidamente, constituyéndose como una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Fue descrita clínicamente en 1981 por Michael S. Gottlieb como un padecimiento caracterizado por una depresión de la inmunidad mediada por células, seguida de la aparición de infecciones oportunistas o por agentes infecciosos poco usuales. Parte del síndrome también es el desarrollo de algunos tipos de cáncer benigno y posteriormente, en algunos pacientes, la aparición de alteraciones cognoscitivas o tumores cerebrales (Greene, 1991). Subsecuentes hallazgos indican que este síndrome se caracteriza por una deficiencia generalizada debida a una disfunción del sistema inmune en el que los linfocitos T, que expresan el marcador de diferencia-

* Grupo de Neurociencias, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM, Apdo. Postal 70-250, 04510, México, D.F.
Correspondencia a: Dr. Oscar Próspero-García. Teléfono: (525) 623-2509 Fax: (525) 623-2241 e-mail: opg@servidor.unam.mx

ción CD4, son las células blanco. Las infecciones oportunistas que se manifiestan pueden ser fulminantes, observándose, en ocasiones, complicaciones secundarias como el Sarcoma de Kaposi, linfadenopatía crónica y un linfoma indiferenciado de tipo no Hodgking. Todos estos hallazgos indican un deterioro de los sistemas inmunes de vigilancia que son los que evitan el desarrollo de estas alteraciones (Baltimore y Feinberg, 1989). En la presente revisión buscamos discernir una de las complicaciones más frecuentes en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la demencia asociada al SIDA. Buscamos dar al lector un contexto general del síndrome y del mecanismo potencial por el que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) induce demencia.

Virus de la inmunodeficiencia humana

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es miembro de la familia de los lentivirus y requiere del aparato genético del huésped para replicarse. El virus tiene dos copias de RNA (ácido ribonucleico) de cadena única, con sentido positivo; es decir, puede actuar como RNA mensajero. La longitud del RNA es de aproximadamente 10 000 bases. Las proteínas encontradas en el virus son las proteínas de la nucleocápside de peso molecular de 7 000 (p7) y de 9 000 (p9) daltones, unidas al RNA viral, y su función es protegerlo. Junto a éstas se encuentran copias de la proteína p31 (endonucleasa/integrasa) y p51/p66 (transcriptasa reversa con dos subunidades: alfa y beta). Rodeando al RNA y uniendo directamente proteínas, está la cápside viral hecha de una proteína de 24 000 (p24) daltones que es la más abundante del virus. Rodeando al núcleo se encuentra otra capa de proteínas formada por la p17 (proteína de la matriz viral), y por último, se encuentra la envoltura viral la cual deriva de la membrana de células infectadas que el virus termina ensamblando cuando brota por gemación de la célula que infectó. En esta envoltura se encuentran dos glucoproteínas de 41 y 120 kilodaltones; la gp41 está anclada a la doble capa lipídica, y la gp120, a su vez, se encuentra anclada a esta misma.

El VIH tiene tres genes principales: el gen *gag* (group antigen) codifica para el precursor de la proteína p55 la cual da origen a la p17, p24, p9 y p7. El gen *pol* codifica para una proteína precursora de 160 kDal que da origen, al mismo tiempo, a una proteasa (p10), p51/p66 y p31. El gen *env* codifica para la gp160 que, al ser proteolíticamente desensamblada, da origen a la gp41 y gp120. Aparte de estos tres genes se encuentran 6 genes adicionales que codifican para proteínas que participan en la regulación del VIH-I. Estas proteínas se encuentran en las células infectadas pero no en el virus. El gen *vif* (factor de infectividad viral) codifica para la p23. El gen *vpr* no tiene una proteína identificada pero probablemente intervenga en el incremento de la replicación viral. El gen *rev* da origen a la p19 que también incrementa la replicación viral. El gen *vpu* codifica para la p16 que se requiere para la liberación del virus de la célula infectada. El gen *tat* codifica para la p14 que participa en la transactivación de todos los genes del VIH-I. Por último, el gen *nef*, que es un factor de

exportación nuclear, codifica para la p27 y decremента la replicación viral. Se ha establecido que hay dos tipos de VIH, que son el VIH-1 y el VIH-2. El primero es epidemiológicamente más importante y es el que ha sido más estudiado en América y se ha establecido que existen varios subtipos, que son el A, B, C, D, E, F y G; mientras que el segundo es de más importancia en África y en Europa.

Infección celular por VIH

El proceso se inicia con la unión del VIH por medio de una glucoproteína (gp120), que como ya mencionamos forma parte de la envoltura viral y se une con la molécula CD4, que es expresada en las células inmunes cooperadoras, así como en las líneas celulares monocito/macrófago, por medio de la ingestión del complejo virus anticuerpo. Se ha descrito que esa unión requiere de la presencia de cofactores, los cuales describimos en la sección correspondiente. Después de esta unión, el núcleo viral, que tiene dos cadenas idénticas de RNA, así como proteínas y enzimas estructurales, entra a la célula. La información viral contenida en el RNA es transcrita a ácido desoxirribonucleico (DNA) por la enzima viral transcriptasa reversa DNA-polimereasa dependiente. Esta enzima hace, por lo tanto, una copia de DNA de una sola cadena. Después de la destrucción de la cadena del RNA por la actividad de la RNAasa-H viral, la polimerasa usa el DNA como plantilla y hace una copia complementaria de DNA, formando un DNA de doble cadena, la cual, al llegar al núcleo celular, se integra al genoma del huésped a través de una integrasa.

La gp41 y la gp120 se expresan en la superficie de los viriones y en las células infectadas como oligómeros no covalentemente asociados de gp41 transmembranal y gp120 extracelular (Ratner, 1992). La unión de los viriones a las células que tienen el marcador CD4 está mediada por la gp120. Los eventos moleculares incluyen la participación de correceptores celulares para favorecer la fusión de la envoltura viral con la membrana celular que va a ser infectada.

Cuadro clínico

Síndrome agudo: La infección inicial por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede cursar con un malestar general, parecido a la influenza. Los síntomas más usuales son mialgias, fiebre, dolor de garganta, artropatía y síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal leve, letargia, fatiga, eritema maculopapular; en la cavidad bucal se observan algunas úlceras aftosas o candidiasis oral. Algunos pacientes desarrollan linfadenopatía cervical o axilar por lo general en la segunda semana de la infección. Es raro que en este periodo pueda haber diferentes manifestaciones neurológicas, pero entre ellas puede presentarse meningoencefalitis acompañada de cefalea, fotofobia, irritabilidad y algunas alteraciones transitorias de la memoria. Muy pocos pacientes han presentado mielopatías o radiculopatías, disminución de reflejos, debilidad y ataxia. Algunas de estas manifestaciones pueden reflejar la invasión del sistema nervioso central

por el VIH-1 o algún padecimiento alterno asociado, como el citomegalovirus, infecciones por *Campylobacter* o meningoencefalitis por herpes (Elder y cols., 1986).

Serología asociada: La tasa de sedimentación eritrocitaria aumenta y puede presentarse linfocitosis atípica. La presencia de anticuerpos dirigidos contra el VIH-1 puede ser inicialmente negativa, pero en muy pocas ocasiones puede encontrarse el antígeno o proteína p24 en la sangre o en el líquido cefalorraquídeo. Muchos estudios han indicado que los anticuerpos para el VIH-1 se pueden detectar después de dos semanas de la infección inicial. Los anticuerpos IgM son los que aparecen primero, seguidos de los anticuerpos IgG (Wolinsky y cols., 1989). Asimismo, Wolinsky y cols. señalaron que el periodo de seronegatividad puede extenderse hasta 48 meses. Inmediatamente después de la seroconversión, los linfocitos T CD4+ cooperadores empiezan a decrecer, mientras que los linfocitos T CD8+, o citotóxicos, aumentan dramáticamente, pero ambos vuelven a sus niveles normales cuando estos últimos tratan de controlar la infección. En este periodo, las células T se activan y empiezan a expresar altos niveles del receptor para interleucina 2 (IL-2), así como del complejo mayor de histocompatibilidad. Las moléculas solubles secretadas por los linfocitos T activados, así como los anticuerpos específicos a proteínas de la envoltura nuclear y del núcleo viral, aumentan sus niveles en plasma (cuadro 1 y figura 1).

Periodo asintomático: Posteriormente, al activarse la respuesta del sistema inmune aparece una condición caracterizada por una tasa baja o por falta de replicación viral, seguida por un periodo asintomático de duración variable de meses a años, con un número estable o con un decremento muy lento del número de células T cooperadoras. En general, esta progresión y deterioro lento del sistema inmune no es clínicamente aparente durante varios años, por lo que se le conoce como fase inmunocompetente o temprana (Greene, 1991). El número de leucocitos (principalmente linfocitos T) es normal. La historia natural del SIDA es diferente en cada individuo (Lang y cols., 1989), ya que las condiciones especiales del huésped determinan, finalmente, la progresión de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas frecuentes incluyen el desarrollo de linfadenopatía generalizada, y pueden encontrarse nódulos inguinales sensibles y móviles de 1 cm de diámetro. Si los nódulos

crecen, llegan a producir dolor, con fiebre o pérdida de peso. Durante esta fase, el VIH se acumula en los órganos linfoides asociados con células dendríticas foliculares y se replican activamente a pesar de tener una carga viral baja (Pantaleo y cols., 1993). En esta etapa, las manifestaciones neurológicas asociadas pueden incluir polimiositis y una neuropatía desmielinizante aguda, parecida al Síndrome de Guillain Barré. Cuando aparece la meningitis aguda, ésta puede acompañarse de cefalea y parálisis de los nervios craneales. Grant y colaboradores establecieron que hay diferencias detectables en la ejecución de pruebas cognoscitivas entre los pacientes infectados con el VIH-1 y los controles sanos, pero debido a las implicaciones legales que tiene el considerar a los pacientes portadores como mentalmente deficientes para ejecutar ciertas habilidades, como manejar, participar en procesos legales y en negocios, ejecutar trabajos técnicos complejos o cualquier labor que implique actividad mental y atención, no se pudo considerar como dato de incapacidad. Otros estudios indican que debe haber inmunosupresión agregada a las alteraciones conductuales, sensoriales y motoras, como la disminución de los reflejos rotulianos, para integrar una neuropatología relacionada con la infección (Royal y cols., 1991).

Fase tardía (SIDA): La fase tardía se caracteriza por una inmunosupresión muy importante así como por la aparición de infecciones oportunistas y recurrentes que en condiciones normales no ponen en riesgo la vida del paciente. Al principio de la fase clínica del SIDA, el paciente empieza a presentar fatiga, pérdida de peso, erupción cutánea persistente, leucoplasia oral pilosa, herpes simple y candidiasis oral. Con el avance de la enfermedad, el paciente puede presentar fiebre que persista por más de un mes, pérdida involuntaria de peso superior al 10 % del peso corporal y diarrea que persista por más de un mes sin otra causa que explique estos síntomas. La manifestación clínica más frecuente del SIDA es la infección oportunista. En 80 % de los casos se presenta neumonía por *Pneumocystis carinii*. Asimismo, las infecciones por citomegalovirus también pueden acompañarse de fiebre, diarrea, neumonía intersticial y adrenalitis. Entre las infecciones más frecuentes se encuentra la causada por *Cándida albicans*, que se puede presentar en forma bucal o faríngea. Otro tipo de infección es la ocasionada por el *Mycobacterium avium-intracellulare* o por el *M. tuberculosis* en 10 % de los casos. Esta última es un problema de salud pública que empieza a cobrar nuevamente importancia epidemiológica. La infección por *Cryptococcus neoformans* y *Toxoplasma gondii* es una variante de la meningitis, en la que se presentan padecimientos neurológicos graves asociados al SIDA.

Un gran porcentaje de pacientes con SIDA presenta diarrea crónica, y los agentes más frecuentemente aislados son el *Criptosporidium* y el *Isospora belli*. Los agentes bacterianos más frecuentemente aislados son los de tipo encapsulado, por ejemplo, la *Salmonella*, que es un agente común en la diarrea y en las sepsis crónicas. Otros agentes bacterianos importantes son el *Haemophilus influenzae*, el *Streptococcus pneumoniae*, el *S. aureus* y el *S. epidermidis*, y aunque menos

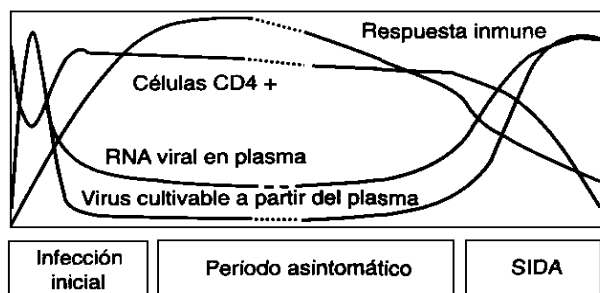


Figura 1. En esta figura se muestran las diferentes fases clínicas de la enfermedad con la respuesta inmune específica en relación con la cuenta de células CD4+ y la carga viral.

CUADRO 1
Marcadores y mecanismos de la fase temprana
(inmunocompetente) de la enfermedad

<i>Tipo de marcador (activación)</i>	<i>Mecanismo (dependiente del huésped)</i>
Marcador celular Marcadores solubles Producción de anticuerpos	HLA-DR+, IL-2R+, células T Microglobulina β_2 , neopterin, sIL-2R+, sCD4, sCD8 Anti-gp120, anti-gp24, IgA

En este cuadro se representan los marcadores que indican activación inmune y los factores que dependen de esta respuesta. La característica de esta fase es la aparición de un mecanismo inmunocompetente en la cual el huésped detiene aparentemente la infección. Es evidente la presencia de anticuerpos en contra de los componentes de la envoltura viral, como la anti-gp120 y la anti-gp41.

frecuentes, las *coccidioidomicosis*, *aspergillosis*, *histoplasmosis* y *nocardiosis*.

El Sarcoma de Kaposi se caracteriza anatomopatológicamente por la proliferación de una población celular mixta que incluye células endoteliales. Las lesiones cutáneas son pápulas o placas que evolucionan de forma gradual hasta convertirse en nódulos. En las fases iniciales, las lesiones suelen ser indoloras, aunque algunos pacientes tienen un dolor considerable sobre todo en las extremidades inferiores. Las lesiones de la piel y de las mucosas son rojizas y de coloración púrpura. La forma diseminada del Sarcoma de Kaposi afecta con mayor frecuencia los ganglios linfáticos, el área esplácnica, y produce alteraciones cognoscitivas, gastrointestinales y pulmonares.

También se pueden desarrollar ciertos tumores linfoides del tipo no Hodgking de alto grado de células B, incluyendo el linfoma cerebral primario de células B. El Sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgking es un criterio diagnóstico para el SIDA. Además del cerebro, otras localizaciones extranodales frecuentes del linfoma son la médula ósea, el aparato gastrointestinal, el hígado, la piel y las membranas mucosas.

La neumonitis intersticial inespecífica es la causa principal (30 % de casos) de todos los episodios de neumonitis clínica en los pacientes con SIDA. Su diagnóstico diferencial se hace con el Sarcoma de Kaposi pulmonar y con la neumonitis producida por *P. carinii*. Otra variedad es la neumonía intersticial linfocitaria, probablemente relacionada con el virus *Epstein Barr*.

Serología asociada: La parte tardía de la infección que precede inmediatamente al desarrollo clínico del SIDA se caracteriza por los cambios en la producción de citocinas, un notable decremento en la habilidad para responder a los neoantígenos y una disminución del número de células T CD4+ (Tsoukas y cols., 1995). También se han observado anomalías en los linfocitos B, incluyendo la activación policlonal de las células B, hipergamaglobulinemia, aumento de anticuerpos a patógenos oportunistas, y autoantígenos (cuadro 2).

Los antígenos IgM (anti-gp24) aparecen de 16 a 22 días después de la seroconversión, y los IgG (anticuerpos específicos para otros componentes del VIH) se elevan del día 18 al 144. En las etapas tardías, estos niveles tienden a disminuir. En esta etapa también se detectan niveles altos de IgA, por lo que algunas veces se les ha asociado con la progresión de la enfermedad (Ozturk y cols., 1987). En esta etapa se ha observado que el líquido cefalorraquídeo puede hacer pleocitosis de hasta 28 células y cuando se hace un cultivo de las muestras se puede aislar el virus.

Complejo demencial asociado con el SIDA

Síndrome: Se ha observado una variedad de trastornos neurológicos entre 20-30 % de los pacientes adultos y en 50 % de los pacientes pediátricos que sufren esta enfermedad (Epstein, 1988; Jassen, 1989). El mal funcionamiento de los procesos cognoscitivos, la difícil

CUADRO 2
Marcadores y mecanismos de la fase tardía
(inmunodeficiente) de la enfermedad

<i>Tipo de marcador (disfunción inmune)</i>	<i>Mecanismo (dependiente del virus)</i>
Depleción celular Depleción de citocinas Depleción de anticuerpos	Células T CD4+ INF, IL-2 Anti-gp120, anti-p24. Asimismo se pueden encontrar otros anticuerpos como anti-p17, anti-gp41, anti-NEF, anti-CD4 soluble y anti-CD8 soluble.

Al transcurso de la infección que cursa con un periodo asintomático variable le sigue la fase tardía. Nuevamente la antigenemia y la viremia empiezan a ser evidentes, y se acompañan de una importante disminución de linfocitos T CD4+, lo que indica nuevamente el inicio de la replicación viral.

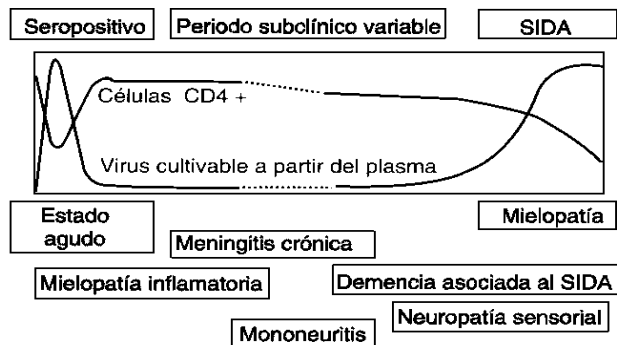


Figura 2. En esta figura se indica la relación entre la evolución clínica y el desarrollo de patologías específicas en el sistema nervioso central.

tad para concentrarse mentalmente, y la disminución de la velocidad de los movimientos y de las sensaciones pueden ser algunos de los síntomas asociados con la infección por el VIH del sistema nervioso central (Price, 1988) (figura 2). Atkinson y cols. (1988) describieron un complejo demencial o cognoscitivo/motor asociado con el SIDA, o un complejo demencial asociado con el SIDA (DAS) de tipo subcortical, en el que interviene un deterioro neuropsicológico demostrable por la lentitud de los movimientos, del control motor, la concentración y la resolución de problemas aritméticos, y el deterioro de la ejecución visuo-espacial (Navia, Cho y Petito, 1986; Price, Brew, Rosenblum, Scheck y Cleary, 1988). Algunas veces se pueden incluir la paranoia o la hipomanía con deterioro cognoscitivo (Buhrich, Copper y Freed, 1988).

Estudios de laboratorio

La infección (fig. 3) del VIH-1 se detecta por medio de métodos serológicos. La prueba que se utiliza de-

tecta los anticuerpos contra el VIH por medio de la técnica de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). En algunos casos se obtienen falsos positivos cuando se aplica a personas con poco riesgo de infección o en la población abierta. La tasa de falsos positivos en los ELISA de primera generación, que utilizan lisados de células infectadas por el VIH como fuente de antígeno, ha disminuido con las técnicas de segunda generación, en las que se utilizan como antígenos las proteínas obtenidas mediante DNA recombinante. Todas las reacciones positivas con ELISA deben repetirse, y si la nueva prueba es positiva, el resultado se debe confirmar con el Western Blot, que permite identificar otros anticuerpos contra proteínas virales específicas. Asimismo, hay tres métodos de laboratorio para cuantificar el RNA viral. El primero de ellos se llama "prueba de monitoreo de VIH", que utiliza un ensayo de RT-PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) para amplificar la secuencia que codifica para la enzima transcriptasa reversa. La segunda prueba es la amplificación de todo el RNA presente en la muestra sanguínea, lo que permite hacer una medición completa y determinar la cantidad que hay en ese momento. En este caso, el RNA liberado después de la lisis de los viriones se agrega a una placa que está marcada con una sonda especial que une al RNA y, posteriormente, se usa un marcador luminoso dirigido hacia el RNA capturado. La tercera prueba es un método de amplificación de ácidos nucleicos llamada NASBA (*Nucleic Acid Sequence Based Amplification*), que tiene la capacidad de amplificar grandes cantidades de RNA (Caliendo y cols., 1997).

La segunda opción es el cultivo del virus. Este toma usualmente de 14 a 21 días. Este método presenta una sensibilidad y especificidad variable. La tercera opción es la radioinmunoprecipitación, en la que se usa el crecimiento de células infectadas con el VIH-1 con aminoácidos marcados. Las proteínas son separadas en geles de poliacrilamida.

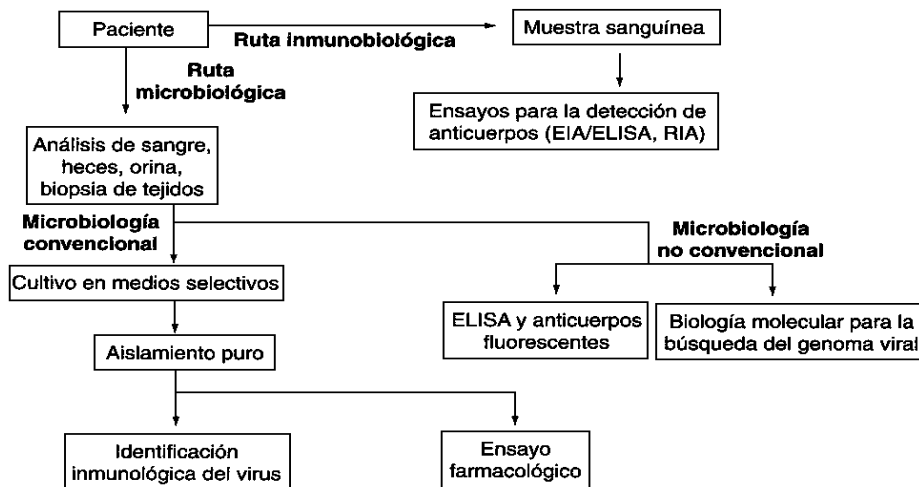


Figura 3. Estrategias de laboratorio para identificar la infección con el VIH-1.

Respecto a la medición de la carga viral, hay muchas indicaciones para usarla, y entre ellas está el establecimiento del pronóstico de la enfermedad, el momento para instituir la terapia antiviral, al mismo tiempo, conocer los efectos de un determinado fármaco en la replicación del virus. La carga viral es muy importante en la evolución de la infección. Se ha determinado que los niveles en sangre del RNA del VIH-1, equivalente a 100,000 copias/ml inmediatamente después de la infección, se asocia con un riesgo temprano de desarrollar el SIDA, mientras que cuando los niveles son menores de 10 000 copias/ml, la mayoría de los pacientes tarda más de cinco años en desarrollar el SIDA (Mellor, 1995). Cuando la carga viral se usa para monitorear la respuesta a la terapia antiviral se recomienda que la frecuencia de los exámenes serológicos sea como sigue: 1) medir los niveles basales después de dos mediciones separadas por entre 2 y 4 semanas, 2) medir los niveles entre 3 y 4 semanas después de haber iniciado la terapia antiviral para ver si ésta ha sido efectiva y 3) medir la carga viral cada 3 o 4 meses para ver si el medicamento sigue siendo efectivo (cuadro 3; Caliendo, 1997). La tasa de replicación viral es considerablemente elevada, determinándose en alrededor de 10 billones de nuevos viriones por día, con una vida media en el plasma de 6 horas. Los linfocitos CD4+, que es el principal blanco del VIH-1 *in vivo*, también aumentan su tasa de replicación, y cuando son infectados por el virus su vida media se reduce de 6 u 8 horas a 1.6 horas. A partir de la infección de una célula, de la producción de la nueva progenie y de la infección de otras células el ciclo de vida del virus es de 2.6 días. En la cuadro 3 y en la figura 1 se muestra la relación que hay entre los títulos del RNA viral, la respuesta inmune, la cuenta de linfocitos CD4+ y los virus cultivables en la sangre en los diferentes periodos clínicos comentados anteriormente. En los pacientes recientemente infectados y en aquellos con la enfermedad avanzada, la cuenta de linfocitos CD4+ llega a ser menor de

400 linfocitos/ μ l, y la carga viral llega a ser, generalmente, de 100 a 10000 TCID/ml (dosis infecciosa cultivable a partir de los tejidos/ml), mientras que en los pacientes asintomáticos con altos títulos de linfocitos CD4+ (> 300 células/ μ l), los títulos virales son muy bajos (Saag y cols., 1996).

Estudios de gabinete

Hay síntomas neurológicos que sugieren la existencia de una lesión cerebral por el avance de la enfermedad, en la mayoría de los casos como consecuencia de una infección con *Toxoplasma gondii* (encefalitis multifocal y meningoencefalitis subaguda), linfoma primario del sistema nervioso central, metástasis del Sarcoma de Kaposi, meningitis, infección fúngica intraparenquimatosa, tuberculomas intracraneales y, en menor grado, encefalopatía metabólica (Snider, 1983). Uno de los hallazgos más frecuentes en los pacientes seropositivos con el uso de la tomografía computarizada (TC) es la atrofia cerebral con dilatación del III ventrículo. Esto se relaciona con el avance de la enfermedad y, por lo regular, ocurre después de 4 años de evolución o cuando hay síntomas neurológicos que sugieren el deterioro del sistema nervioso central. En los estados tempranos de la infección se encuentran datos que sugieren atrofia infratentorial; con el avance de la enfermedad, los daños al cerebro son más difusos y la pérdida de volumen cerebral se extiende a las regiones frontales y temporales. La atrofia puede ser central (dilatación ventricular), periférica (dilatación del sulcus) o mixta. La atrofia central, que es la que más se observa parece involucrar a las estructuras subcorticales. Cuando se hacen TC en forma continua se demuestra la evolución progresiva de la enfermedad (Chrysikopoulos, 1990). La segunda manifestación más frecuente encontrada con la TC son las lesiones del parénquima con baja atenuación localizada en las regiones periventriculares y en el centro semioval.

CUADRO 3
Guía para el uso y evaluación de los niveles de RNA del VIH-1 en sangre en la práctica clínica

Parámetro	Laboratorio
Importantes niveles de RNA del VIH-1 que sugieren iniciar la terapia antiviral	Entre 5000 y 10 000 copias/ml y un aumento considerable en la cuenta de linfocitos CD4+ relacionado con el estatus clínico que sugiere la progresión de la enfermedad o niveles de 30 000 a 50 000 a pesar del estatus clínico
Evaluar los niveles del RNA del VIH-1 después de iniciar el tratamiento	Si la cifra es menor de 5000 copias/ml o no es detectable, significa que el tratamiento es adecuado
Evaluar el decremento de RNA del VIH-1 que indique actividad antiviral	Decremento de los niveles de RNA viral a 0.5 log ₁₀ (o una tercera parte de los niveles iniciales)
Cambio de los niveles del RNA del VIH-1 que sugiere que el tratamiento farmacológico no es adecuado	Retorno de los niveles de RNA viral dentro de un rango de 0.3 a 0.5 log ₁₀ del valor observado antes del tratamiento
La frecuencia con la que se sugiere evaluar los niveles de RNA del VIH-1	Buscar la línea basal: 2 mediciones, con entre 2 y 4 semanas de diferencia Evaluar cada 3 a 4 meses junto con los niveles de CD4+ Evaluar a intervalos cortos en situación clínica crítica De 3 a 4 semanas después del cambio de terapia

En los pacientes pediátricos seropositivos, el hallazgo más frecuente es la atrofia central seguida de la atrofia cortical, lesiones en la materia blanca y calcificación difusa en los ganglios basales (algunas veces en forma simultánea con el lóbulo frontal). Las calcificaciones observadas en los niños de 5 años o de menos edad representan una vasculopatía mineral de las células endoteliales (Belman y cols. 1988).

Otra técnica que se usa es la imagen por resonancia magnética (MRI), por medio de la cual se ha encontrado atrofia frontoparietal con pérdida de la substancia blanca y gris en los pacientes seropositivos, tanto en la etapa asintomática como en la clínica. En los estados más avanzados y graves disminuye el volumen de los ganglios basales, y lo que sugiere esto es el aumento del radio entre los dos núcleos caudados. La infección acompañada de una alta tasa de replicación viral en la microglía de las estructuras subcorticales puede ser la causa directa o indirecta de la atrofia cerebral. La frecuencia de lesiones en los pacientes con demencia es de 78 %. Las lesiones más frecuentes son de tipo difuso, localizadas preferentemente en forma periventricular y en el centro semioval. El patrón intenso observado en la materia blanca indica palidez de la mielina. Dependiendo del grado de la demencia, se pueden observar lesiones focales en los núcleos más profundos, como el tálamo y los núcleos lentiformes. Otros datos indican también la calcificación relacionada con la dilatación de los espacios de Virchow-Robin, por lo que la barrera hematoencefálica parece estar alterada, además de las lesiones en el cuerpo calloso (Bencherif y Rottenberg, 1988).

Los estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) y consumo de [18F] Fluoro-2-deoxiglucosa (FDG), previos al desarrollo del SIDA, indican el aumento del metabolismo en los ganglios basales y en el tálamo, y, posteriormente, con el progreso de la enfermedad disminuye el metabolismo en la corteza y en las estructuras subcorticales. Cuando se usa el muestreo con neuroimagen funcional con [99Tc] hexametil-propileneamineoxima (SPECT) se encuentra una prevalencia de 78 a 80 % de defectos en la perfusión cortical y subcortical en los estados tardíos. Estos defectos son multifocales, con predominancia de los lóbulos frontales y de los ganglios basales y, en menor grado, de los parietales, de los temporales y del cerebelo (Maini y cols., 1990; Bencherif y Rottenberg, 1988).

Potenciales provocados

El estudio de los potenciales provocados, especialmente los auditivos, visuales y somatosensoriales, en los pacientes asintomáticos y con SIDA, ha proporcionado información importante. Con respecto a los potenciales auditivos provocados del tallo cerebral, tanto los pacientes portadores como los que tienen SIDA presentan una latencia alargada en los componentes I-V, y un aumento de la duración de la onda III (Smith y cols., 1988). De acuerdo con el trazo normal, la onda I se encuentra asociada con la actividad del VIII par craneal, mientras que la onda III probablemente se genere en el complejo olivar, en tanto que la onda V, en el

lemnisco lateral. Si la onda I es normal, sugiere que el órgano de Corti no está afectado, por lo que el sujeto escucha bien; los demás intervalos pueden usarse para descartar anomalías en las vías auditivas. El retardo de la onda I a la III sugiere que hay una lesión baja de puente, y un retardo prolongado de la III a la V sugiere una anomalía localizada entre el puente bajo y el mesencéfalo.

Los potenciales provocados por estimulación somatosensorial pueden registrarse en una amplia área en los hemisferios cerebrales posteriores. Estos potenciales son resultado de la estimulación en las extremidades superiores y en las extremidades inferiores. Se indica que hay un retardo en la latencia desde los glúteos hasta la D12 (dorsal 12), seguida de una evolución de la periferia al tronco (central) que podría demostrar una mielopatía subclínica (Smith, 1990).

Ciclo sueño-vigilia: Se han documentado diferentes alteraciones en los pacientes infectados con el virus del VIH-1 y, al mismo tiempo, se han reportado variaciones de acuerdo con el curso de la enfermedad. En los pacientes seropositivos sin demencia se han observado periodos de ondas delta en el registro de la segunda fase nocturna. Norman y cols. demostraron que hay alteraciones persistentes en la arquitectura del sueño, específicamente una alternancia en la arquitectura del ciclo MOR/no MOR (sueño de movimientos oculares rápidos/sueño sin movimientos oculares rápidos), así como un incremento y un desplazamiento en el porcentaje del sueño de ondas lentas (SOL) en la fase terminal del periodo nocturno. El estado de vigilia, así como las fases tres y cuatro de sueño lento, y el sueño de movimientos oculares rápidos parecen estar dispersos durante toda la noche. Cuando se analiza la relación del sueño MOR/no MOR se encuentra también que frecuentemente se interrumpen en un 30 % de los casos. En 1991, Wiegand y cols., describieron que los pacientes seropositivos presentan un deterioro del sueño nocturno con una reducción del tiempo total, alargamiento de la latencia para la aparición del sueño, disminución de la eficiencia de sueño, y despertares nocturnos, aumento de la vigilia, aumento del SOL fase I y disminución del SOL fase II. La latencia para el sueño MOR también está disminuida.

Neuropatología

Para explicar estas alteraciones electrofisiológicas es necesario conocer el papel del virus sobre el sistema nervioso central (SNC, cuadros 4 y 5). Las primeras explicaciones sobre el desarrollo de la demencia se apoyaron en la hipótesis de que se trataba de una complicación debida a las infecciones oportunistas sobre el SNC, así como a la prevalencia de tumores cerebrales (Johnson y cols., 1988). Sin embargo, posteriormente se encontró el virus en el parénquima cerebral, así como títulos elevados de anticuerpos anti-VIH-1 en las muestras del líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con SIDA. En los nódulos microgliales de los pacientes con encefalitis aguda, se detectó RNA viral, en tanto que los niveles del DNA viral se encontraron muy elevados cuando se compararon con los niveles del DNA

CUADRO 4
Características clínicas que sugieren demencia asociada al SIDA

1. Seropositividad a VIH-1 y niveles de CD4+# 200 células/mm ³
2. Historia de pérdida de agudeza mental: apatía, pérdida de memoria y retardo en la cognición.
3. Hallazgos físicos que pueden incluir disminución de movimientos en las extremidades, hiperreflexia, hipertonia y signos relacionados con la demencia asociada al SIDA con puntuación de # 10.
4. Demostración en pruebas neuropsicológicas del empeoramiento en la ejecución de por lo menos dos tareas en las que intervenga el lóbulo frontal, la velocidad motora y la memoria no verbal.
5. Estudios del líquido cefalorraquídeo que indiquen p24 elevada, IgG, y niveles de proteínas sin otras infecciones que las puedan elevar, como por ejemplo, criptococos y sífilis.
6. Exámenes de la imagen craneal que demuestren atrofia y anomalías de la materia blanca que puedan indicar la hiperintensidad demostrada con la resonancia magnética computarizada o la hipodensidad demostrada en la tomografía computarizada. Se pueden excluir los procesos infecciosos oportunistas.
7. Exclusión de algún proceso psiquiátrico o de algún trastorno metabólico, o bien, del abuso de sustancias.

CUADRO 5
Escala de demencia asociada al SIDA

<i>Puntuación</i>	<i>Puntuación</i>	<i>Escala de Medición</i>
4	()	Memoria-registro Dar cuatro palabras para recordar (perro, gato, verde, chabacano)
4	()	Atención Movimientos oculares anti-sacádicos: 20 comandos. _____ errores de 20 ensayos. # 3 errores = 4; 4 errores = 3; 5 errores = 2; 6 errores = 1; > 6 = 0
6	()	Velocidad psicomotora Pedirle al paciente que escriba el alfabeto en letras mayúsculas en forma horizontal en una página y registre el tiempo en: _____ segundos. # 21 segundos = 6; 21 a 24 = 5; 24.1 a 27 = 4; 27.1-30 = 3; 30.1-33 = 2; 33.1-36 = 1; >36 = 0
4	()	Evocación de la memoria Preguntar por las cuatro palabras mencionadas arriba. Dar un punto por cada opción correcta. Para aquellas palabras no dichas correctamente use una clave para que el paciente recuerde la palabra: animal (perro), pieza de vestir (sombrero), tipo de color (verde), fruta (chabacano). Dé 1/2 punto por cada correcta que use estas señales.
2	()	Construcción Copiar un cubo y registrar el tiempo en _____ segundos. 25 segundos = 2; 25-35 = 1; >35 segundos = 0
		Puntuación: _____ /16

viral en los nodos linfáticos del bazo y del hígado de los mismos pacientes. Otros estudios indicaron que había DNA proviral del VIH-1 en las células de la división monocito/macrófago obtenida del cerebro de los pacientes infectados (Kure y cols., 1990). Puede ser que las características distintivas incluidas en la DAS ocurran frecuentemente junto con el deterioro del sistema inmune, y desde 1987 esto ha sido un criterio diagnóstico para el SIDA; pero desde el punto de vista clínico y patológico, hay muy poca correlación. Los cambios neuropatológicos incluyen células gigantes multinucleadas, palidez difusa de la mielina y proliferación de la microglía perivascular (Navia, 1986), pérdida neuronal y alteración poco evidente de los procesos

dendríticos en la corteza cerebral (Lipton, 1995). Otras disfunciones neurológicas están relacionadas con los cambios morfológicos corticales y subcorticales caracterizados por un decremento de la tasa del radio del pericario (31 %) (Ketzler, 1990) así como en el número de neuronas (30-50 %) (Wiley, 1991).

Debido a que el VIH-1, no infecta directamente a las neuronas, las manifestaciones fisiopatológicas del complejo demencial asociado con el SIDA podrían estar mediadas por un mecanismo indirecto (Lipton, 1991 y 1998). La glucoproteína de la membrana 120 (gp120), derivada del VIH-1, parece desempeñar un papel importante en el desarrollo de la DAS. Recientemente, varios experimentos mostraron que las concentracio-

nes nanomolares de gp120 derivada del VIH producen la muerte neuronal cuando se administran *in vivo*, en tanto que las concentraciones picomolares matan a las neuronas *in vitro* (Brenneman, 1988). Se han postulado varias hipótesis para explicar este daño, y entre ellas tenemos: 1) la producción alterada de citocinas por los astrocitos o la división de macrófagos/microglías infectados por el VIH-1 (Pullian Lynn, 1996; Pullian Lynn, 1997), 2) la neurotoxicidad inducida por los productos genéticos codificados por el tat, nef y env, y 3) la alteración en la función astrocítica por las toxinas o citocinas (Gendelman y cols., 1994; para revisión ver Yoshioka y cols., 1995; Weseelingh y cols., 1996 y Lipton, 1998).

Las células infectadas por VIH-1 que se encuentran en el sistema nervioso central son los macrófagos (los cuales son potencialmente la fuente de infección del SNC al migrar a través de la barrera hematoencefálica), la microglía y las células gigantes multinucleadas. Aunque con menos frecuencia, también se infectan los astrocitos y la oligodendroglía, y raramente las neuronas (Stoler y cols., 1986). Los hallazgos anteriores fueron confirmados por Rao y cols., en 1993, quien incluyó además, descripciones de las lesiones en la materia blanca y de la palidez de la mielina. Con base en estas observaciones, la pregunta inicial es: ¿cuál es el mecanismo por el que el VIH-1 afecta al SNC? La exposición de tejido cerebral a concentraciones bajas de glucoproteínas de la envoltura del VIH-1 provoca un daño morfológico neuronal similar al encontrado en los pacientes con encefalitis asociada a este virus. Este daño se relaciona, además, con el retardo de las conductas motoras complejas y de la ejecución (Brenneman y cols., 1988; Buzy y cols., 1992). En la misma revisión, Brenneman y Buzy demostraron que las células hipocámpales de la rata mueren a muy bajas concentraciones de gp120 (con rango de 0.01-1.0 pM), y sugieren que este efecto se lleva a cabo por la interacción de esta glucoproteína con los receptores del péptido intestinal vasoactivo (VIP). Por un lado, en los pacientes con SIDA se ha encontrado la gp120 en el líquido cefalorraquídeo, y, por el otro, la administración sistémica de gp120 produce distrofia en las neuronas corticales de las ratas neonatales (Glowa y cols., 1992). Los estudios recientes indican también que la secuencia de aminoácidos dentro de la región V3 de la gp120 está relacionada con el tropismo viral-celular, por lo que el neurotropismo y su determinante genético podrían ser la clave para explicar el porcentaje de pacientes seropositivos que desarrollan demencia. Power y cols. (1994) analizaron el DNA de los extractos *postmortem* de los pacientes con SIDA con infección viral cerebral. Por medio de la amplificación de la región que flanquea el asa V3, y de su clonación para determinar posteriormente su secuencia, encontraron que, en la posición 305 existe una prolina que al ser sustituida por histidina facilita el progreso de la demencia asociada con el SIDA. Los estudios de Di Stefano y cols. (1996) apoyan lo anterior, indicando que una secuencia específica de aminoácidos en la variante viral que infecta el cerebro facilita la infección (y la replicación) de las células blanco del SNC. Debido a que la microglía es un blanco común importante, se trató de inducir la infección *in vitro*. Sin embargo, en

este caso, la presencia del aminoácido en la posición 305, ya sea de la histidina o de la prolina, no originó diferencias en la replicación o infectividad de las células. Esta observación sugiere que puede haber otro factor relacionado con el desarrollo de la demencia. Cuando se analizaron los demás aminoácidos que conforman el asa V3 se encontró que esta región es altamente variable cuando se comparan las muestras de varios subtipos de VIH. El elemento común son los residuos de aminoácidos básicos con alta densidad de cargas positivas (Fouchier y cols, 1992). Asimismo, Layne y cols. (1992) propusieron que la unión inicial del virus con la célula ocurre cuando cierto número de fuerzas electrostáticas de atracción entre la gp120 y el receptor CD4, así como fuerzas repulsivas entre el virus y el glicocálix celular crean un umbral de unión. Una vez establecido este umbral de unión, es necesaria la interacción de las moléculas derivadas del *env* viral y de los correceptores celulares que se comentarán más adelante. Esto, agregado a los trabajos de Demaria, en 1996 y de Kwong, en 1998, da una idea de la interacción inicial entre el virus y la membrana celular. En primer lugar, el cambio conformacional induce la exposición de los sitios de atracción de las proteínas de la envoltura y del CD4. Los sitios en el asa V3 de la gp120 y de la gp41 interactúan al mismo tiempo con los proteoglicanos heparán sulfato (HSPGs) para estabilizar la unión del virus con la célula. En segundo lugar, el CD4 interviene en la activación de la fusión de la membrana celular y viral. Se ha establecido que los correceptores ayudan a un mayor reclutamiento de moléculas de unión con la formación subsecuente del poro de fusión. En tercer lugar, se inician señales de segundos mensajeros que favorecerán la incorporación y transcripción del material genético viral en el genoma del huésped (Demaria y Bushkin, 1996; Kwong y cols., 1998).

Empieza a dársele importancia al papel que desempeña la gp120 en la patología para conocer el mecanismo de la infección. Asimismo, se empieza a documentar la presencia de productos tóxicos, como el óxido nítrico, las especies reactivas de O₂, el glutamato y el factor de la necrosis tumoral- α (TNF α) en los pacientes que han desarrollado demencia. A partir de esto se derivó otra hipótesis en la cual se establece que el VIH-1 activa a la microglía, por medio de la gp120, por lo que los productos de ésta en altas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo llegan a ser neurotóxicos (Epstein y Gedelman, 1993). Además de la activación de la microglía y de la pérdida neuronal, hay una activación prominente de astrocitos, la cual se demuestra por el marcaje de la proteína ácida fibrilar glial.

Papel de los receptores a las citocinas en la producción de la demencia asociada con el SIDA

Complementariamente surgió la idea de la participación de ciertas citocinas en el desarrollo de la demencia asociada con SIDA. Estas moléculas son un grupo de proteínas que intervienen en las respuestas de defensa como reactivación inmune: inflamación, choque séptico, angiogénesis, adherencia celular, apoptosis e

inhibición de la replicación viral. Cada citocina puede tener varios efectos biológicos mediante su unión con receptores específicos. Por este medio se activan los sistemas intracelulares de los segundos mensajeros, para finalmente modificar la actividad de los factores de transcripción. Estos factores de transcripción reconocen secuencias específicas de los promotores de algunos genes, entre los que están aquellos que codifican para otras citocinas (Raport y cols., 1996). Algunos ligandos simplemente se acoplan al receptor sin modificar el sistema de señalización interna, lo que finalmente sugiere la existencia de un sistema inerte o antagonista, o bien de un sistema agonista o sinergista. Lo importante es que estas sustancias pueden actuar a distancia afectando la actividad de varios tejidos (Benvenistes y Benos, 1995). Las quimocinas son una familia de péptidos de 70 a 90 aminoácidos que se dividen en dos grupos: las α -quimocinas que se conocen como quimocinas CXC y tienen un aminoácido entre el primero y segundo residuos de cisteína, que están codificadas en el cromosoma 4 y su función es activar los neutrófilos, y las β - o CC-quimocinas, que tienen dos residuos de cisteína adyacentes y están codificadas en el cromosoma 17, y cuya función es activar a los monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos (Raport y cols., 1996). Los leucocitos responden a las quimocinas por medio de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs). Estos receptores son miembros de la superfamilia de moléculas que tienen 7 dominios transmembranales. La secuencia de aminoácidos de los receptores que unen a los ligandos funcionalmente relacionados, tiene una similitud del 20-80 %. Inclusive se ha aislado un receptor promiscuo, que fija tanto CXC como CC-quimocinas y que, al comparar su homología con los receptores respectivos, ésta es de 25 %. Fiorenza Cocchi y colaboradores encontraron que tres β -quimocinas diferentes (RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β) producidas por los linfocitos T CD8+, suprimen la replicación del VIH-1 y del virus de la inmunodeficiencia simiana (VIS) en las células mononucleares sanguíneas. Asimismo, se han identificado otras citocinas, a las que se les conoce como factores antivirales derivados de las células CD8+ (CAFs) y entre ellas está el interferón α y β , IL-8, TGF- β , TNF- α (Mackewicz, 1996).

Después de que se identificó que algunos receptores a quimocinas funcionan como correceptores para que se lleve a cabo la infección viral, el interés se dirigió a la búsqueda de una probable terapia a través de esta vía. Se identificó primero al CCR5 como el correceptor más importante para la infección primaria con la cepa VIH-1, la cual induce tropismo en los macrófagos. Así mismo, se encontró que algunos pacientes caucásicos VIH positivos que progresan muy lentamente o que son resistentes a la infección, presentan un receptor llamado CCR5- Δ 32, el cual carece de 32 pares de bases y, por lo tanto, la molécula está truncada y no se expresa en la superficie celular (Samson, 1996), lo que confirma la participación de este receptor como correceptor para la entrada del virus a la célula. Los experimentos subsecuentes demostraron que las células sanguíneas de estos pacientes se pueden infectar por otra cepa viral que utiliza una vía diferente usando el correceptor CXCR4 (Cho y cols.,

1998). Es interesante que inmediatamente después se hayan descubierto moléculas membranales que se denominaron CCR2b y CCR3, que funcionan como correceptores funcionales para un número importante de cepas de VIH-1. Trevor y Hoffman (1998) hicieron una lista de los correceptores para la infección con diferentes variantes de VIH-1 que se han descubierto recientemente (cuadro 6).

Estos antecedentes deben tomarse en cuenta para la integración fisiopatológica de la demencia, ya que los experimentos adicionales indican que hay una asociación simultánea entre la gp120 y el receptor CD4 y los diferentes correceptores, y que hay una asociación entre la gp120 y los receptores independientes, sin necesidad de interactuar con el CD4 (cuadro 7). En los cuadros 7 y 8 se resumen los diferentes receptores a citocinas y sus respectivas quimocinas.

En 1996, Schmidtmayerova y cols. encontraron MIP-1 α y MIP-1 β en la microglía y en los astrocitos de muestras de la corteza cerebral, en análisis postmortem de pacientes de SIDA. Al mismo tiempo, los marcadores para los receptores CXCR-4 y CCR-5 eran altos en neuronas y en neuroglía. En 1998, Sanders y cols. demostraron que las citocinas y sus respectivos receptores se extienden a las zonas en las que hay una lesión cerebral. Este grupo encontró un abundante marcaje para la β -quimocinas y CXCR-4, CCR-3 y CCR-5 dentro de los nódulos microgliales, lo que se correlaciona con el alto marcaje de histocompatibilidad (HLA-DR). El reclutamiento de la microglía a partir del parénquima circundante, así como la formación difusa de los nódulos microgliales, son uno de los hallazgos neuropatológicos en los pacientes con demencia. El marcaje intenso del MIP-1 β y del IL-8, particularmente en los pies astrocíticos que rodean a los vasos sanguíneos, sugiere que estas células pueden intervenir en el ingreso al cerebro de otras células que participan en los procesos inflamatorios (leucocitos).

Los trabajos recientes en los que se han utilizado estrategias conductuales para documentar la fisiopatología de la demencia asociada con SIDA (ver más adelante) han mostrado que la gp120 puede ser un factor importante para explicar estos hallazgos (Prospéro-García y cols., 1994; Phillips y cols., 1994; Henriksen y cols., 1995; Phillips y cols., 1996; Jacobson y cols., 1997). Asimismo, los experimentos bioquímicos y biofísicos indican que la gp120 actúa por medio de una tirosina cinasa que influye en el transporte activo de H⁺ y Na⁺, con la consecuente alcalinización del medio intracelular y la inhibición de la recaptura del glutamato dependiente del Na⁺ en los astrocitos; esto se asocia, al mismo tiempo, con la salida del glutamato de estas células, lo que activaría los canales de K⁺, provocando un aumento de glutamato y de K⁺ extracelular que activa, consecuentemente, a los receptores NMDA, y depolariza a las neuronas aledañas, que resulta en la entrada masiva de Ca²⁺ y su efecto neurotóxico (figura 4).

Además de lo anterior, se encontró que la gp120 tiene afinidad con el receptor β -adrenérgico, provocando la disminución del AMPc, de la fosforilación de proteínas de los filamentos intermedios, de los factores de crecimiento, de la expresión del antígeno HLA y del control de la producción de TNF- α , lo que contribuye al efecto tóxico observado en los oligodendrocitos (figura 5).

CUADRO 6
Correceptores para los virus de inmunodeficiencia humana y simiana

Correceptor	Otros nombres	Ligandos	Fusión viral	Expresión en la población celular CD4 (nativas)
CXCR4	LESTR, FUSINA	SDF-1	VIH-1 T-trófico	Macrófagos, linfocitos T CD4+
CCR5	CKR5	MIP1- α , MIP1- β , RANTES	VIS, VIH-1 M- trófico	Macrófago, células T CD4+ (memoria)
CCRb2	CKR2b	MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-2	Limitado a VIH-1	Monocitos, células T CD4+
CCR3	CKR3	Eotaxina, MCO-4, RANTES	HIV-1	Células T CD4+ (ayudadoras)
CXCR1	V28	Fractalkina	Limitado a VIH-1	Células T CD4+
CCR8	ChemR1	I-309	VIS, VIH-1	Monocitos activos y T CD4+
US28	-	RANTES, MIP- α , MCP-1	Limitado a VIH-1	¿?
GPR1	-	¿?	VIH-1 y VIS	Macrófagos
GPR15	BOB	¿?	VIH-1 y VIS	Macrófagos y células T CD4+
STRL33	Bonzo	¿?	VIH-1 y VIS	Linfocitos periféricos
Chem R23	-	¿?	Limitado a VIS	Células T CD4+ y dendríticas
APJ	-	¿?	VIH-1 y VIS	¿?

Los receptores a quimiocinas y el receptor huérfano (*orphan receptor*) actúan como cofactores de fusión para el VIS y el VIH-1 y son anotados con los ligandos conocidos, así como el patrón de expresión de las poblaciones celulares CD4+. Es importante notar que el VIH-1 utiliza a los receptores CCR5 o CXCR4, mientras que el VIS utiliza el CCR5 para la entrada viral. Los demás correceptores de la lista han sido probados usando un número limitado de cepas virales. Pero es necesario notar que la importancia de estos correceptores no está todavía clara *in vivo*. (Tomado de: Hoffman y Doras, Chemokines and coreceptors in HIV/SIV-host interactions, *AIDS* 1998 12suppl A s17-s26).

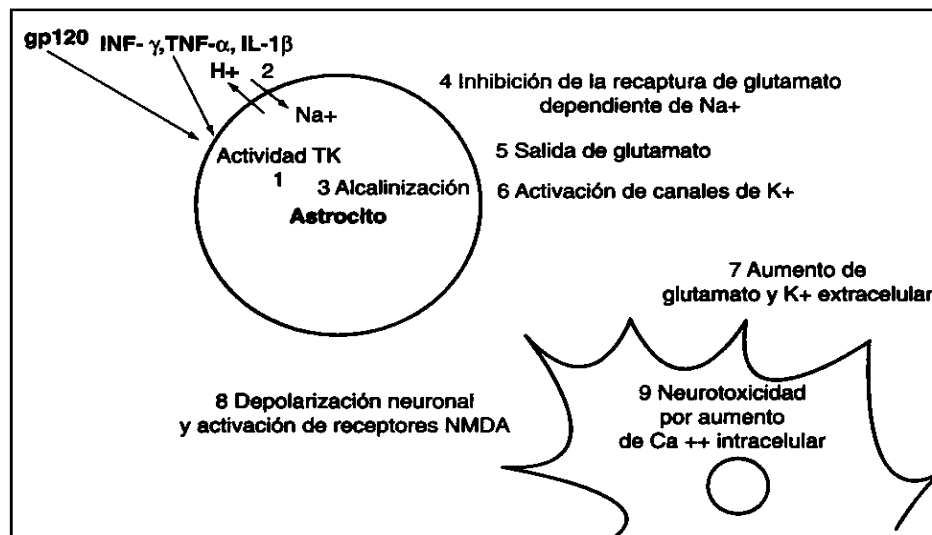


Figura 4. Probable mecanismo inductor del aumento de Ca⁺⁺ intracelular por la gp120. Se muestra la vía a través de la tirosina-cinasa que culmina con la activación de receptores NMDA.

Gurwitz y cols. también propusieron una hipótesis alternativa que explica el papel potencial del la gp120 (inclusive de la gp160) sobre la activación de los receptores CCR5 y CXCR4, y la liberación de los cannabinoides endógenos por los macrófagos. Esta idea se basa en que ambos receptores se relacionan con un aumento importante del Ca⁺⁺ intracelular y de la activación de fosfolipasa C, con la consecuente activa-

ción de precursores de anandamida a partir de los fosfolípidos de la membrana. A su vez, en 1998, Bagetta y cols. estudiaron otro mecanismo potencial que involucra a la gp120 del VIH-1 y a la activación de la enzima ciclo-oxigenasa tipo 2, que produciría un daño cerebral por apoptosis en la corteza cerebral de las ratas, inducido por un aumento de la prostaglandina E2 y de sus metabolitos.

CUADRO 7
Tipos de receptores identificados experimentalmente que participan en la unión de la gp120

Receptor principal	Correceptor asociado al CD4	Correceptor independiente al CD4
CD4	CCR5 (Infección temprana)	CXCR4 (Infección tardía) también se conoce como LESTR o FUSINA
	CCR3	
	CCR1	
	CCR2B	
	STRL33	
	CCRA GANGLIOSIDO M3 (G.M3)	GALACTOSIL- SERAMIDA (GAL-SER)

En este cuadro se indican los tipos de correceptores que pueden estar o no asociados al receptor principal CD4 durante la infección celular por el VIH-1. Recientemente han recibido especial atención los receptores al Gangliosido M3 y a la Galactosil-Seramida.

Modelos animales para el estudio de las complicaciones neurológicas del SIDA y de la demencia asociada con esta enfermedad

Para estudiar las anomalías neurológicas relacionadas con la infección por VIH se han usado varias aproximaciones que se enumeran en el cuadro 9. Se desarrolló un modelo felino usando el virus de la inmunodeficiencia felina (VIF), con el que se encontraron datos fisiológicos, neurológicos y conductuales similares a los encontrados en los pacientes con SIDA (Henriksen y cols., 1995). La infección por VIF se describió recientemente en la patología de la inmunidad de los gatos domésticos. Tiene una prevalencia de 1.2 % en los animales con bajo riesgo, y de 14 % en los animales con alto riesgo. El virus es estructuralmente parecido al virus humano. También es un retrovirus de la subfamilia de los lentivirus. Clínicamente causa una inmunodepresión severa y fatal en los huéspedes receptivos, caracterizada por linfadenopatía generalizada y el aumento de las infecciones oportunistas y de las complicaciones severas que llevan a la muerte al animal (Ishida y cols., 1989). Por otro lado, se producen cambios citoesqueléticos en las neuronas corticales (Jacobson y cols., 1997) y en las señales neurofisiológicas de los gatos (Prospéro-García y cols., 1994). De hecho, la infección experimental con la cepa Maryland del VIF les causa una enfermedad aguda parecida a la de los seres humanos (Phillips, 1994; Phillips, 1996), lo que podría darle validez como modelo a la infección con el VIF en los gatos (Henriksen, 1995) para estudiar indirectamente el SIDA y la demencia relacionada con el SIDA. El VIF produce inmunodeficiencia y signos neurológicos, marcha alterada y función motora anormal. Se aisló el virus del líquido cefalorraquídeo, demostrando un rango de 1 a 7.5 %, pleocitosis, producción aumentada de IgG, gliosis

CUADRO 8
Correceptores asociados a la unión con la gp120 derivado del VIH, VIF y el VIS y algunas citocinas

Correceptor	Quimiocinas y glicoproteínas (gp120) asociadas
CD4	gp120 derivada del VIH, VIF, VIS
CCR5	RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , gp120 derivada del VIH, VIF, VIS
CXCR4	SDF-1 (PBSF-1), citocinas CXC y gp120 del VIH
CCR3	Eotaxina y gp120 del VIH
CCR1	gp120 del VIH
CCR2B	gp120 del VIH
STRL33	Orfanina, gp120 del VIH y VIS
CCR4	gp120 del VIH
GM3	gp120 del VIH
GAL-SER	gp120 del VIH

En este cuadro se hace una recopilación de los diferentes correceptores y su afinidad a los diferentes tipos de gp120 y algunas citocinas.

subcortical, infiltración perivascular de tipo mononuclear y nódulos gliales. Además, Podell y cols. demostraron que la evaluación radiodiagnóstica después de la administración intravenosa del FIV-MD a los 8 meses de edad induce anomalías neurológicas que pueden persistir hasta los 16 meses. La encefalopatía se caracteriza por la disminución de los neutrófilos, de la función de las células asesinas y de los linfocitos CD4, lo que se correlaciona clínicamente con las características observadas en los pacientes infectados con el VIH-1.

En los primates también se desarrolló un modelo que parte del conocimiento de la existencia de un grupo de virus (VIS), que también son lentivirus, que al mismo tiempo comparten varias porciones genéticas con el VIH-1 y el VIH-2. Los genes *gag* y *pol* presentan una similitud de entre 55 y 60 % en la secuencia de aminoácidos, cuando se comparan tres cepas diferentes de SIV con el HIV-1 (Desrosiers y cols., 1990). Además, tanto el VIS como el VIH pueden infectar el sistema nervioso central, y las manifestaciones neurológicas son parecidas a las observadas en los seres humanos. Entre las características que comparten el VIS y el VIH están la morfología y la organización genética, el tropismo para los linfocitos CD4+ y los macrófagos, los extragenes *tat*, *rev*, *vif*, *vpr* y *nef* que no tienen otros lentivirus. Usan el receptor CD4 y algunos correceptores para ingresar a la célula, inducen la citoplasticidad, y tienen capacidad para inducir un padecimiento infeccioso de larga duración, caracterizado por una enfermedad parecida al SIDA, depresión de linfocitos CD4, infecciones oportunistas, notable pérdida de peso, neoplasma y encefalitis granulomatosa multifocal (Kestler y cols., 1990; Lackner y cols., 1991).

En 1995, Persidsky y cols. mencionaron algunos hallazgos en las cabras infectadas con el lentivirus de la

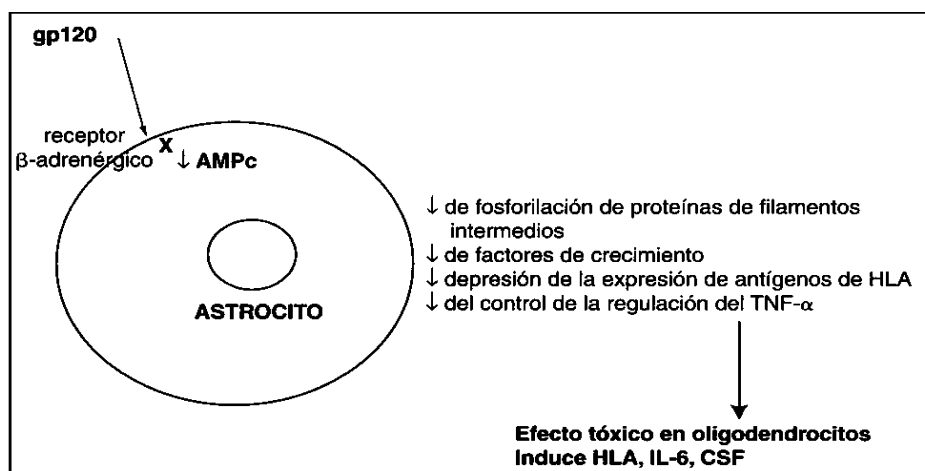


Figura 5. Probables vías activadas por la gp120 que contribuyen secundariamente al daño neuronal. Aquí se plantea la hipótesis del daño a los oligodendrocitos.

artritis y de la encefalitis caprina, y describieron un cuadro progresivo y lento de disfunción motora, pérdida de la coordinación y del equilibrio, debilidad y un tremor parecido al observado en los pacientes con demencia. Esto tiene sus antecedentes en las descripciones hechas por Sigurdsson y Palsson, en 1958, en las que consideran al virus Visna como el agente de la infección lenta, progresiva y desmielinizante en las ovejas. Ambos virus pueden infectar los macrófagos y los monocitos. Sin embargo, los estudios posteriores indican que la patogénesis es diferente de la establecida por el HIV-1, ya que los primeros no infectan las células CD4+ ni inducen inmunodeficiencia. La contribución de estos modelos fue la propuesta de que las citocinas producidas por las células infectadas son la causa de las alteraciones neurológicas observadas en ambas especies.

En 1991, Kay y cols. propusieron otro modelo en ratones infectados con el virus de la leucemia murina, que es un retrovirus. La patología desarrollada es una mieloencefalopatía acompañada de degeneración neuronal crónica no inflamatoria, caracterizada por vacuolas y gliosis difusa en los límites de la materia blanca y gris. Histopatológicamente, las células infectadas son las células perivasculares endoteliales, los oligodendrocitos y las neuronas. La liberación de neurotoxinas por la microglía y los macrófagos puede acelerar el proceso en los sitios de degeneración espongiiforme. Las desventajas de este modelo son que las neuronas y los oligodendrocitos también se infectan, que las lesiones primarias involucran al sistema motor y que las observaciones de varios grupos varían (Persidsky y cols., 1995; Sei y cols., 1995) de acuerdo con la magnitud del daño y la evolución clínica de la enfermedad.

Por otra parte, Toggas y cols. (1994), desarrollaron un ratón transgénico para estudiar la actividad patogénica de la gp120 en el cerebro intacto, y encontraron un espectro de cambios neurales y gliales similares a los que aparecen en los pacientes infectados con VIH-1. Al parecer, la gp120 puede ejercer sus efectos indirectamente sobre las neuronas (Lipton, 1991;

Lipton, 1998), y se han discutido varios de los mecanismos que podrían involucrar a los receptores NMDA y al incremento de Ca^{++} intracelular en esta patología (Levi, 1993; Benos, 1994a).

Se han desarrollado modelos transgénicos que expresan todo el genoma del VIH-1 en las neuronas (Thomas y cols., 1994), y otros que expresan una parte del mismo VIH-1, por ejemplo, la secuencia que codifica para la gp120 (Toggas y cols., 1994). En el primer caso, los productos de los transgenes se expresan principalmente en el tálamo anterior y en las neuronas espinales motoras. Los animales desarrollan un síndrome motor caracterizado por hipoactividad y debilidad. La patología común desarrolla un proceso desmielinizante y de degeneración axonal. En este modelo fue difícil documentar los demás hallazgos observados en el SIDA pero en el segundo caso, Toggas y cols. encontraron la reducción de 40 % de las neuronas y el predominio de astrogliosis difusa. Los mecanismos patogénicos se están investigando intensamente.

Recientemente se desarrolló un modelo en los ratones con inmunodeficiencia combinada severa (Dentro, 1995), que carecen de linfocitos B y T debido a un defecto en el receptor de células T y a un rearrreglo de la cadena variable de las inmunoglobulinas. Cuando se inocula el VIH-1 intracerebralmente se desarrolla astrogliosis, pero cuando se inoculan macrófagos infectados con el VIH-1 aumenta el número de macrófagos o células multinucleadas del huésped en el sitio de la inyección. El marcaje para la producción de citocinas y la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad indican un estado de activación inmune. El desarrollo de astrogliosis y los cambios morfológicos son similares a los encontrados en los pacientes con SIDA.

Conclusiones

La demencia asociada con el SIDA es una complicación que disminuye la calidad de vida del paciente. Es

CUADRO 9
Enumeración de las aproximaciones experimentales usadas hasta el momento para estudiar la inmunodeficiencia y el desarrollo de la demencia o de la patología del sistema nervioso central

<i>Modelo</i>	<i>Agente infeccioso</i>
Humano	VIH-1
Simio	VIS
Gato	VIF
Cabra	Lentivirus de la encefalitis-artritis caprina
Oveja	VISNA
Ratón	Virus de la leucemia murina
Ratón	Inmunodeficiencia severa y combinada + VIH-1 o macrófagos infectados
Ratón	Transgenes del VIH-1 completo o incompleto en el genoma del ratón

muy importante entender su fisiopatología por lo que es necesario el seguimiento directo de los pacientes infectados con el VIH, así como el estudio de los modelos animales. En la fase clínica se han demostrado diversas alteraciones neurológicas que van desde los trastornos del sueño, caracterizados por la disminución del sueño de movimientos oculares rápidos y del sueño de ondas lentas 2, junto con el aumento del porcentaje de sueño de ondas lentas, de la dispersión de las fases 3 y 4 durante toda la noche (Kubicki y cols., 1988; Moeller y cols., 1991; Norman y cols., 1992), de fatiga y de discapacidad como índice de la progresión de la enfermedad (Darko y cols., 1992; Darko y cols., 1996) hasta el mal funcionamiento de los procesos cognoscitivos, como la dificultad para concentrarse y la disminución de la velocidad de los movimientos (Price, 1988). Atkinson y cols. dirigieron su atención a una alteración de tipo subcortical, que se comprobó posteriormente con el deterioro neuropsicológico en la velocidad del movimiento y en el control motor, en la concentración, en la resolución de problemas y en el deterioro de la ejecución visual-espacial (Navia, Cho y Petit, 1986; Price y cols., 1988). Algunas veces se pueden incluir la paranoia o la hipomanía, con un deterioro cognoscitivo no aparente (Buhrich, Copper y Freed, 1988; Power y cols., 1995). Estos datos impulsaron a buscar un modelo animal en el que se presentaran las manifestaciones conductuales, y correlacionarlas con los daños neuronales y morfológicos para estudiar la demencia asociada con el SIDA. Las aproximaciones utilizadas van desde el seguimiento de las personas seropositivas, haciendo evaluaciones serológicas, estudios de la evolución clínica de la enfermedad y del grado de demencia desarrollada, hasta el estudio morfológico final, que siempre es postmortem, y que sólo sirve para relacionar e inferir la patología.

El estudio de los animales que muestran un cuadro clínico parecido al de los seres humanos, como el si-

mio, el gato, la cabra, la oveja y el ratón (cuadro 9), es una alternativa más para correlacionar la evolución clínica y la demencia desarrollada; sin embargo, en estas condiciones, las patologías infecciosas agregadas por el estado inmunodeficiente del sujeto dificultan un poco la interpretación de los resultados. Asimismo, otras condiciones patológicas, como las observadas en el ratón con inmunodeficiencia severa combinada, que fue inoculado con VIH-1, ofrecen un enfoque que ha recibido un gran apoyo debido a las alteraciones del sistema inmune y al daño del sistema nervioso central. La primera hipótesis sobre este daño es que se debe a un mecanismo directo en el que el VIH-1 infecta a las neuronas y es responsable de las alteraciones morfológicas observadas. Pero al encontrarse que las neuronas raramente se infectan (menos del 1 %) se intentó demostrar un mecanismo indirecto por medio de las citocinas. La correlación entre los niveles altos de TNF α , IL-8, IL-1, IL-6 en el líquido cefalorraquídeo, los niveles altos de gp120, así como el número de astrocitos y microglía activados dentro del sistema nervioso, hacen suponer que el daño es indirecto. En todos estos casos, las hipótesis emitidas acerca de la participación del sistema inmune y, especialmente, de las células CD4+, han recibido una gran atención sobre el desarrollo de la demencia. Por otra parte, los estudios *in vitro* apoyan el efecto neurotóxico de la gp120 y surge una nueva pregunta acerca del mecanismo probable de este proceso. Cuando la atención se dirige más específicamente al genoma viral, en particular al que codifica para la gp120, aparecen los modelos transgénicos en ratones, que expresan todo el genoma del VIH-1, o sólo parte de él (gp120). Los resultados apoyan la participación de ésta en la DAS en el ratón transgénico que expresa la gp120. La aproximación experimental alterna es la que basa el estudio de la administración intracerebroventricular de la gp120 que evalúa los efectos cuando el animal no está

inmunológicamente comprometido. En ese sentido, la atención se ha dirigido a la participación de la gp120 en la fisiopatología de la demencia asociada con el SIDA, por lo que éste es actualmente un campo de estudio potencialmente nuevo que, además, da la oportunidad de efectuar hacer manipulaciones farmacológicas

para comprender mejor el mecanismo dirigido por la gp120.

Este trabajo fue apoyado por el donativo IN209797 de DGAPA otorgado a OPG.

REFERENCIAS

1. ATKINSON JH, GRANT Y, KENNEDY C J, RICHMAN DD, SPECTOR SA, McCUTCHAN JA: Prevalence of psychiatric disorders among men infected with human immunodeficiency virus. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 45:859-864, 1988.
2. BAGETTA G, CORASANITI MT, PAOLETTI AM, BERLIOCCI L, NISTICO R, GIAMMARIOLO AM, MALORNI W, FINAZZI-AGRO A: HIV-1 gp120—induced Apoptosis in the rat neocortex involves enhanced expression of cyclooxygenase type 2 (COX-2). *Biochem Biophys Res Commun*, 244:819-824, 1998.
3. BALTER M: A second coreceptor for HIV in early stages of infection. *Science*, 272:1740, 1996.
4. BALTIMORE DC, FEINBERG MB: HIV revealed: toward a natural history of infection. *N Engl J Med*, 132:1673, 1989.
5. BELMANAL, DIAMON G, DICKSON D: Pediatric Acquired Immunodeficiency syndrome. Neurologic syndromes. *Am J Dis Child*, 142:29-35, 1988.
6. BENCHERIF B, ROTTENBERG DA: Neuroimaging of the AIDS demencia complex. *AIDS*, 12:233-244, 1998.
7. BENOS DJ, MCPHERSON S, HAHH BH, CHAIKIN MA, BENVENISTES EN: Cytokines and HIV envelope glycoprotein gp120 stimulate Na⁺/K⁺ exchange in astrocytes. *J Biol Chem*, 269(19):13811- 13816, 1994.
8. BENVENISTE ET, BENOS JD: TNF and IFN mediated signal transduction pathways: effects on glial cell gene expression and function. *FASEB J*, 9:1577-1584, 1995.
9. BRENNEMAN DE, WESTBROOK GL, FITZGERALD SP, ENNIST DL, ELKINS KL, RUFF MR, PERT CB: Neuronal cell killing by the envelope protein of HIV and its prevention by vasoactive intestinal peptide. *Nature*, 335:639-642, 1998.
10. CHO MW, LEE MK, CARNEY MC, BERSON JF, DOMS RW, MARTIN MA: Identification of determinants on a dual-trophic human immunodeficiency virus type-I envelope glycoprotein that confer usage of CXCR4. *J Virol*, 72:2509-2515, 1998.
11. CHRYSICOPOLOUS HS, PRESS GA, GRAFE MR, HESSELINK JR, WILEY CA: Encephalitis caused by human immunodeficiency virus. CT and MR imaging manifestations with clinical and pathology correlation. *Radiology*, 175:185-191, 1990.
12. CLAPHAM PR: HIV and chemokines: ligands sharing cell-surface receptor. *Trends Cell Biol*, 7:264-268, 1997.
13. COCCHI F, DEVICO AL, GARZINO-DEMO A, LUSSO P, GALLO RC: Role of β -chemokines in suppressing HIV replication. *Science*, 274:22, 1394-1395, 1996.
14. DARKO DF, MITLER MM, PROSPERO-GARCIA O, HENRIKSEN SJ: Sleep and lentivirus infection: Parallel observations obtained from human and animal studies. *SRS Bulletin*, 2(3):43-51, 1996.
15. DEMARIA S, BUSHKIN Y: Soluble CD4 induces the binding of human immunodeficiency virus type I to cell via the V3 loop of glycoprotein 120 and specific sites in glycoprotein 41. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 12(4):281-290, 1996.
16. DESROSIERS RC: The simian immunodeficiency viruses. *Ann Rev Immunol*, 8:557-578, 1990.
17. DI STEFANO M, WILT S, GRAY F, DUBOIS-DALCQ M, CHIODI F: HIV type I V3 sequences and the development of dementia during AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 12(6):471-476, 1996.
18. DORANZ BJ, RUCKER J, YI Y: A dual-trophic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the β -chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactor. *Cell*, 85:1149-1158, 1996.
19. EPSTEIN LG, SHARER LR, GOUDSMIT J: Neurological and neuropathological features of human immunodeficiency virus infection in children. *Ann Neurol*, 23:519-523, 1988.
20. EVERALL IP, LUTHERT PJ, LANTOS PL: Neuronal loss in the frontal cortex in HIV infection. *Lancet*, 337:1119-1121, 1991.
21. FARNARRIER G, SOMMA-MAUVAIS H: Multimodal evoked potentials in HIV infected patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 41:355-364, 1990.
22. FOUCHIER RAM, GROENINK M, KOOTSTRA NA, TERMETTE M, HUISMAN HG, MIEDEMA F, SCHUITMAKER H: Phenotype-associated sequence variation in the third variable domain of the human immunodeficiency virus type I gp120 molecule. *J Virol*, 66:3183-3187, 1992.
23. GENDELMAN HE, LIPTON SA, TARDIEU M, BUKRINSKY MI, NOTTET HSLM: The neuropathogenesis of HIV-1 infection. *J Leukoc Biol*, 56:389-398, 1994.
24. GLOWA JR, PANLILIO LV, BRENNEMAN DE, GOZES I, FRIDKIN M, HILL JM: Learning impairment following intracerebral administration of the HIV envelope protein gp120 or a VIP antagonist. *Brain Res*, 570(1-2): 49-53, 1992.
25. GRANT I, ATKINSON J, KESSELINK JR: Evidence of early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency. *Ann Intern Med*, 107:828-836, 1987.
26. GREENE WC: The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*, 324(5):308-317, 1991.
27. GURWITZ D, KLOOG Y: Do endogenous cannabinoids contribute to HIV-mediated immune failure?. *Mol Med Today*, 196-200, 1998.
28. HENRIKSEN SJ, PROSPERO-GARCIA O, FOX HS, BLOOM FE, ELDER JH: FIV as a model for study of lentivirus infection of the CNS. En: Oldstone, Vitkovic L (Eds). *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 202, Springer-Verlag, Nueva York, 1995.
29. HENRIKSEN SJ, PROSPERO-GARCIA O, PHILLIPS TR, FOX HS, BLOOM FE, ELDER JH: Feline immunodeficiency virus as a model for study of lentivirus infection of the central nervous system. *Curr Top Microbiol Immunol*, 202:167-186, 1995.
30. HOFFMAN TL, DOMS RW: Chemokines and coreceptors in HIV/SIV-host interactions. *AIDS*, 12(supl A): S17-S26, 1998.
31. ISHIDA T, WASHIZU T, TORIYABE KM, MOTOYOSHI S, TOMODA I, PEDERSEN NC: Feline immunodeficiency virus infection in cats of Japan. *J Am Vet Med Assoc*, 194:221-225, 1989.
32. JASSEN RS, CORNBLAT DR, EPSTEIN LG, MCARTHUR J, PRICE RW: Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the nervous system: report from the American Academy of Neurology, AIDS task force. *Neurology*, 39:119-122, 1989.
33. JOHNSON RT, MCARTHUR JC, NARAVAN O: The neurobiology of human immunodeficiency virus infection. *FASEB J*, 2:2970-2981, 1988.
34. KAY DG, GRAVEL C, ROBITAILE Y, JOLICOEUR P: Retrovirus-induced spongiform myeloencephalopathy in mice: regional distribution of infected target cells and neuronal loss occurring in the absence of viral expression in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88:1281-1285, 1991.

35. KESTLER H, KODAMA T, RINGLER D, MARTHAS M, PEDERSEN N, LACKNER A, REGIER N, SEHGAL P, DANIEL M, KING N, DESROSIER R: Induction of AIDS in Rhesus monkeys by molecular cloned simian immunodeficiency virus. *Science*, 248:1109-1111, 1990.
36. KETZLER S, WEISS S, HAUG H, BUDKA H: Loss of neurons in the frontal cortex in AIDS brain. *Acta Neuropathol (Berl)*, 80:92-94, 1990.
37. KRUCKER T, TOGGAS SM, MUCKE L, SIGGINS GR: Transgenic mice with cerebral expression of human immunodeficiency virus type-I coat protein gp120 show divergent changes in short- and long-term potentiation in CA1 hippocampus. *Neuroscience*, 83(3):691-700, 1998.
38. KUBICKI ST, HENKES H, TERSTEGGE K, RUF B: AIDS related sleep disturbances: A preliminary report. En: *HIV and Nervous System*. Gustav Fischer, Stuttgart, Nueva York. 97-105, 1988.
39. KWONG PD, WYATT R, ROBINSON J, SWEET RW, SODROSKI J, HENDRICKSON WA: Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature*, 93:648-659, 1998.
40. LACKNER AA, SMITH MO, MUNN RJ, MARX DJ, GARDNER MB, DANDEKAR S: Localization of simian immunodeficiency virus in the central nervous system of Rhesus monkey. *Am J Pathol*, 139(3):609-621, 1991.
41. LANG W, PERKINS H, ANDERSON RE: Patterns of T-lymphocyte changes with human immunodeficiency virus infection: from seroconversion to the development of AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2:63-69, 1989.
42. LAYNE SP, MERGES MJ, DEMBO M, SPOUGE JL, CONLEY SR, MOORE JP, RAINA JL, RENAH, NARA PL: Factors underlying spontaneous inactivation and susceptibility to neutralization of human immunodeficiency virus. *Virology*, 189:695-714, 1992.
43. LEVI G, PATRIZIO M, BERNARDO A, PETRUCCI TC, AGRESTI C: Human immunodeficiency virus coat protein gp120 inhibits the β -adrenergic regulation of astroglial and microglial function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90:1541-1545, 1993.
44. LIPTON SA, GENDELMAN HE: Demencia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*, 332:934-940, 1995.
45. LIPTON SA: Calcium channel antagonists and human immunodeficiency virus coat protein-mediated neuronal injury. *Ann Neurol*, 30:110-114, 1991.
46. LIPTON SA: Neuronal injury associated with HIV-I: Approaches to treatment. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 38:159-177, 1998.
47. MACKEWICZ CE, BARKER E, LEVY JA: Role of β -chemokines in suppressing HIV replication. *Science*, 274(22):1393-1394, 1996.
48. MAINI CL, PIGORINI F, PAU FM: Cortical cerebral blood flow in HIV-1 related demencia complex. *Nucl Med Commun*, 11:639-648, 1990.
49. MELLORS JW: Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med*, 122:573-579, 1995.
50. MOELLERAA, OECHSNER M, BACKMUND HC, POPESCU M, EMMINGER C, HOLSBOER: Self-reported sleep quality in HIV infection: Correlation to the stage of infection and Zidovudine therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 4(10):1000-1003, 1991.
51. NAVIA BA, EUN-SOOK C, PETITO C, PRICE RW: The AIDS demencia complex. II. *Neuropathology Ann Neurol*, 19:525-535, 1986.
52. NORMAN SE, CHEDIAK AD, FREEMAN C, KIEL M, MENDEZA, DUNCAN R, SIMONEAU J, NOLAN B: Sleep disturbances in men with asymptomatic human immunodeficiency (HIV) infection. *Sleep*, 15(2):150-155, 1992.
53. OPP MR, RADY PL, HUGHES TK, CADET P, TYRING SK, SMITH EM: Human immunodeficiency virus envelope glycoprotein 120 alters sleep and induces cytokine mRNA expression in rats. *Am J Physiol*, 270:12963-12970, 1996.
54. OZTURK GE, KOHLER PF, HORSBURGH CR: The significance of antilymphocyte antibodies in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and their sexual partners. *J Clin Immunol*, 7:130-139, 1987.
55. PANTALEO G, GRAZIOSI C, DEMAREST JF: HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinical latent stage of disease. *Nature*, 362:355-358, 1993.
56. PERSIDSKY Y, NOTTET HS, SASSEVILLE V, EPSTEIN LG, GENDELMAN HE: The development of animal model system for HIV-1 encephalitis and its associated demencia. *J Neurovirol*, 1:229-243, 1995.
57. PHILLIPS TR, PROSPERO-GARCIA O, PUAOI DL, LERNER DL, FOX HS, OLMSTED RA, BLOOM FE, HENRIKSEN SJ, ELDER JH: Neurological abnormalities associated with feline immunodeficiency virus infection. *J Gen Virol*, 75:979-987, 1994.
58. PHILLIPS TR, PROSPERO-GARCIA O, WHEELER DW, WAGAMAN PC, LERNER DL, FOX HS, WHALEN LR, BLOOM FE, ELDER JH, HENRIKSEN SJ: Neurologic dysfunction caused by a molecular clone of feline immunodeficiency virus, FIV-PPR. *J Neurovirol*, 2(6):338-396, 1996.
59. POWER R, JOHNSON RT: HIV-1 associated demencia: Clinical features and pathogenesis. *Can J Neurol Sci*, 22:92-100, 1995.
60. POWER C, MCARTHUR JC, JOHNSON RT, GRIFFIN DE, GLASS JD, PERRYMAN S, CHESEBRO B: Demented and nondemented patients with AIDS differ in brain-derived human immunodeficiency virus type 1 envelope sequences. *J Virol*, 68:4643-4649.
61. PROSPERO-GARCIA O, HEROLD N, PHILLIPS TR, ELDER JH, BLOOM FE, HENRIKSEN SJ: Sleep patterns are disturbed in cats infected with feline immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91:12947-12951, 1994.
62. PRICE RW, PERRY RW: *HIV, AIDS and the Brain*. Raven Pres. Nueva York, 1994.
63. PRICE RW, BREW B, SIDTIS J, ROSENBLUM M, SCHECK AC, CLEARY P: The brain and AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS demencia complex. *Science*, 239:586-592, 1988.
64. PULLIAM L, CLARKE JA, MCGRATH MS, MOORE D, MCGUIRE D: Monokine products as predictor of AIDS demencia. *AIDS*, 10(13):1495-1500, 1996.
65. PULLIAM L, GASCON R, STUBBLEBINE M, MCGUIRE D, MCGRATH MS: Unique monocyte subset in patients with AIDS demencia. *Lancet*, 349(9053):692-695, 1997.
66. RAPORT JC, SCHWEICKART VL, CHANTRY D, EDDY RL Jr, SHOWS BT, GODISKAR, GRAY PW: New members of the chemokine receptor gene family. *J Leukoc Biol*, 59:18-23, 1996.
67. RATNER L: Glucosidase inhibitors for treatment of HIV-1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 8:165-173, 1992.
68. ROYAL W, UPDIKE M, SELNES OA: HIV-1 infection and nervous system abnormalities among a cohort of intravenous drug users. *Neurology*, 41:1905-1910, 1991.
69. SAAGS MS, HOLODNIY M, KURITZKES DR, O'BRIEN WA, COOMBS R, POSCHER ME, JACOBSEN DM, SHAW GM, RICHMAN DD, VOLBERDING PA: HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med*, 2(6):625-629, 1996.
70. SAMSON M, LIBERT F, DORANZ BJ: Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*, 382:722-725, 1996.
71. SEIHEAN D, DUYCKAERTS C, VAZEUS R, BOLGERT F, BRUNET P, KATLAMA C, GENTILINI M, HAUW J: HIV-I-Associated cognitive/motor complex: Absence of neuronal loss in the cerebral neocortex. *Neurology*, 43:1492-1499, 1993.
72. SMITH T, JACOBSEN J, TROJABORG W: Myelopathy and HIV infection. *AIDS*, 4:589-591, 1990.
73. SNIDER WD, SIMPSON DM, NIELSEN S, GOLD GWM, METROKA CE, POSNER JB: Neurological complications of acquired immunodeficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol*, 14:403-418, 1983.
74. STANLEY J, HENRIKSEN SJ, PROSPERO-GARCIA O, PHILLIPS TR, ELDER JH, YOUNG WG, BLOOM FE, FOX HS: Cortical neuronal cytoskeletal changes associated with FIV infection. *J Neurovirol*, 3:283-289, 1997.

75. THOMAS FP, CHALK ME, LALONDE R, ROBITAILE Y, JOLICOEUR P: Expression of human immunodeficiency virus type 1 in the nervous system of transgenic mice leads to neurological disease. *J Virol*, 68:7099-7107, 1994.
76. TOGGAS SM, MASLIAH E, ROCKENSTEIN EM, RALL GF, ABRAHAM CR, MUCKE L: Central nervous system damage produces by expression of the HIV-1 coat protein gp120 in transgenic mice. *Nature*, 367(6459):188-193, 1994.
77. TSOUKAS CM: *The Role of Surrogate Markers of HIV Infection*. McGill AIDS Centre. Montreal, Quebec, Health Canada, Otoño, 1995.
78. WARNER CG: AIDS and the immune system. *Sci Am*, 269(3):100-105, 1993.
79. WESSELINGH SL, TYOR WR, GRIFFIN DE: Cytokines and HIV-Associated demencia. En: *Cytokines and the CNS*. Ransohoff RM, Benveniste EN (eds). CRC Press. 287-306, 1996.
80. WIEGAND M, MOLLER AA, SCHREIBER W, KRIEG JC, HOLLSBOER F: Alterations of nocturnal sleep in patients with HIV infection. *Acta Neurol Scand*, 83:141-142, 1991.
81. WILEY CA, MASLIAH E, MOREY M: Neocortical damage during HIV infection. *Ann Neurol*, 29:651-657, 1991.
82. WILEY CA, SOONTORNNIYOMKIJ V, RADHAKRISHNAN L, MASLIAH E, MELLORS J, HERMANN SA, DAILEY P, ACHIM CL: Distribution of brain HIV load in AIDS. *Brain Pathol Apr*, 8(2):277-284, 1998.
83. WOLKINSKY SM, RINALDO CR, KWOK S: Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection a median of 18 months before a diagnostic western blot. Evidence from a cohort of homosexual men. *Ann Intern Med*, 111:961-972, 1989.
84. YOSHIOKA M, BRADLEY WG, SHAPSHAK P, NAGANO I, STEWART RV, XIN K, SRIVASTAVA A, NAKAMURA SHOZO: Role of immune activation and cytokine expression in HIV-1 associated neurological diseases. *Adv Neuroimmunol*, 5:335-358, 1995.

**RESPUESTAS DE LA SECCION
AVANCES EN LA PSIQUIATRÍA
Autoevaluación**

1. b
2. c
3. d
4. e
5. d
6. a
7. e
8. d
9. c
10. b
11. c
12. c
13. b