

# Terapia antirretroviral en neurosida: prospectos de la vía olfatoria

Robles Liliana,<sup>1,2</sup> Penalva de Oliveira Augusto C,<sup>3,4</sup> Vidal José E,<sup>3</sup>  
Vasconcellos Faria Andréia,<sup>5</sup> Cedeno-Laurent Filiberto,<sup>1</sup> Trujillo J Roberto<sup>1</sup>

## RESUMEN

Las complicaciones neurológicas asociadas al virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) comprenden un espectro amplio, siendo el complejo demencial asociado a SIDA (CDS) una de las patologías más frecuentes. Las células de la microglia y astrocitos tienen un papel importante en la neuropatogénesis funcionando como reservorio viral y perpetuando la enfermedad. La limitada penetración de los medicamentos antirretrovirales al sistema nervioso central (SNC) impide la completa erradicación de los desórdenes neurológicos asociados al VIH/SIDA, por lo que nuevas vías de administración de estos medicamentos representan un área de investigación prometedora. En esta revisión describimos adelantos en materia del CDS, así como el papel de los antirretrovirales en neurosida; estudios clínicos de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y perspectivas a futuro en el área de terapéutica.

**Palabras clave:** SNC, CDS, antirretrovirales, VIH, SIDA, vía olfatoria.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(3): 231-239

## Antiretroviral therapy in neuro HIV: olfactory pathway prospects

## ABSTRACT

Neurological complications associated to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) are widely described. AIDS dementia complex (ADC) is one of the most common complications encountered. Microglial cells and astrocytes are important in the neuropathogenesis functioning as viral reservoir and perpetuating the infection. The limited penetration of antiretroviral therapy to the central nervous system (CNS) hampers the complete eradication of neurological disorders associated to HIV/AIDS, so that newer ways of administration represent a promising area of research. In this review, we will describe the most recent findings on ADC, as well as the role of antiretrovirals in neuroAIDS; clinical studies of the National Institutes of Health (NIH) and future prospects in therapy.

**Key words:** NS, ADC, antiretroviral, HIV, AIDS, olfactory pathway.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(3): 231-239

## INTRODUCCIÓN

El SIDA se reconoce como una entidad clínica en el año de 1981<sup>1</sup> y al VIH-1 como su agente causal en 1983.<sup>2</sup> De acuerdo con el Programa de las Nacio-

nes Unidas en VIH/SIDA la epidemia ha tomado un número acumulativo de más de 60 millones de personas. Del total de pacientes infectados, de 30 a 60% presentan síntomas neurológicos y en más de 80% se puede encontrar neuropatología en hallazgos posmortem.<sup>3-5</sup>

Las complicaciones neurológicas asociadas al VIH-1 se clasifican en primarias y secundarias. Las complicaciones directas o primarias incluyen: el complejo demencial de SIDA (CDS), la mielopatía vacuolar, la meningitis aséptica y la neuropatía periférica.<sup>6,7</sup> Dentro de las complicaciones neurológicas secundarias se encuentran infecciones por patógenos oportunistas, así como neoplasias.<sup>6,7</sup>

El CDS es una de las complicaciones neurológicas más frecuentes del VIH-1.<sup>3,4</sup> En los Estados Unidos se reporta en 1999 una incidencia de 7% anual durante los primeros dos años del diagnóstico de SIDA, aumentando hasta 15% de los pacientes previo a su fallecimiento.<sup>8</sup> Se ha descrito que de 3 a 10% de los pacientes presentan CDS como primer síntoma o manifestación neurológica.<sup>9</sup> Sin embargo, con la

1. Institute of Human Virology. University of Maryland Biotechnology Institute, Baltimore, MD 21201, USA.
2. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Av. Madero, Monterrey, N.L. México.
3. Departamento de Neurología del Instituto de Enfermedades Infecciosas Emilio Ribas, São Paulo, Brasil.
4. Unidad de Investigación Clínica en Retrovirus Humanos, Universidad de Campiñas, São Paulo, Brasil.
5. Departamento de Radiología, Universidad de Campiñas, São Paulo, Brasil.

## Correspondencia:

J Roberto Trujillo, M.D., Sc.D.  
Chief, Laboratory of Neurovirology  
Assistant Professor, Institute of Human Virology  
University of Maryland Biotechnology Institute, UMD  
725 West Lombard Street, Room S413. Baltimore, MD 21201  
Phone: (410) 706 7443. Fax: (410) 706 1952  
E-mail: Trujillo@umbi.umd.edu

www.medigraphic.com

introducción de la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART por sus siglas en inglés), se ha modificado el curso natural de la enfermedad reportándose una incidencia de afectación moderada-severa en sólo 1% de los pacientes infectados.<sup>10</sup> HAART ha mejorado la morbimortalidad en los pacientes infectados con VIH-1 al disminuir la carga viral y restablecer la función inmunológica.<sup>6</sup> A pesar del tratamiento, continúan reportándose complicaciones neurológicas hasta en 50% de los pacientes infectados con VIH-1.<sup>6</sup> La persistencia del deterioro neurológico se atribuye a la resistencia o falla a tratamiento, participando como factor limitante la barrera hematoencefálica.<sup>6</sup> Las células del SNC al actuar como reservorio posiblemente sean responsables de la reactivación viral y del deterioro neurocognitivo gradual.<sup>6</sup>

### NEUROPATOGÉNESIS

El evento inicial en la neuropatogénesis del CDS es la entrada del VIH-1 al SNC,<sup>7</sup> el cual se logra por medio del paso de monocitos infectados a través de la barrera hematoencefálica.<sup>10</sup> La presencia de infección en el parénquima cerebral activa macrófagos y astrocitos,<sup>10</sup> liberándose así toxinas, productos de genes virales como *tat* y gp120, así como TNF $\alpha$ , eicosanoides, óxido nítrico, factor activador plaquetario, ácido quinolínico y proteasas de la matriz extracelular induciendo al daño neuronal.<sup>8</sup> Este daño fue evidenciado en estudios de espectrofotometría que demuestran un aumento en acetilcolina y una disminución en N-acetyl aspartato.<sup>10</sup>

Durante las etapas tardías del CDS, el sistema inmunológico juega el papel principal en la patogénesis de la enfermedad, observándose marcadores como la B2 microglobulina, neopterina, quinolinato y finalmente la presencia del antígeno p24 VIH-1.<sup>8</sup>

A diferencia de las células neuronales en donde es infrecuente observar el ADN viral, los astrocitos y las células de la microglia se han identificado como células blanco,<sup>11-15</sup> en la vía reproductiva del VIH-1.<sup>12-14,16-20</sup>

La entrada y tropismo del VIH-1 al SNC se regulan molecularmente por la interacción entre el virus y los receptores de las células neuronales. La entrada del VIH-1 a la célula huésped es un proceso complejo que requiere de varios pasos. El primer paso es la unión del virus con el receptor CD4 por medio del complejo de glicoproteína gp160 de la envoltura viral. La gp160 consiste de una glicoproteína externa o gp120 y una glicoproteína de transmembrana denominada gp41. La glicoproteína gp120 se une con alta afinidad a las moléculas CD4+ en la superficie celular. Esta unión induce un cambio conformacional

en la gp120 que permite su unión a un segundo receptor de quimoquinas. Una vez establecida la unión con el correceptor se origina un nuevo cambio conformacional en VIH-1 gp120, permitiendo la exposición de la porción de la envoltura de la gp41. La gp41 a su vez presenta un proceso de cambios en su estructura hasta permitir la fusión de la envoltura viral a la membrana celular y la entrada del virus al citoplasma.

La región V3 de la gp120 viral es uno de los principales determinantes del tropismo celular del VIH-1.<sup>6</sup> Las secuencias dentro del V3 viral se asocian con los fenotipos M-trópico o T-trópico. La infección por VIH-1 de los linfocitos T cooperadores (virus T-trópico) utiliza el correceptor CXCR4.<sup>21</sup> Este fenotipo T-trópico infecta a los astrocitos y está asociado con la encefalopatía severa del VIH-1.<sup>6</sup> Por otra parte, la infección por el VIH-1 de monocitos/macrófagos (virus M-trópico) utiliza los correceptores CCR5 y CCR3.<sup>22,23</sup> El fenotipo M-trópico infecta las células de la microglia y se asocia con la encefalitis inflamatoria del VIH-1. En estudios previos hemos demostrado que la región V3 T-trópica del VIH-1 determina la infección de células SK-N-MC y astrocitos.<sup>6</sup>

El VIH-1 posee la capacidad de establecer infección latente en las células T CD4+ a pesar de la respuesta inmune y tratamiento antirretroviral. En un estudio previo, observamos que existe mayor concentración de anticuerpos contra gp120 en LCR en pacientes con CDS que en aquellos VIH-1 positivos en ausencia de síntomas.<sup>24</sup> Por lo tanto, anticuerpos anti gp120 pueden servir como marcadores de enfermedad y progresión de CDS.<sup>24</sup>

Durante la fase asintomática de la infección se ha identificado la presencia de escasas células CD4+ latentes con integración del pro-virus, por lo tanto potencialmente replicables. Sin embargo, la forma más prevalente del ADN viral en células T CD4+ tanto activas así como en reposo, es la forma linear-no integrada y no competente para la replicación. La infección es capaz de progresar en cualquier momento en presencia del ADN viral integrado en las células linfoides CD4+.<sup>25,26</sup> Este reservorio de virus latentes se debe de tomar en cuenta cuando se decide suspender la terapia antirretroviral en pacientes con buena respuesta a tratamiento.<sup>27</sup> Los astrocitos también juegan un papel importante en el desarrollo del complejo demencial de SIDA. La presencia de infección altera la función de los astrocitos de manera directa y/o indirecta, además participan como células de reservorio.<sup>28,29</sup> Cabe mencionar que las células progenitoras de astrocitos participan también en la infección latente y pueden ser activadas por medio de estimulación de citocinas.<sup>6</sup>

## CURSO CLÍNICO

El CDS se expresa clínicamente con alteración cognitiva, disfunción motora y cambios en el comportamiento que se establecen en un periodo de meses. Inicialmente, se presentan cambios sutiles como pérdida de la memoria reciente y cambios en el estado de ánimo. A medida que evoluciona la enfermedad se agregan alteraciones en la marcha, temblor y alteración en la destreza de movimientos manuales finos. En etapas tardías se presenta demencia global generalmente acompañada de neuropatía y mielopatía.<sup>10</sup>

El diagnóstico se establece por medio de exclusión. Tanto los estudios de imagen, así como del líquido cefalorraquídeo (LCR) no permiten establecer un diagnóstico definitivo, pero son esenciales para descartar daño neurológico secundario.<sup>8,10</sup> Los hallaz-

gos frecuentemente encontrados en el análisis de LCR son la presencia de pleocitosis mononuclear, hiperproteinorraquia y anticuerpos IgG anti-VIH-1. En los estudios de imagen se observa atrofia cortical y subcortical, aumento en el tamaño ventricular y lesiones hiperdensas de presentación simétrica en la sustancia blanca (Figura 1 A y B).

## TRATAMIENTO

El HAART ha evolucionado considerablemente desde el advenimiento de su uso de manera combinada en 1996.<sup>30</sup> Actualmente se han dividido estos agentes en cuatro grandes grupos de acuerdo con su mecanismo de acción (Tablas 1-4). El inicio de la terapia antirretroviral es recomendado en pacientes con cuenta CD4+ mayor de 350 células/mm<sup>3</sup> y cargas virales de VIH-1 RNA mayor de 100,000 copias/mL.<sup>30</sup>

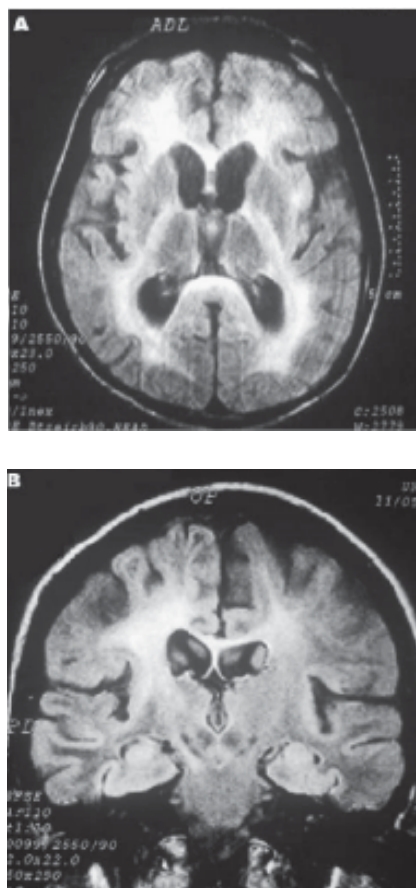
### Antirretrovirales en CDS

El objetivo del HAART en CDS es la supresión de la replicación viral. Es necesaria una concentración adecuada de medicamento en SNC para suprimir la replicación viral, desafortunadamente es poco lo descrito en este contexto.<sup>10</sup> La barrera hematoencefálica es uno de los principales obstáculos. Sólo moléculas pequeñas poseen la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y aunque no bien establecido se estima que 98% de estas moléculas no lo hacen.<sup>31</sup> Por lo tanto, la replicación viral puede persistir en el SNC en ausencia de carga viral detectable en la periferia.<sup>32</sup> La concentración de los antirretrovirales en LCR es menor a las del plasma y no es claro si estas concentraciones reflejan las del parénquima cerebral.<sup>10</sup> Sin embargo, desde el inicio del HAART, la historia natural del CDS ha cambiado.<sup>33</sup> Estudios de seguimiento han demostrado mejoría neurológica, así como disminución en los niveles de ácido quinolínico en LCR posterior a cuatro semanas de tratamiento con zidovudina. El tratamiento antiviral ha demostrado disminuir la severidad de los síntomas en CDS.<sup>8</sup>

En la era pre-HAART se estimaba un promedio de vida de seis meses después del diagnóstico de CDS. Actualmente se informa una supervivencia hasta de 44 meses posterior al diagnóstico,<sup>33</sup> así como se han observado formas atípicas de la enfermedad (Figura 2 A y B).

### ESTUDIO CLÍNICO DE CDS EN NIH

Actualmente se está llevando a cabo un estudio observacional y prospectivo para determinar la frecuencia de demencia y otros problemas neurológicos en pacientes VIH-1 positivos. Los sujetos estudiados se seguirán por un periodo aproxi-



**Figura 1** A. Resonancia magnética de paciente HIV-1 positivo sin terapia antirretroviral. El paciente se presentó con historia de cambios en el comportamiento, pérdida progresiva de la memoria, apatía, lentificación motora e incapacidad para realizar actividades cotidianas. La imagen axial en FLAIR muestra alteración difusa de la sustancia blanca. B. Resonancia magnética de paciente HIV-1 positivo, en terapia antirretroviral. El paciente presentó pérdida discreta de la memoria, apatía y dificultad para realizar las tareas cotidianas. La imagen coronal en FLAIR muestra atrofia cortical y subcortical, así como alargamiento de los ventrículos laterales.

**Tabla 1**  
**Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa**

Actúan como análogos de los nucleósidos/nucleótidos naturales. Interfieren competitivamente con la función de la transcriptasa reversa a nivel de la ADN-polimerasa. Requieren de fosforilación intracelular por medio de cinasas. La actividad de estas cinasas varía según los diferentes tipos celulares, por lo que la inhibición enzimática es variable. Una vez activos, los compuestos se incorporan a la cadena de ADN originando una terminación prematura de la misma, inhibiendo la replicación viral.

Compuesto (Nombre comercial)	Vida media (horas)	BD	LCR <sup>1</sup>	Eliminación	Dosis	Presentación	Principales efectos colaterales
Zidovudina (Retrovir)	1.1	63%	20% <sup>2</sup>	Glucuronidación hepática Excreción renal	300 mg bid 200 mg tid	Tabletas de 300 mg Tabletas de 100 mg Jarabe 10 mg/mL Solución IV 10 mg/mL	Cefalea, insomnio, náusea, neutropenia, anemia, acidosis láctica en raras ocasiones
Didanosina (Videx)	1.5	40% <sup>3</sup>	2-4% <sup>2</sup>	Metabolismo celular	> 60 kg 400 mg qd 200 mg bid	Tabletas de 125, 200, 250 y 400 mg con capa entérica	Neuropatía periférica, Pancreatitis, diarrea
Zalcitabina (Hivid)	1.2	87%	20%	Excreción renal	0.75 mg tid	Tabletas de 0.375 Tabletas de 0.75 mg	Neuropatía periférica, estomatitis, pancreatitis, dermatitis
Stavudina (Zerit)	1.1	86%	30% <sup>2</sup>	Excreción renal	> 60 kg 40 mg bid LP 100 mg qd	Cápsulas de liberación rápida de 15, 20,30 y 40 mg	Neuropatía periférica, cefalea, fiebre, diarrea, dermatitis, náusea, vómito, dolor abdominal
Lamivudina (Epivir)	2.5	86%	6%	Excreción renal	300 mg qd 150 mg bid	Tabletas de 150 y 300 mg Solución 10 mg/mL	Infrecuente, se ha observado neutropenia con el uso de dosis mayores
Abacavir (Ziagen)	1.5	83%	NA	Glucuronidación hepática	300 mg bid	Tabletas 300 mg Solución 20 mg/mL	Reacción hipersensibilidad, náusea, cefalea, astenia, diarrea, insomnio, fiebre, mareo, vómito dolor, abdominal, dermatitis
Tenofovir (Viread)	12-14	39% <sup>4</sup>	NA	Excreción renal	300 mg qd	Tabletas 300 mg	Astenia, vértigo, náusea, diarrea, cefalea, insuficiencia renal, insomnio, hiperamilasemia, hipertrigliceridemia, elevación CPK
Emtricitabina (Emtriva)	10	93%	NA	Excreción renal	200 mg qd	Cápsulas 200 mg Solución oral 10 mg/mL	Toxicidad mínima
Zidovudina+ Lamivudina (Combivir)					Una tableta bid	Tabletas con 300 mg Zidovudina + 150 mg Lamivudina	
Zidovudina + Lamivudina + Abacavir (Trizivir)					Una tableta bid	Tabletas con 300 mg Zidovudina + 150 mg Lamivudina + 300 mg Abacavir	

<sup>1</sup> Concentración en líquido cefalorraquídeo.

<sup>2</sup> Las concentraciones de estos medicamentos corresponden a tejido de sistema nervioso central.

<sup>3</sup> En ayuno.

<sup>4</sup> En presencia de alimentos, LP: liberación prolongada; CPK: creatinfosfoquinasa.

Este grupo de medicamentos se ha asociado al desarrollo de acidosis láctica en raras ocasiones. Referencias 30,44-46.

**Tabla 2**  
**Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa**

Actúan como inhibidores alostéricos, no competitivos de la transcriptasa reversa viral. Presentan sitios de unión diferentes a los utilizados por los inhibidores del tipo nucleósidos. No requieren fosforilación o activación intracelular para ejercer su efecto. Tienen buena actividad en contra del VIH-1, pero no sobre el VIH-2.

Compuesto (Nombre comercial)	Vida media (horas)	BD	LCR*	Eliminación	Dosis	Presentación	Principales efectos colaterales
Nevirapina (Viramune)	> 24	> 90%	45%	Hepática CYP-450	Inicialmente 200 mg qd 200 mg bid	Tabletas 200 mg	Dermatitis, fiebre, fatiga, cefalea, somnolencia, náusea, elevación de enzimas hepáticas
Delavirdina (Rescriptor)	5.8	85%	NA	Hepática CYP-450	400 mg tid	Tabletas de 100 y 200 mg	Dermatitis, elevación enzimas hepáticas, neutropenia
Efavirenz (Sustiva/Stocrin)	> 40	NA1%	Hepática	600 mg qd CYP-450	y 200 mg (Sustiva)	Cápsulas de 50, 100 vértigo, insomnio, Tabletas de 600 mg (Stocrin)	Cefalea, mareo, diarrea, dermatitis, somnolencia, alucinaciones, euforia, elevación enzimas hepáticas

\* Concentración en líquido cefalorraquídeo. Referencias (30,44,45).

**Tabla 3**  
**Inhibidores de la proteasa**

La proteasa del VIH-1 es esencial para la separación de la poliproteína gag y gag-pol. El virus sintetiza componentes proteicos en forma de poliproteínas que conforman parte de la envoltura, de la transcriptasa reversa y de la misma proteasa, entre otros. Los inhibidores de las proteasas bloquean el paso en la fase tardía del ciclo viral, originando la producción inmadura y defectuosa de partículas virales. Estos componentes no requieren de activación intracelular y actúan en contra de VIH-1 y VIH-2.

Compuesto (nombre comercial)	Vida media (horas)	BD	LCR*	Eliminación	Dosis	Presentación	Principales efectos colaterales
Saquinavir (Fortovase/Invirase)	1-2	4%	< 1%	Hepática CYP-450	1000 mg bid, en combinación con Ritonavir	Cápsulas suaves 200 mg Tabletas 500 mg	Diarrea, náusea, dolor abdominal, dispepsia, cefalea, fatiga elevación enzimas hepáticas
Ritonavir (Norvir)	3-5	70%	NA	Hepática CYP-450	300 - 600 mg bid	Tabletas 100 y 200 mg	Náusea, diarrea, vómito, anorexia, dolor abdominal, parestesias periféricas, hepatitis
Indinavir (Crixivan)	1.8	60-65%	2.2-76%	Hepática CYP-450	800 mg tid	Cápsulas de 100, 200, 333 y 400 mg	Nefrolitiasis, hiperglucemia, náusea, dolor abdominal, diarrea, vómito, cefalea, hiperbilirrubinemia
Nelfinavir (Viracept)	3.5-5	70-80%	NA	Hepática CYP-450	1,250 mg bid o 750 mg tid	Tabletas 250 y 625 mg Polvo 50 mg/g	Diarrea, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipodistrofia
Amprenavir (Agenerase)	7-11	NA	NA	Hepática CYP-450	1,200 mg bid cápsulas 1,400 mg bid solución	Cápsulas 50 y 150 mg Solución 15 mg/mL	Dermatitis, diarrea, náusea, vómito, cefalea, astenia, fatiga, hiperlipidemia
Fosamprenavir (Lexira)	7-11	NA	NA	Hepática CYP-450	1,400 mg bid	Tabletas 700 mg	Dermatitis, diarrea, náusea, vómito, cefalea, hiperlipidemia, elevación de enzimas hepáticas
Atazanavir (Reyataz)	7	NA	NA	Hepática CYP-450	400 mg qd	Cápsulas 100, 150 y 200 mg	Hiperbilirrubinemia indirecta, prolongación del intervalo PR, hiperglucemia
Lopinavir + Ritonavir (Kaletra)	5-6				Tres cápsulas bid Solución 5 mL bid	Cápsulas de 133.3 mg Lopinavir + 33.3 mg Ritonavir Solución 80 mg/mL Lopinavir + 20 mg/mL Ritonavir	Náusea, vómito, diarrea, astenia, hiperlipidemia, elevación de enzimas hepáticas

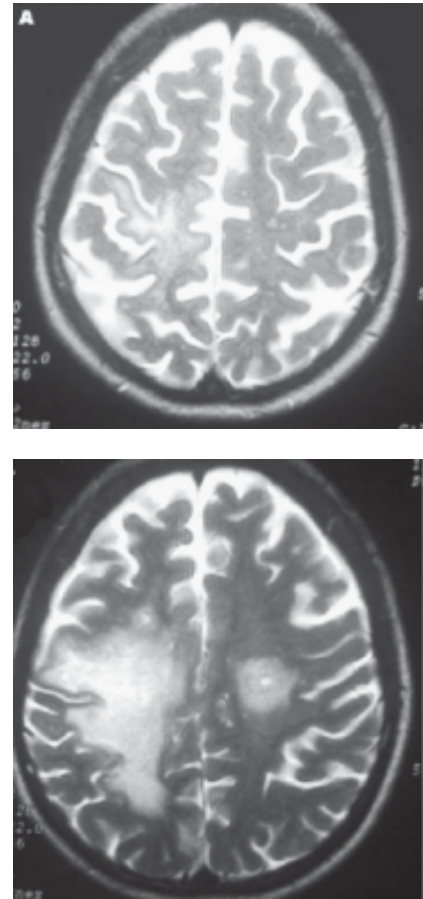
\* Concentración en líquido cefalorraquídeo. Referencias (30, 44, 45).

**Tabla 4**  
**Inhibidores de entrada**

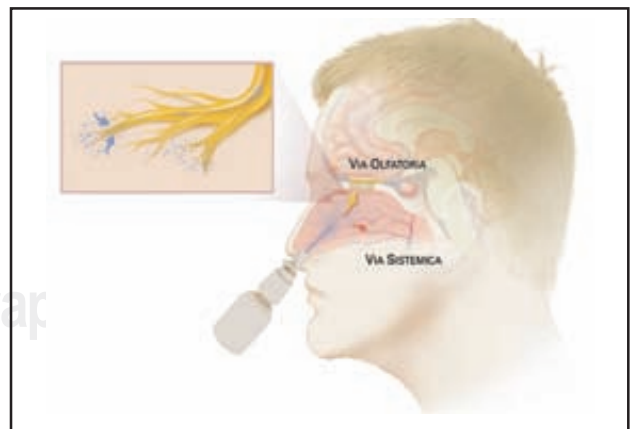
Actúan bloqueando la entrada del virus, previniendo la unión de los polipéptidos con la gp41.

Compuesto (nombre comercial)	Vida media (horas)	BD	LCR*	Eliminación	Dosis	Presentación	Principales efectos colaterales
Enfuvirtide (Fuzeon)	3.8	84%	NA	Catabolismo a aminoácidos constituyentes	90 mg SC bid	Inyectable 108 mg	Reacción en sitio de aplicación, reacción de hipersensibilidad, mayor porcentaje de neumonía bacteriana

\* Concentración en líquido cefalorraquídeo.  
Referencias (30,44).



**Figura 2. A.** Resonancia magnética de paciente HIV-1 positivo, que estando en terapia antirretroviral desarrolló hemiparesia progresiva del lado izquierdo, así como confusión mental de lenta progresión. La imagen en T2 muestra una lesión en la sustancia blanca localizada en el hemisferio derecho. Pruebas diagnósticas para Herpes-virus, virus JC, bacterias, hongos y micobacterias fueron negativos. **B.** Resonancia magnética del mismo paciente cuyos síntomas empeoraron, agregándose hemiparesia del lado derecho, así como debilidad y pérdida de peso. La imagen en T2 muestra lesiones en la sustancia blanca de ambos hemisferios, sugiriendo leucoencefalopatía multifocal progresiva, pero con PCR negativo para virus JC.



**Figura 3.** La administración de medicamentos al SNC a través del nervio olfatorio (vía nasal) es práctica y no invasiva.

mado de 2.5 a tres años. A diferencia de estudios previos, los pacientes se encuentran bajo tratamiento combinado con una dosis diaria de inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa y de inhibidor de la proteasa. Es posible acceder a los estudios clínicos actuales por medio de la página del NIH <http://clinicaltrials.gov/>.<sup>34</sup>

## **NUEVA PERSPECTIVA TERAPÉUTICA EN EL SNC: LA VÍA OLFATORIA**

La mayoría de los medicamentos que actúan a nivel de SNC llega por medio de la circulación general y su paso a través de la membrana hematoencefálica. Por lo tanto, su vía de administración puede ser oral, sublingual, intravenosa, intramuscular o inclusive nasal. Actualmente, la administración directa a SNC de medicamentos tiene indicaciones claras. Por ejemplo, el uso de agentes quimioterapéuticos por medio de la vía intratecal, así como el uso de antibióticos a través de válvulas de ventriculostomía. Sin embargo, éstos son procedimientos invasivos y con riesgo de complicaciones.

Por las características anatómicas y funcionales que posee la vía olfatoria, se ha intentado establecer si ésta interviene en el paso directo de sustancias al SNC. Además de ofrecer la ventaja de ser una opción menos invasiva y con menor riesgo de complicaciones. La vía inicia con receptores situados en el epitelio especializado de aproximadamente 5 cm<sup>2</sup> en la cavidad nasal. Estos receptores son células bipolares que poseen pequeñas prolongaciones periféricas que se extienden hacia la mucosa, terminando en la protuberancia olfatoria (Figura 3). Las prolongaciones centrales (axones desmielinizados más largos) se unen entre ellos formando un haz recubierto de células de Schwann para proyectarse a través de la lámina cribiforme hacia el bulbo olfatorio ipsilateral. Es aquí donde ocurre la primera sinapsis. Los axones de estas segundas neuronas forman el tracto olfatorio y se dirigen hacia la región correspondiente de la corteza cerebral. La región olfatoria se conforma por el núcleo olfatorio anterior, el tubérculo olfatorio, la corteza piriforme, el núcleo cortical de la amígdala y la corteza entorrinal, estos últimos localizados en el hipocampo. A partir de estas regiones el impulso se transmite hacia el tálamo y posteriormente a la corteza órbita frontal.<sup>35</sup>

### **Estudios experimentales en animales**

El acceso nasal como vía de administración terapéutica continúa siendo ampliamente estudiada. Los estudios experimentales evalúan la absorción a la circulación general, así como la entrada directa al SNC de medicamentos por medio de esta vía. Se ha descrito el transporte transneuronal anterógrado y retrógrado en las neuronas del bulbo olfatorio,<sup>36</sup>

así como el efecto de las sustancias inhaladas y su influencia en la función neuronal.<sup>36</sup> La concentración de 17 beta-estradiol a nivel de CSF es mayor posterior a la administración nasal comparada a una dosis equivalente administrada por vía intravenosa en ratas.<sup>37</sup> La administración nasal de factor de crecimiento-1 similar a la insulina en ratas puede atravesar la barrera hematoencefálica por las vía olfatoria y trigeminal produciendo efectos biológicos,<sup>38</sup> demostrando así que el sistema olfatorio periférico presenta conexión con la corteza frontal a través del núcleo olfatorio anterior.<sup>38</sup>

La distribución en SNC de stavudina intranasal en ratas Sprague-Dawley fue similar a la observada posterior a la administración intravenosa; sin embargo, en menor concentración.<sup>39</sup> Los resultados no han sido concluyentes; sin embargo, se observa una tendencia a favor de esta vía de administración.

Recientemente, realizamos un estudio experimental en el cual se obtuvieron concentraciones representativas de ganciclovir, una droga antiherpética, en el CNS a través de su administración por la vía olfatoria (resultados no publicados).

### **Usos actuales**

En la actualidad algunos medicamentos son aplicados por vía nasal. Con esta vía, se evita la absorción a través del sistema gastrointestinal presentando un inicio de acción más rápida.<sup>40</sup> Estos compuestos inhalados no son dolorosos a su aplicación y no generan reacción local.<sup>40</sup> Ejemplo de medicamentos actuales son zolmitriptan, sumatriptan, dihidroergotamina,<sup>40</sup> desmopresina<sup>41</sup> y análogos de la calcitonina.

Otras aplicaciones descritas son el uso de 200 a 400 microgramos al día de estradiol intranasal para el tratamiento de menopausia<sup>42</sup> y la aplicación nasal de la vacuna de la influenza como una alternativa.<sup>43</sup>

### **CONCLUSIONES**

A pesar de que el HAART ha disminuido dramáticamente la mayoría de las complicaciones del VIH/SIDA, no ha sido el caso en el SNC. Esto probablemente como resultado de una limitada entrada de medicamentos antirretrovirales en este compartimiento. La vía olfatoria representa un área prometedora de investigación en un futuro. Como se mencionó anteriormente, esta vía puede ser la solución a la problemática de la biodisponibilidad observada en los medicamentos antirretrovirales, eliminando así la función del SNC como reservorio viral.

La compartimentalización genética del virus dentro del CNS sugiere que cambios adaptativos se llevan a cabo en respuesta a las condiciones del medio dando origen a variantes virales. Este hecho,

aunado a la capacidad del virus a establecer una infección latente a pesar de la respuesta inmune y la terapia antirretroviral puede significar una bomba de tiempo. ¿Es acaso la vía olfatoria la manera de detenerla?

## REFERENCIAS

1. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305(24): 1425-31.
2. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220(4599): 865-7.
3. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986; 19(6): 517-24.
4. Navia BA, Cho ES, Petito CK, Price RW. The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol* 1986; 19(6): 525-35.
5. Ho DD, Bredesen DE, Vinters HV, Daar ES. The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) dementia complex. *Ann Intern Med* 1989; 111(5): 400-10.
6. Trujillo JR, Jaramillo-Rangel G, Ortega-Martinez M, et al. International NeuroAIDS: prospects of HIV-1 associated neurological complications. *Cell Res* 2005; 15(11-12): 962-9.
7. Trujillo JR, Garcia-Ramos G, Novak IS, Rivera VM, Huerta E, Essex M. Neurologic manifestations of AIDS: a comparative study of two populations from Mexico and the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8(1): 23-9.
8. Simpson DM. Human immunodeficiency virus-associated dementia: review of pathogenesis, prophylaxis, and treatment studies of zidovudine therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 29(1): 19-34.
9. Janssen RS, Nwanyanwu OC, Selik RM, Stehr-Green JK. Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. *Neurology* 1992; 42(8):1472-6.
10. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005; 4(9): 543-55.
11. Kaul M, Garden GA, Lipton SA. Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature* 2001; 410(6831): 988-94.
12. An SF, Groves M, Giometto B, Beckett AA, Scaravilli F. Detection and localization of HIV-1 DNA and RNA in fixed adult AIDS brain by polymerase chain reaction/in situ hybridization technique. *Acta Neuropathol (Berl.)* 1999; 98(5): 481-7.
13. Bagasra O, Lavi E, Bobroski L, et al. Cellular reservoirs of HIV-1 in the central nervous system of infected individuals: identification by the combination of in situ polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *Aids* 1996; 10(6): 573-85.
14. Takahashi K, Wesselingh SL, Griffin DE, McArthur JC, Johnson RT, Glass JD. Localization of HIV-1 in human brain using polymerase chain reaction/in situ hybridization and immunocytochemistry. *Ann Neurol* 1996; 39(6): 705-11.
15. Thompson KA, McArthur JC, Wesselingh SL. Correlation between neurological progression and astrocyte apoptosis in HIV-associated dementia. *Ann Neurol* 2001; 49(6): 745-52.
16. Glass JD, Fedor H, Wesselingh SL, McArthur JC. Immunocytochemical quantitation of human immunodeficiency virus in the brain: correlations with dementia. *Ann Neurol* 1995; 38(5): 755-62.
17. Nuovo GJ, Gallery F, MacConnell P, Braun A. In situ detection of polymerase chain reaction-amplified HIV-1 nucleic acids and tumor necrosis factor-alpha RNA in the central nervous system. *Am J Pathol* 1994; 144(4): 659-66.
18. Wang TH, Donaldson YK, Brettle RP, Bell JE, Simmonds P. Identification of shared populations of human immunodeficiency virus type 1 infecting microglia and tissue macrophages outside the central nervous system. *J Virol* 2001; 75(23): 11686-99.
19. Wiley CA. Polymerase chain reaction in situ hybridization-opening Pandora's box? *Ann Neurol* 1996; 39(6): 691-2.
20. Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA, Lampert PW, Oldstone MB. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83(18): 7089-93.
21. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272(5263): 872-7.
22. Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996; 272(5270): 1955-8.
23. Choe H, Farzan M, Sun Y, et al. The beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 1996; 85(7): 1135-48.
24. Trujillo JR, Navia BA, Worth J, et al. High levels of anti-HIV-1 envelope antibodies in cerebrospinal fluid as compared to serum from patients with AIDS dementia complex. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12(1): 19-25.
25. Chun TW, Finzi D, Margolick J, Chadwick K, Schwartz D, Siliciano RF. In vivo fate of HIV-1-infected T cells: quantitative analysis of the transition to stable latency. *Nat Med* 1995; 1(12): 1284-90.
26. Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 1997; 387(6629): 183-8.
27. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997; 278(5341): 1295-300.
28. Brack-Werner R. Astrocytes: HIV cellular reservoirs and important participants in neuropathogenesis. *Aids* 1999; 13(1): 1-22.
29. Sabri F, Titanji K, De Milito A, Chiodi F. Astrocyte activation and apoptosis: their roles in the neuropathology of HIV infection. *Brain Pathol* 2003; 13(1): 84-94.



30. Bartlett JG, LHC. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Developed by the panel on clinical practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS); 2005.
31. Pardridge WM. Targeting neurotherapeutic agents through the blood-brain barrier. *Arch Neurol* 2002; 59(1): 35-40.
32. Eggers C, Hertogs K, Sturenburg HJ, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration. *Aids* 2003; 17(13): 1897-906.
33. Brew BJ. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *Aids* 2004; 18(Suppl. 1): S75-8.
34. An Introduction to Clinical Trials. U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Department of Health & Human Services; 2005.
35. Carpenter MB. Neuroanatomy. Fourth Edition ed Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins; 1991.
36. Shipley MT. Transport of molecules from nose to brain: transneuronal anterograde and retrograde labeling in the rat olfactory system by wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase applied to the nasal epithelium. *Brain Res Bull* 1985; 15(2): 129-42.
37. Al-Ghananeem AM, Traboulsi AA, Dittert LW, Hussain AA. Targeted brain delivery of 17 beta-estradiol via nasally administered water soluble prodrugs. *AAPS PharmSciTech* 2002; 3(1): E5.
38. Thorne RG, Pronk GJ, Padmanabhan V, Frey WH, 2nd. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration. *Neuroscience* 2004; 127(2): 481-96.
39. Yang Z, Huang Y, Gan G, Sawchuk RJ. Microdialysis evaluation of the brain distribution of stavudine following intranasal and intravenous administration to rats. *J Pharm Sci* 2005; 94(7): 1577-88.
40. Rapoport AM, Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD. Intranasal medications for the treatment of migraine and cluster headache. *CNS Drugs* 2004; 18(10): 671-85.
41. Joukhadar C, Schenk B, Kaehler ST, et al. A replicate study design for testing bioequivalence: a case study on two desmopressin nasal spray preparations. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59(8-9): 631-6.
42. Dooley M, Spencer CM, Ormrod D. Spotlight on estradiol-intranasal in the management of menopause. *Treat Endocrinol* 2002; 1(3): 191-4.
43. McCarthy MW, Kockler DR. Trivalent intranasal influenza vaccine, live. *Ann Pharmacother* 2004; 38(12): 2086-93.
44. Mandell Gerald L. BJE, Dolin Raphael. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th edition ed Churchill Livingstone; 2004.
45. Dolin Raphael MH, Saag Michael S. Aids therapy. Churchill Livingstone; 1999.
46. Enting RH, Hoetelmans RM, Lange JM, Burger DM, Beijnen JH, Portegies P. Antiretroviral drugs and the central nervous system. *Aids* 1998; 12(15): 1941-55.

