

## MANIFESTACIONES Y DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO EN PACIENTES CON VIH/SIDA

**Isabela Rivas Rodríguez**, C.I. 15.664.969. Sexo: Femenino, E-mail: [isabelarivasr@hotmail.com](mailto:isabelarivasr@hotmail.com) Telf: 0412 – 0251054 / 0212-9921258. Dirección: Santa Rosa de Lima, Calle B, Res 05, Apto 3-A, Caracas. Curso de Especialización en Medicina Interna;

**Ahmed Chamaisse Akari**, Pass. 17900989. Sexo: Masculino, E-mail: [mr\\_choma@hotmail.com](mailto:mr_choma@hotmail.com) Telf: 0424 – 2367657 / 0424 – 8470286. Dirección: Colinas de Bello Monte, Calle Luis La Roche, Quinta Mi Trio, Caracas. Curso de Especialización en Medicina Interna;

Tutor: **Elizabeth Hernández**, C.I. 6.970.866 Sexo: Femenino, E-mail: [elihm@msn.com](mailto:elihm@msn.com) Telf: 0416 – 6348081 Dirección: Av. Los Samanes, Final Norte, Instituto Clínico la Florida, Piso 2, Consultorio 4, Caracas. Especialista en Medicina Interna

### RESUMEN

**Objetivo:** Caracterizar las manifestaciones clínicas con los diagnósticos neurológicos en pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Universitario de Caracas en el Servicio de Medicina Interna durante el período comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2009. **Método:** Estudio retrospectivo descriptivo, que permitió caracterizar una muestra de 76 pacientes con VIH/SIDA, mediante la utilización de historias clínicas. **Resultados:** La edad promedio de los pacientes con VIH/SIDA fue de 38,47 años, con predominancia del sexo masculino. La principal manifestación neurológica fue la cefalea, presentándose en el 72,4% de los pacientes; seguida de: convulsiones (28,9%); estado confusional agudo (27,6%); y menor porcentaje: hemiparesia (18,4%); alteraciones visuales (11,8%); neuropatías craneales (6,6%); paraparesia (5,3%); monoparesia (2,6%); anormalidades sensoriales (2,6%); síndrome cerebelar (1,3%), Los diagnósticos principales fueron: Toxoplasmosis:

(43,4%), criptococosis (17,1%), tuberculosis cerebral (13,3%), sin diagnóstico (9,2%), histoplasmosis (7,9%). **Conclusiones:** Dada a la variabilidad de gérmenes oportunistas y las condiciones socio demográficas de las diferentes poblaciones en riesgo se hace necesario el empleo de pruebas de laboratorio en el líquido cefalorraquídeo acorde a los diagnósticos más frecuentes encontrados. Según los hallazgos de laboratorio para diagnóstico de infecciones oportunistas se pudo determinar que un 90.8% fueron positivos mediante el análisis del LCR y pruebas imagenológicas y un 9.2% presentaron manifestaciones neurológicas sin diagnóstico de infecciones oportunistas.

**PALABRAS CLAVE:** manifestaciones neurológicas, VIH/SIDA, infecciones oportunistas

## **ABSTRACT**

### NEUROLOGIC MANIFESTATIONS AND DIAGNOSES IN PATIENTS WITH HIV/AIDS

**Objective:** Characterize clinical manifestations with neurological diagnosis in patients with HIV/AIDS attended in Hospital Universitario de Caracas, in Internal Medicine Service, during January 2007 and December 2009. **Methods:** retrospective descriptive study that permitted characterize a sample of 76 patients with HIV/AIDS, using clinical charts. **Results:** the average age of patients with HIV/AIDS was of 38.47 years with predominance of the male sex. The main neurological manifestation was headache (72.4%) followed by seizures (28.9%), acute confusional state (27.6%) and in a lesser percentage: hemiparesis (18,4%); visual alterations (11,8%); cranial neuropathies (6,6%); paraparesis (5,3%); monoparesis (2,6%); sensitive disorders (2,6%); cerebellar syndrome (1,3%), The main diagnoses were: Toxoplasmosis: (43,4%), cryptococosis (17,1%), cerebral tuberculosis (13,3%), without diagnose (9,2%), histoplasmosis (7,9%). **Conclusions:** due to the variability of opportunistic diseases and the socio-demographic conditions of the different population at risk, it is necessary to implement lab tests to the CSF according to the most frequent diagnosis

found. According to the lab findings for the diagnosis of opportunistic infections it could be determined that a 90.8% were positive analyzing the CSF and imagenologic tests and a 9.2% had neurologic manifestations without an opportunistic infection diagnose.

**Key words: neurologic manifestations, HIV/AIDS, opportunistic infections**

## **INTRODUCCIÓN**

El siguiente estudio de investigación tiene como objetivo general, caracterizar las manifestaciones clínicas con los diagnósticos neurológicos en pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Universitario de Caracas en el Servicio de Medicina Interna durante el período comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2009, utilizando como fuente de información, las historias clínicas.

### **Planteamiento y delimitación del problema**

Desde el aislamiento por primera vez del Virus de Inmunodeficiencia Humana en el año 1.983 hasta la actualidad, el Síndrome de Inmunodeficiencia Humana ha cobrado un valor importante en las estadísticas del mundo y de nuestra nación. Según el programa adjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (UNAIDS), para finales del año 2.011 hay una población total de 34.2 millones de personas con VIH/SIDA, con un total de nuevas personas contagiadas de 2.5 millones <sup>(1)</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en Venezuela para el 2.005, hay una prevalencia de 598 por 100.000 habitantes de VIH/SIDA en adultos mayores de 15 años, con una tasa de mortalidad de 23 por 100.000 habitantes, siendo Venezuela el segundo país de Suramérica con mayor prevalencia de dicha enfermedad <sup>(2)</sup>. Actualmente en el país, no existe data actualizada.

Según estudios clínicos de la última década, se ha demostrado que la incidencia de síntomas neurológicos en pacientes con SIDA oscila entre 31 y 39% <sup>(3)</sup> evidenciándose que hasta un 40% de pacientes con SIDA desarrollarán síntomas neurológicos a lo largo de su enfermedad <sup>(4)</sup>. Los estudios de autopsia de pacientes con SIDA, revelan que hasta un 80% de ellos tienen evidencia de enfermedad del Sistema Nervioso Central <sup>(3)</sup>, incluyendo patologías como infección directa cerebral por el VIH-1, infecciones oportunistas y malignidades. De allí que se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿existirá asociación entre la manifestaciones clínicas con los diagnósticos neurológicos en pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Universitario de Caracas en el Servicio de Medicina Interna?

## **Justificación e importancia**

En Venezuela, no existen reportes de complicaciones neurológicas en pacientes con VIH/SIDA, por lo que parece importante iniciar dicha investigación, considerando el impacto que tiene la enfermedad en esta población. Durante la realización del postgrado de Medicina Interna, se observó que un gran porcentaje de los pacientes que ingresaban con SIDA tenían manifestaciones neurológicas, y si al momento del ingreso no las tenían, durante su hospitalización solían presentarlas. Para realizar métodos diagnósticos y tratamiento empírico inicial, usualmente nos guiamos por trabajos realizados en otros países, sin obtener en algunos casos ningún resultado favorable con el tratamiento empírico y muchas veces sin obtener el diagnóstico, por lo que parece importante iniciar estudios en esta población para poder hacer buen uso de métodos diagnósticos y tratamiento empírico inicial.

## **Antecedentes**

El número de personas que viven con el VIH en el mundo sigue aumentando (34.2 millones para el 2011), aunque el número de defunciones ha disminuido de 1.9 millones para el 2001 a 1.7 millones para el 2011 <sup>(1)</sup>. Si bien los informes a nivel mundial muestran el alto impacto de morbilidad y mortalidad de VIH/SIDA, la epidemia parece estar desacelerándose a nivel global, sin embargo el número de nuevos contagios continúa incrementándose en ciertas áreas, regiones y países, lo cual está explicado por la introducción de nuevos fármacos antirretrovirales y el fortalecimiento de los programas de adherencia al tratamiento antirretroviral a nivel de los servicios de salud de cada país.

En Latinoamérica se han realizado varios estudios de las manifestaciones neurológicas en pacientes con VIH y su correlación con los gérmenes aislados. En Brasil se hizo un estudio en el cual se recogían los datos de todos los pacientes que ingresaron en la sección de SIDA del Hospital Guilherme Álvaro entre Julio de 1996 y Abril de 1997. De los 117 pacientes admitidos en este período, 50 tenían al menos un diagnóstico de alteración del sistema nervioso central <sup>(5)</sup>. Los resultados se

agruparon según los signos y síntomas de presentación, correlacionándolo posteriormente con los diagnósticos clínicos, obteniendo de esta forma, lo siguiente:

- ✓ 68% tenían neurotoxoplasmosis, de los cuales 2 pacientes tenían coinfección, uno con criptococosis meníngea y otro con neurosífilis. Los síntomas principales en estos pacientes fueron signos de focalización en un 24% seguido de cefalea en un 16% <sup>(5)</sup>.
- ✓ 6% tenían criptococosis meníngea; siendo los síntomas principales cefalea y alteraciones del comportamiento <sup>(5)</sup>.
- ✓ 4% tenían lesiones torácicas de herpes zoster sin manifestaciones de infección en el Sistema Nervioso Central <sup>(5)</sup>.
- ✓ 2% tenían citomegalovirus, un paciente presentó alteraciones cognitivas y del comportamiento y dos pacientes presentaron polineuropatía inflamatoria demielinizante <sup>(5)</sup>.

Los autores de este estudio concluyen que las manifestaciones neurológicas en SIDA son complicaciones frecuentes que pueden afectar todos los niveles del sistema nervioso. Las manifestaciones neurológicas vistas en estos pacientes tuvieron la misma incidencia reportada en la literatura, sin embargo hubo mayor incidencia de neurotoxoplasmosis <sup>(5)</sup>.

En México se hizo un estudio retrospectivo que describe las manifestaciones neurológicas de pacientes con SIDA entre 1990 y 1998 en un hospital de referencia neurológica en México, incluyendo 149 pacientes <sup>(3)</sup>. Los diagnósticos específicos fueron establecidos por: examen físico neurológico, cultivos, estudios serológicos, análisis del LCR y estudios de neuroimagen como TAC y RMN cerebral. El diagnóstico de toxoplasmosis se realizó en la mayoría de los casos por neuroimágenes compatibles, serología de toxoplasma positiva y respuesta satisfactoria al tratamiento. Todos los casos de criptococosis meníngea fueron

identificados por tinta china positiva y cultivo positivo. Tuberculosis fue definida con cultivos positivos, histopatología o respuesta adecuada al tratamiento cuando no fueron posibles los cultivos o las biopsias. El diagnóstico de meningoencefalitis presumiblemente de etiología viral fue sustentado con hallazgos compatibles del LCR y cultivos bacterianos negativos <sup>(3)</sup>.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: de las manifestaciones neurológicas iniciales, la más frecuente fue cefalea con un 41%, seguido de déficit motor con un 15.4%, siendo las menos comunes neuropatías craneales (2.7%), síndrome cerebelar (1.3%), afasia y síndrome espinal (0.7% cada una). Entre los diagnósticos realizados, el más frecuente fue de toxoplasmosis cerebral con un 32.2%, seguido de meningitis por criptococo con un 20.1%, siendo lo menos frecuente la neurocisticercosis con 0.6% <sup>(3)</sup>.

En Colombia se hizo un estudio observacional descriptivo que evalúa la frecuencia de infecciones oportunistas del SNC en los pacientes con VIH que fueron atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta durante el período 1995 – 2005 <sup>(6)</sup>. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que en la base de datos del programa de infección por VIH/SIDA de la Unidad de Epidemiología del HUEM figuraban con diagnóstico de infección oportunista del sistema nervioso central. Se encontraron 131 casos que cumplieron con los criterios de inclusión. Las infecciones oportunistas del sistema nervioso central diagnosticadas fueron: encefalitis por *T. gondii* en 74 pacientes (56,5%), criptococosis meníngea en 51 (38,9%) y tuberculosis meníngea en 6 (4,6%). El diagnóstico de infección oportunista del sistema nervioso central se realizó con base en los criterios de inclusión para cada patología <sup>(6)</sup>:

- ✓ Encefalitis por toxoplasma: síntomas y signos, TAC de cráneo o RM cerebral, prueba terapéutica, IgG en suero <sup>(6)</sup>.
- ✓ Criptococosis meníngea: síntomas y signos, tinta china en LCR, antígeno en LCR, cultivo en LCR, antígeno en suero <sup>(6)</sup>.

- ✓ Tuberculosis meníngea: síntomas y signos, BAAR + en esputo, jugo gástrico o LCR, radiografía de tórax compatible con tuberculosis, cultivo + del LCR, contacto tuberculoso +, prueba de tuberculina +, respuesta terapéutica <sup>(6)</sup>.

Concluyen que las infecciones oportunistas del SNC observadas con mayor frecuencia en esta serie son similares a las reportadas en otras latitudes. No se encontraron otras patologías infecciosas oportunistas del sistema nervioso central tales como sífilis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, encefalitis por citomegalovirus, infecciones bacterianas, histoplasmosis o encefalitis por otros virus (varicela - zóster, herpes simple) <sup>(6)</sup>.

Otro estudio de Colombia por los autores Ávila G y González G, encontró que de una población total de 86 pacientes, el 78% presentaban manifestaciones neurológicas y el 89% de esta misma población cursaba con patologías concomitantes como la candidiasis orofaríngea y la neumonía. El diagnóstico principal reportado fue la toxoplasmosis cerebral en un 37% de los casos, seguido por la neuro infección inespecífica en un 22% y la criptococosis cerebral en un 16% <sup>(7)</sup>.

Otros de los estudios que han determinado las características clínicas epidemiológicas de la neuro infección por VIH/SIDA es el desarrollado por Castaño J y Sánchez C. de Colombia <sup>(8)</sup>, en el que se estudiaron 21 pacientes que reportaron síntomas frecuentes como fueron la fiebre, compromiso de la conciencia u orientación, signos de focalización como la presencia de paresias, parestesias, compromiso de pares craneanos y reflejos neurológicos alterados. A todos los pacientes se les practicó TC cerebral simple como paso inicial y se encontraron anomalías en 15 pacientes (72,4%). En 10 pacientes (90,1%) con lesión que ocupaba espacio, se continuó el estudio por determinación de anticuerpos IgG anti-Toxoplasma mediante ELISA y se encontraron resultados positivos en 89% de ellos, con valores entre 155 y 887,2 UI/ml, mientras que en los pacientes con reporte normal de TC cerebral simple oscilaron entre 13,8 y 36 UI/ml. En el trabajo,

concluyen que la TC cerebral simple, junto con la determinación de anticuerpos séricos tipo IgG anti-Toxoplasma y la coloración con tinta china en líquido cefalorraquídeo, permitieron realizar el diagnóstico etiológico en la mayoría de pacientes (85%) <sup>(8)</sup>.

Es de hacer notar la diferencia de patologías más frecuentes en Latinoamérica, comparada con los Estados Unidos, ya que en este último país la complicación neurológica más frecuente en pacientes con SIDA es el complejo demencia-SIDA, seguido de toxoplasmosis cerebral y en algunos casos de meningitis criptococcica.

### **Marco Teórico**

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) fue aislado por primera vez en el año 1.983 y para 1.984 se demostró ser el agente causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) <sup>(9)</sup>. El VIH es un ARN virus pertenece a la familia de los retrovirus y a la subfamilia de los lentivirus existiendo dos tipos, el VIH – 1 y el VIH – 2, siendo el primero el causante más común de la infección a lo largo del mundo. Dicho virus, contiene una cápsula formada por dos proteínas, una externa denominada gp120 y una transmembrana denominada gp41 <sup>(9)</sup>.

El VIH se caracteriza por producir una alteración de la inmunidad celular, al infectar las células que expresan la molécula CD4, la cual está presente en linfocitos T, células dendríticas y células de Langerhans aunque puede infectar células CD4 negativas como los astrocitos. La entrada del virus a la célula, requiere de la presencia de un correceptor, siendo en algunos casos el CCR5 (virus M trópicos) y en otros el CXCR4 (virus T trópicos) <sup>(10)</sup>. Una vez unido al receptor y correceptor, el virus penetra a la célula donde la transcriptasa reversa cataliza la transcripción de ARN a ADN, el cual es integrado al núcleo de la célula mediante la integrasa, replicándose posteriormente y produciendo la muerte celular <sup>(9)</sup>. Luego de la infección, hay una elevación rápida de la viremia, con diseminación del virus a órganos linfoides y captación del virus por las células dendríticas <sup>(10)</sup>, pudiendo permanecer de forma latente por muchos años. Al este virus activarse, comienza la

destrucción del sistema inmune, haciendo posible la infección por gérmenes oportunistas.

En el sistema nervioso central (SNC) existen varios mecanismos de defensa dentro de los cuales se incluye la barrera hematoencefálica. Sin embargo, se ha demostrado que el VIH (específicamente la cepa M – trópica) puede penetrar dicha barrera y eludir el sistema inmune, haciendo aún más susceptible el sistema nervioso central para adquirir infecciones por gérmenes oportunistas <sup>(11)</sup>. Existen varias formas que tiene el virus para penetrar al sistema nervioso central: puede cruzar a través de los órganos circumventriculares donde la barrera hematoencefálica está disminuida o ausente; a través del plexo coroideo y, por último, a través de la barrera hematoencefálica <sup>(11)</sup>, siendo este mecanismo el más frecuente y el que ha sido ampliamente estudiado, llegando a varias conclusiones mediante la observación del proceso celular entre los monocitos/macrófagos y las células endoteliales microvasculares cerebrales en la neuropatogénesis del VIH – 1 <sup>(12)</sup>.

Dicho proceso comienza durante los estadios tempranos de la infección por el VIH donde existen niveles elevados de citoquinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral alfa y la Interleuquina 1 beta, secretados por monocitos/macrófagos perivasculares infectados por el VIH <sup>(12)</sup>. Dichas citoquinas inducen la expresión de la E selectina y de la molécula de adhesión vascular 1 en células endoteliales microvasculares cerebrales, lo que permite la adhesión y desplazamiento de los monocitos infectados a lo largo de las células endoteliales. Posteriormente, ocurre la transmigración de los monocitos/macrófagos infectados que es facilitada por la sobreproducción de los mediadores proinflamatorios que producen un incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y, a su vez, por la actividad de la gelatinasa B que produce degradación de las proteínas de la matriz extracelular abluminal y por acción del óxido nítrico. Al mismo tiempo, las células endoteliales también producen quimiocinas durante su interacción con monocitos/macrófagos infectados, la proteína inflamatoria del macrófago 1 alfa y 1 beta, que promocionan el influjo de fagocitos mononucleares al cerebro, lo que

produce daño endotelial resultando en la pérdida de las uniones estrechas de las células, haciendo más susceptible al SNC de infecciones por oportunistas <sup>(12)</sup>.

Este proceso de invasión del VIH al sistema nervioso central puede ser la primera manifestación de infección por el virus. Suele presentarse como un síndrome meníngeo con cefalea, rigidez de nuca y fiebre, asociado a náuseas y vómitos que se autolimita después de varias semanas. En algunos casos, pueden desarrollarse neuropatías craneales transitorias, afectando principalmente al quinto, séptimo y octavo nervios craneales. Adicionalmente, pacientes pueden presentar síntomas de encefalopatía y la autopsia de algunos pacientes que fallecieron por otras causas no relacionadas durante este estadio temprano de infección por VIH, mostró inflamación meníngea, daño focal a la mielina en sustancia blanca, infiltrados inflamatorios perivasculares y gliosis. Hay que hacer notar que un inicio temprano de meningitis aséptica no ha sido asociado con manifestaciones neurológicas tardías y que los pacientes pueden permanecer asintomáticos en la esfera neurológica por muchos años hasta que se desarrolle inmunosupresión sistémica, estableciéndose infección del SNC, posiblemente luego de la re-entrada del VIH al SNC. <sup>(12, 13)</sup>

Se sabe que el cerebro puede ser un santuario para replicación del VIH, tanto porque la barrera hematoencefálica puede prevenir la penetración de los antiretrovirales así como también porque el VIH puede ser secuestrado en las células principales (macrófagos) dentro del SNC <sup>(14)</sup>. Microglia y macrófagos son capaces de sostener infección productiva sin activación celular, mientras que los astrocitos necesitan activación por citoquinas para producir viriones <sup>(14)</sup>. Debido a la susceptibilidad que crea la penetración del VIH al SNC puede haber infección por varios gérmenes oportunistas que, dependiendo del microorganismo, hará que el paciente desarrolle signos y síntomas particulares.

Como principio general, varios microorganismos poseen tropismo por diferentes partes del sistema nervioso central lo que explica la variedad y las diferentes formas de presentación clínica entre los diferentes grupos de microorganismos <sup>(15)</sup>. Los

gérmenes que más comúnmente producen meningitis en huéspedes tanto inmunocompetentes como inmunosuprimidos son las bacterias (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, etc.) mientras que los virus producen más frecuentemente encefalitis. Existen también los organismos que producen tumoraciones cerebrales como los hongos y las micobacterias, teniendo en cuenta a su vez que al tener alteraciones de la inmunidad celular, también hay predisposición a malignidades linfoproliferativas que pudieran producir lesiones cerebrales <sup>(17)</sup>.

Debido a esta variedad y diferentes formas de presentación clínica, el diagnóstico de las complicaciones neurológicas en pacientes con VIH/SIDA plantea un desafío particular para el clínico, por lo que se pueden aplicar ciertas reglas para facilitar el entendimiento de estos casos <sup>(13)</sup>:

1. El espectro de manifestaciones neurológicas en individuos con VIH depende del grado de inmunosupresión, reflejado por el conteo de linfocitos CD4 y de la velocidad de la progresión de la enfermedad, estimada con la medición de la carga viral <sup>(13)</sup>.
2. Múltiples patologías pueden coexistir en el contexto de inmunosupresión. El sistema nervioso central y periférico son frecuentemente afectados en pacientes con VIH y pueden existir dos o más infecciones oportunistas así como sobreponerse a desórdenes neurológicos producidos por el propio VIH <sup>(13)</sup>.
3. El tratamiento antirretroviral y profiláctico tomados por pacientes VIH positivos, frecuentemente pueden causar eventos adversos neurológicos, los cuales deben estar incluidos en el diagnóstico diferencial de estos pacientes <sup>(13)</sup>.
4. El síndrome de reconstitución inmune puede estar asociado con una reacción inflamatoria del sistema nervioso central, produciendo manifestaciones clínicas importantes <sup>(13)</sup>.

En vista de que la infección por gérmenes oportunistas depende de cuan alterado esté el sistema inmunológico, es de vital importancia conocer el número de CD4 de los pacientes infectados con VIH, ya que pudiera sugerir cuál patógeno está afectando el sistema nervioso central. En pacientes con CD4 mayor de 500, es poco probable la afección por gérmenes oportunistas sin embargo el mismo VIH puede ser responsable de varias condiciones neurológicas <sup>(16)</sup>. Tuberculosis, sífilis, meningitis bacterianas pueden ocurrir con cualquier contaje de CD4, mientras que la meningitis por criptococo, encefalitis por toxoplasma, leucoencefalopatía multifocal progresiva y encefalitis por citomegalovirus ocurren en pacientes con CD4 menor de 200 <sup>(4)</sup>, pudiendo, a su vez, existir coinfección.

Las complicaciones neurológicas del VIH dependerán de si son propiamente debidas al VIH o indirectamente al hacer susceptible al sistema nervioso central para adquirir otras infecciones. <sup>(16,17)</sup> Las complicaciones neurológicas se pueden describir de la siguiente forma <sup>(17)</sup>:

Relacionada Directamente al VIH:

Demencia por VIH.

Mielopatías.

Neuropatías.

Miopatías.

Enfermedad cerebrovascular.

Neoplásicas:

Linfoma primario del SNC.

Infecciones oportunistas:

Bacterias: Mycobacterium tuberculosis, sífilis, Bartonella, Listeria, Nocardia.

Hongos: Criptococosis, Histoplasmosis, Aspergilosis, Candidiasis.

Virus: Herpes virus, Citomegalovirus, JC virus (leucoencefalopatía multifocal progresiva).

Parasitarias: Toxoplasmosis, Cisticercosis, Chagas.

Existen también complicaciones relacionadas con las drogas antirretrovirales como: polineuropatía distal sensitiva causada por didanosina, zalcitabina y estavudina, y la miopatía causada por zidovudina <sup>(17)</sup>. A continuación, se hace una revisión de cada una de éstas.

### *Relacionadas Directamente al VIH*

#### *Demencia asociada al VIH:*

*Epidemiología:* en los Estados Unidos durante la etapa temprana de la epidemia de SIDA, la demencia asociada al VIH era una secuela común de enfermedad avanzada, teniendo más del 50% de los pacientes infectados con VIH dicha enfermedad al momento de su muerte <sup>(18)</sup>. La introducción de tratamiento antirretroviral conllevó a una disminución de la demencia y de la mortalidad total, sin embargo, la recuperación de casos prevalentes fue incompleta, resultando en un incremento de las proporciones de pacientes VIH con incapacidad neurocognitiva, bien sea con desórdenes motores cognitivos menores o incapacitados neuropsicológicamente <sup>(18)</sup>. En 1990, se publicó un estudio de cohorte multicéntrico de pacientes con SIDA en la era pre tratamiento antirretroviral de gran actividad, donde fueron evaluados 1.580 pacientes con test neuropsicológico, obteniendo como resultados que: la prevalencia de demencia era de 0.4% durante la fase asintomática de la infección y una vez que los pacientes pasaban a ser sintomáticos la tasa de anomalías en el test neuropsicológico aumentó a 16%. Subsecuentemente el 21% de los pacientes de este estudio terminó por desarrollar demencia <sup>(17)</sup>. Se hizo seguimiento prospectivo de estos pacientes evidenciándose disminución de la incidencia con la aparición de tratamiento antirretroviral. La tasa era de 21% en los años 1990 – 1992, disminuyendo a 18% en los años 1993 – 1995 y 10% en los años 1996 – 1998. Desde los años 1990 – 1992, el 70% de los pacientes tenían CD4

menor de 200, luego de los años 1996 – 1998, los casos de demencia según conteo de CD4 fueron los siguientes: CD4  $\leq$ 200, 26%; CD4 201 – 350, 13% y  $>$  350, 6% <sup>(17)</sup>.

### *Diagnóstico*

*Clínica:* la demencia por el VIH es reconocida cuando las habilidades cognitivas del paciente comienzan a declinar progresivamente en un período de semanas o meses y cuando está presente la triada característica de disfunción cognitiva, de comportamiento y motora, posterior a descartar infecciones oportunistas del SNC y tumores <sup>(18)</sup>. En estadios tempranos, el examen neurológico suele ser normal a excepción de leves dificultades de atención y de concentración. Los pacientes frecuentemente se quejan de tener dificultades en su quehacer diario porque se distraen fácilmente y pierden la secuencia de pensamiento y de tareas motoras. Los síntomas motores son por lo general leves y pueden consistir en enlentecimiento de movimientos repetidos o alteraciones del equilibrio <sup>(18)</sup>. En estados avanzados, los pacientes tienen déficit severo en actividades diarias, pudiendo haber retraso en la verbalización de las palabras. Las anomalías motoras pueden ser demostradas por enlentecimiento de movimientos rápidos finos, torpeza e inestabilidad. El examen neurológico por general muestra signos de liberación cortical, espasticidad e hiperreflexia particularmente en los miembros inferiores. Se recomienda actualmente el uso de tests cognitivos convencionales como el minimal test o la escala de demencia por VIH para pacientes con demencia severa <sup>(18)</sup>.

*Líquido Cefalorraquídeo:* el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede descartar ciertas etiologías que pueden confundir el diagnóstico, principalmente neurosífilis, encefalitis por citomegalovirus y leucoencefalopatía multifocal progresiva (JC virus) <sup>(18)</sup>. La medición de los niveles de VIH – 1 en el líquido cefalorraquídeo no es confiable para el diagnóstico, más aún después de la era de tratamiento antirretroviral. Anteriormente se utilizaba como pronóstico de la enfermedad <sup>(18)</sup>.

*Neuroimagen:* La resonancia magnética cerebral puede proveer soporte para el diagnóstico de demencia asociada al VIH y puede ayudar a eliminar etiologías alternativas. La resonancia magnética cerebral típicamente demuestra atrofia cerebral con correspondiente agrandamiento ventricular. En imágenes T2 se pueden evidenciar áreas confluentes hiperintensas en sustancia blanca, que representan incremento intersticial del contenido de agua más que demielinización y puede ser reversible con tratamiento antirretroviral de gran actividad <sup>(18)</sup>.

*Tratamiento:* a pesar de haber investigaciones extensivas, aún existe la controversia de si bien el uso de tratamiento antirretroviral que penetre al sistema nervioso central (nucleósidos y no nucleósidos) es clínicamente importante y existe la duda si monitorizar la carga viral en líquido cefalorraquídeo es útil en tratar desórdenes neurocognitivos asociados al VIH <sup>(18)</sup>. Letendre et al demostró que entre los individuos VIH positivos con desórdenes neurocognitivos que recibían Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) que penetraban mejor al SNC era más probable que suprimieran carga viral del líquido cefalorraquídeo. Aquellos individuos que lograban supresión de la carga viral a < 50 c/mL en el líquido cefalorraquídeo tenían mejores resultados neurocognitivos <sup>(18)</sup>. Parecería razonable incluir a al menos dos drogas que penetren bien al sistema nervioso central, sin embargo la data es limitada y muchas combinaciones no han sido bien estudiadas en la demencia por VIH <sup>(18)</sup>.

#### *Mielopatía Asociada al VIH*

*Epidemiología:* La principal mielopatía asociada con el VIH es usualmente referida como mielopatía vacuolar por su típica apariencia histopatológica. Es una complicación frecuente del SIDA, sin embargo no siempre es reconocida. En muchos pacientes las manifestaciones clínicas pueden estar limitadas solo a síntomas esfinterianos y sexuales y pueden permanecer completamente asintomáticos <sup>(19)</sup>. Solo un 5 – 10 % de los pacientes pueden desarrollar síntomas <sup>(14)</sup>, sin embargo, en la era pre TARGA, series de autopsias demostraron vacuolización de la sustancia

blanca del cordón torácico, en un 20 – 55% de todos los pacientes con SIDA autopsiados. Existe poca data clínica o patológica en la incidencia y prevalencia de la mielopatía vacuolar después de la introducción de la TARGA <sup>(19)</sup>.

*Diagnóstico:* el diagnóstico se basa principalmente en: mielopatía progresiva sin nivel sensitivo; ausencia de lesión focal o lesión tumoral en la médula espinal en resonancia magnética; serología negativa para el virus linfotrópico de células T – 1; niveles séricos normales de vitamina B12, PCR del líquido cefalorraquídeo (LCR) negativa para herpesvirus; test para neurosífilis negativo <sup>(20)</sup>. Los diagnósticos diferenciales incluyen virus linfotrópico de células T 1 y 2, mielitis aguda por VIH, toxoplasmosis, linfoma, tuberculosis, citomegalovirus u otras infecciones oportunistas que afecten la médula espinal <sup>(19)</sup>.

*Clínica:* el curso clínico de la enfermedad es insidioso, con síntomas que se desarrollan lentamente en semanas o meses. Los síntomas iniciales son frecuentemente sutiles y no específicos, como fatiga y anormalidades esfinterianas (constipación y urgencia urinaria, disfunción eréctil en hombres) <sup>(19)</sup>. Eventualmente hay desarrollo de paraparesia espástica, con debilidad lentamente progresiva en extremidades inferiores que es típicamente asimétrica y anormalidades en la marcha que puede progresar a paraparesia severa acompañada de espasmos dolorosos. Anormalidades sensoriales son por lo general leves como disestesias o adormecimiento de los pies. Como la vacuolización de la médula espinal se produce principalmente en el segmento torácico, los miembros superiores usualmente no son afectados, excepto en casos avanzados cuando la vacuolización se disemina a los segmentos cervicales <sup>(19)</sup>.

*Líquido Cefalorraquídeo:* el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) se utiliza principalmente para descartar otras patologías que puedan dar los mismos síntomas. El estudio del LCR es usualmente normal, aunque puede existir leve pleocitosis (< 20 células/mm<sup>3</sup>) y puede haber incremento no específico de las proteínas <sup>(19)</sup>.

*Neuroimagen:* La resonancia magnética de la médula espinal es típicamente normal o puede mostrar hiperintensidades no específicas <sup>(14)</sup>.

*Otros estudios:* Los estudios electrofisiológicos son esenciales para confirmar el diagnóstico de mielopatía vacuolar. Los potenciales evocados somato sensoriales pueden medir la conducción anormal de señales bioeléctricas en la médula espinal y son útiles también para detectar mielopatía subclínica <sup>(19)</sup>. Por lo general, el retraso de las latencias de potenciales centrales están comúnmente restringidas a la médula espinal toracolumbar <sup>(14)</sup>.

*Tratamiento:* El rol de los agentes antirretrovirales en el tratamiento de la mielopatía vacuolar no está bien definido. Existen algunos estudios, como un estudio no controlado de Osenhendler et al que reporta remisión de mielopatía por VIH con zidovudina y algunos reportes de casos de remisión de mielopatía luego de tratamiento con TARGA <sup>(19)</sup>. Se han realizados estudios con gammaglobulina endovenosa o corticosteroides que no han probado eficacia. Debido a que patológicamente la mielopatía vacuolar tiene similitudes con la degeneración subaguda de la médula espinal, se han realizado estudios con suplementación de vitamina B12 sin evidenciar mejoría. En ausencia de un tratamiento confiable, el manejo sintomático de la espasticidad y disfunción esfinteriana sigue siendo una meta terapéutica importante. Baclofeno, dantrolene, tiazinidina y toxina botulínica son útiles en el manejo de la espasticidad, mientras que drogas anticolinérgicas o bloqueantes alfa adrenérgicos pueden ser utilizados para la disfunción esfinteriana <sup>(19)</sup>.

*Neuropatía Asociada al VIH:*

*Epidemiología:* la neuropatía periférica es la más frecuente de las complicaciones neurológicas de los pacientes con VIH. Mientras que se ha visto un declive en otras complicaciones neurológicas con el advenimiento de la TARGA, la incidencia y la

prevalencia de neuropatía periférica ha incrementado como resultado de aumento en la longevidad de los pacientes y el uso de terapia antirretroviral neurotóxica <sup>(17)</sup>. Un estudio prospectivo demostró signos clínicos y electrofisiológicos de polineuropatía simétrica distal en 14 de 40 (35%) pacientes con SIDA <sup>(21)</sup>. Existen al menos 6 patrones de neuropatía periférica asociada al VIH, las cuales son: Polineuropatía Simétrica Distal, Polineuropatía Inflamatoria Desmielinizante, Poliradiculopatía Progresiva, Mononeuropatía Múltiple, Neuropatía Autonómica, Síndrome de Linfocitosis Infiltrativa Difusa, siendo la más frecuente la polineuropatía simétrica distal <sup>(21)</sup> con una prevalencia en la era pre TARGA de 35% y en autopsias, 95% de los pacientes tenían anomalías patológicas del nervio sural <sup>(17)</sup>.

*Polineuropatía Simétrica Distal:* es indistinguible de la neuropatía tóxica causada por los nucleósidos zalcitabina, didanosina y estavudina <sup>(20)</sup>.

*Clínica:* los principales síntomas son adormecimiento distal, parestesias y disestesias (“pies quemantes”) usualmente ocurriendo simétricamente en extremidades inferiores. El signo más común es disminución o ausencia de reflejo aquileano <sup>(21)</sup>.

*Líquido Cefalorraquídeo:* como en otras patologías, sirve para descartar otras etiologías que pueden causar los mismos síntomas como citomegalovirus <sup>(21)</sup>.

*Otros estudios:* estudios electrodiagnósticos pueden ser útiles en confirmar el diagnóstico pero pueden no ser necesarios en la mayoría de los casos <sup>(20)</sup>. En la electromiografía pueden evidenciarse axonopatía distal <sup>(21)</sup>. La biopsia del nervio sural puede descartar otras patologías como vasculitis, neuropatías desmielinizantes e infiltración linfomatosa <sup>(17)</sup>.

*Tratamiento:* el primer paso en el tratamiento polineuropatía simétrica distal luego de que causas metabólicas hayan sido descartadas, es la consideración de retirar o reducir la dosis de agentes antirretrovirales neurotóxicos, siendo el tiempo estándar de resolución de los síntomas al retirar los mismos de aproximadamente 4 a 8

semanas pudiendo tardar hasta 16 semanas <sup>(21)</sup>. El tratamiento sintomático consiste en: amitriptilina 25 – 100 mgs/día, tramadol 50 mg tres veces al día de inicio y titular hasta 100 mgs 4 veces al día, carbamazepina 200 mgs tres o cuatro veces al día <sup>(21)</sup>.

*Neuropatía autonómica:* no se conoce la prevalencia de la disfunción autonómica en pacientes con VIH. La falla del sistema autonómico parasimpático se manifiesta clínicamente por taquicardia en reposo, impotencia y disfunción urinaria. El tratamiento es principalmente de soporte. El uso de agentes como la fludrocortisona oral 0.05 mgs dos veces al día inicialmente, luego titular hasta 0.1 a 0.3 mgs dos veces al día; midodrina oral 5 mgs en la mañana y 5 mgs en la noche y agentes anti arrítmicos son tratamientos potenciales <sup>(21)</sup>.

*Síndrome de Linfocitosis Infiltrativa Difusa:* tiene características similares al síndrome de Sjögren y se asocia con infiltración multivisceral de linfocitos T CD8 involucrando glándulas salivales, pulmón, riñón, intestino y nervios periféricos. Tiene gran variedad de presentación clínica incluyendo neuropatía sensoriomotora dolorosa simétrica o asimétrica; neuropatía distal sensorial, mononeuropatía múltiple y polineuropatía desmielinizante. El tratamiento con zidovudina y agentes inmunomoduladores como corticosteroides han sido reportados como efectivos en algunos pacientes <sup>(21)</sup>.

*Polineuropatía desmielinizante inflamatoria, poliradiculopatía progresiva y mononeuropatía múltiple:* son poco frecuentes, principalmente asociadas a infección por citomegalovirus <sup>(21)</sup>.

*Miopatía Asociada al VIH:*

*Epidemiología:* las miopatías asociadas al VIH incluyen: polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión, síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa, síndrome de desgaste orgánico con atrofia de la fibra muscular tipo II, procesos vasculíticos, síndromes miasténicos y posiblemente fatiga crónica. La prevalencia de estas patologías no es clara debido a que son relativamente poco frecuentes y en práctica

clínica no parece haber cambiado con el advenimiento de la TARGA <sup>(17)</sup>. Una evaluación de 64 pacientes con VIH que fueron referidos por elevación de CK o debilidad muscular, determinó que 13 pacientes tenían polimiositis comprobada por biopsia <sup>(17)</sup>.

### *Diagnóstico*

*Clínica:* se caracterizan por debilidad muscular proximal frecuentemente simétrica que se desarrolla sub agudamente en semanas a meses. La debilidad tiende a ser proximal (afectando a miembros superiores e inferiores) y está asociado con elevación de CK y anormalidades electrofisiológicas <sup>(17)</sup>. Pacientes se quejan principalmente de dificultades para subir escaleras o levantarse de posición sentada. Pueden también describir dificultades en levantar objetos o hacer actividades que requieran de fuerza proximal de los brazos como peinarse, cepillarse los dientes, etc. <sup>(22)</sup>.

*Otros estudios:* la electromiografía es un test diagnóstico sensitivo para las miopatías asociadas al VIH, con hasta el 94% de diagnóstico en una serie de 50 pacientes con miopatías asociadas a VIH <sup>(22)</sup>. Las anormalidades electromiográficas revelan un patrón típicamente miopático similar a aquél de la polimiositis seronegativa, que se caracterizan por potenciales de acción de la unidad motora polifásica bajos y breves <sup>(22)</sup>. Se puede medir a su vez niveles de CK, la cual puede estar elevada de 2 a 4 veces lo normal. La biopsia muscular evidencia necrosis miofibrilar, fagocitosis, variaciones en el tamaño de la fibra, regeneración con degeneración con o sin infiltrado inflamatorio endomisial <sup>(22)</sup>.

*Tratamiento:* existen pocos estudios disponibles, sin embargo la estrategia utilizada para miopatía asociada al VIH es la inmunomodulación. Para aquellos con inmunosupresión moderada o severa, puede utilizarse inmunoglobulinas endovenosas (1mg/kg/día por dos días mensualmente). Si no hay respuesta después de 2 ó 3 ciclos y para aquellos que no están inmunosuprimidos severamente, se

pueden utilizar corticosteroides. Existe un estudio realizado por Simpson et al., con prednisona a dosis de 1 mg/kg donde se evidenció mejoría de la fuerza muscular con o sin normalización de la CK <sup>(22)</sup>. Jhonson et al demostró en el 2003, que 5 de 8 pacientes tratados con prednisona tuvieron remisión completa mientras que los otros 3 alcanzaron normalización de la fuerza muscular y de la CK con el uso de azatioprina o metotrexate combinado con inmunoglobulinas endovenosas <sup>(17)</sup>.

*VIH y Riesgo de Enfermedad Cerebrovascular:* en la etapa temprana de la epidemia de SIDA, se realizó un estudio donde se comparó la prevalencia de enfermedad cerebrovascular en 154 pacientes autopsiados con y sin SIDA, evidenciándose que el 8% de los pacientes con SIDA (13 casos), tenían enfermedad cerebrovascular confirmada por criterios patológicos, siendo 6 casos por trombosis, 4 casos por embolismo y 3 casos por hemorragia <sup>(17)</sup>. Un estudio basado en una población de adultos jóvenes que fueron hospitalizados por enfermedad cerebrovascular isquémica o hemorrágica se calculó que la incidencia de enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con SIDA era de 0.14% por año, y la incidencia de hemorragia intracerebral era de 0.11 % por año <sup>(17)</sup>.

*Neoplásicas:*

*Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central:*

*Epidemiología:* el linfoma primario del sistema nervioso central en pacientes con VIH es principalmente No Hodgkin de células B y se encuentra en pacientes con inmunosupresión severa (CD4: < 50 cel/ $\mu$ l) <sup>(16)</sup>. La asociación de VIH y linfoma del SNC se viene observando desde el comienzo de la epidemia de SIDA. Basado en una data de registros de cáncer de 9 departamentos de salud en los Estados Unidos, se evidenció un incremento de 9 veces en la incidencia de linfoma del SNC en pacientes con VIH entre los años 1980 y 1989 con incidencia reportada de 4.7 casos por 1000 personas/año. Este estudio también estima que la ocurrencia de linfomas en pacientes con VIH es de 3600 veces más elevada que en la población general <sup>(17)</sup>.

Desde la introducción del TARGA, la incidencia ha disminuido. En el estudio de cohorte multicéntrico de SIDA se evidenció disminución de la incidencia de linfoma de 2.8 por 1000 personas/año (1990 – 1992); 4.3 por 1000 personas/año (1993 – 1995) y 0.4 por 1000 personas/año (1996 – 1998) <sup>(17)</sup>.

### *Diagnóstico*

*Clínica:* suele presentarse con una variedad de signos y síntomas focales y no focales como por ejemplo, letargia, confusión, cefalea, pérdida de la memoria, afasia, hemiparesia y/o convulsiones <sup>(16)</sup>.

*Líquido Cefalorraquídeo:* PCR por amplificación del ADN del virus de Epstein Barr en el líquido cefalorraquídeo tiene una sensibilidad del 83 al 100% y una especificidad del 93 – 100% <sup>(16)</sup>, ya que se ha demostrado la asociación del Epstein Barr con linfoma del SNC en pacientes con VIH <sup>(17)</sup>. El Epstein Barr fue identificado en 51 de 65 tumores evaluados y en 14 de 16 casos de linfoma del SNC en pacientes con VIH <sup>(17)</sup>. Examen citológico del líquido cefalorraquídeo rara vez revela células patológicas y su valor, aunque no ha sido bien estudiado, es limitado. El análisis del líquido cefalorraquídeo es anormal, con evidencia de pleocitosis leve, elevación de proteínas e hipoglucoorraquia <sup>(4)</sup>.

*Neuroimagen:* la tomografía computarizada de cráneo puede mostrar una lesión isodensa realzada o hiperdensa así como efecto de masa y edema. En resonancia magnética nuclear, en ventana T1, se pueden demostrar lesiones isointensas o lesiones de baja señal, que son hiperintensas en T2 y en FLAIR. Puede haber reforzamiento periférico en anillo con el uso de Gadolinio, sin que sea homogéneo <sup>(17)</sup>, pudiendo en ocasiones simular las lesiones típicas de toxoplasmosis <sup>(16)</sup>. Las imágenes pueden ser únicas o múltiples, y por lo general son supratentoriales <sup>(17)</sup>, evidenciándose que menos del 10% invade fosa posterior <sup>(16)</sup>. Se ha utilizado también la tomografía con emisión de positrones con talio-201 el cual tiene una sensibilidad del 100%, pero una especificidad de 60% <sup>(16)</sup>.

*Otros Estudios:* el diagnóstico definitivo es realizado por examen histológico del tejido cerebral a través de biopsia estereotáxica <sup>(20)</sup>. Sin embargo, se puede llegar a un diagnóstico presuntivo si un individuo con VIH tiene imágenes únicas o múltiples con reforzamiento en anillo evidenciadas en tomografía o resonancia magnética cerebral, que no responde a terapia anti toxoplásmica, y tiene PCR positivo para Epstein Barr Virus en el líquido cefalorraquídeo <sup>(20)</sup>.

*Tratamiento:* TARGA mejora el estatus neurológico y prolonga la sobrevida de pacientes con linfoma primario del SNC, sin embargo existen otras tres opciones: radiación cerebral y corticosteroides; metotrexate endovenoso seguida de radiación cerebral o metotrexate, tiotepa y procarbazona endovenoso en combinación con metotrexate intratecal <sup>(20)</sup>.

*Infecciones Oportunistas:*

*Bacterianas:*

*Mycobacterium tuberculosis:*

*Epidemiología:* la Organización Mundial de la Salud estima que el 13% de las personas con SIDA fallecen debido a tuberculosis. En el 2008, hay un estimado de 11.1 millones de persona viviendo con tuberculosis con una prevalencia de 170 por 100.000 personas. De estos, un estimado de 687.000 (5%) son personas con infección por VIH <sup>(23)</sup>. En Venezuela, para el 2008, existe una prevalencia de tuberculosis de 34 x 100.000 habitantes <sup>(23)</sup>. Con el incremento del grado de inmunosupresión, la tuberculosis extrapulmonar (linfadenitis, pleuritis, pericarditis y meningitis) con o sin compromiso pulmonar, es más común y encontrado en la mayoría de pacientes con TB con contaje CD4 < 200 cel/ $\mu$ l <sup>(24)</sup>. Se ha demostrado que al menos el 10% de los pacientes con VIH y tuberculosis desarrollan meningitis (Berenguer et al., 1992) <sup>(17)</sup>. Aunque encefalitis por toxoplasma y linfoma del sistema

nervioso central son más comúnmente encontradas en pacientes con VIH, tuberculosis del SNC es claramente una causa significativa de infección cerebral <sup>(25)</sup>.

### *Diagnóstico*

*Clínica:* pacientes con tuberculosis (TB) meníngea típicamente se presentan con convulsiones, meningismo, alteraciones del estatus mental y fiebre <sup>(17)</sup>. Existe un estudio donde se correlacionan los hallazgos radiográficos con la clínica de pacientes VIH con TB del SNC demostrada bien por patología o cultivo positivo, evidenciándose que la clínica se presenta de la siguiente forma: de 25 pacientes, el 50% presentó cefalea, el 42% alteraciones del estatus mental, 17% meningismo, y el 4% convulsiones <sup>(25)</sup>.

*Líquido Cefalorraquídeo:* la punción lumbar puede mostrar una presión inicial elevada, y los estudios del líquido cefalorraquídeo usualmente revelan pleocitosis, hipoglucorraquia y/o proteínas normales o elevadas <sup>(17)</sup>. El diagnóstico se basa principalmente en la demostración del *Mycobacterium tuberculosis* en el líquido cefalorraquídeo bien sea por cultivo (sensibilidad 25 – 86%), citología con coloración Ziehl Neelsen (sensibilidad 8 – 86%), PCR (sensibilidad 83 – 100%, especificidad 88 – 100%) <sup>(20)</sup>. Existe también la determinación de la Actividad de la Adenosina Deaminasa (ADA por sus siglas en inglés Adenosine Deaminase Activity), la cual ha sido considerada como un test específico para el diagnóstico de meningitis tuberculosa, sobre todo cuando la visualización directa del *Mycobacterium tuberculosis* tiene baja sensibilidad. Usualmente la determinación de la ADA en líquido cefalorraquídeo es un test rápido y económico por lo que se prefiere realizar para un diagnóstico oportuno <sup>(26)</sup>. Existen algunos estudios donde se determina la utilidad diagnóstica de la ADA para meningitis tuberculosa en pacientes VIH. En uno de los estudios el rendimiento diagnóstico de la ADA en líquido cefalorraquídeo en pacientes VIH es igual a pacientes sin VIH, sin embargo existen otros estudios donde se evidencia que puede haber niveles elevados de ADA en líquido cefalorraquídeo de pacientes con VIH no solo en meningitis tuberculosa sino en meningitis

criptococcica, meningitis por *Candida* y toxoplasmosis cerebral, dando falsos positivos <sup>(26)</sup>. Por tal motivo se ha considerado un valor diagnóstico de  $\geq 10$  UI que brinda mayor especificidad pero menor sensibilidad (50%) <sup>(26)</sup>.

*Neuroimagen:* la más común de las manifestaciones intracraneales de la tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA es la meningitis, sin embargo, no son infrecuentes encontrar granulomas, abscesos, isquemia cerebral e infarto con vasculitis <sup>(27)</sup>. En el estudio donde se correlacionan los hallazgos radiográficos con la clínica de pacientes VIH con TB del SNC, se evidencia que el 44% de los pacientes tenían lesiones parenquimatosas focales reforzadas que incluían absceso cerebral y tuberculoma. Por lo general, el absceso se presentó como una imagen solitaria con reforzamiento en anillo, efecto de masa y edema. El tuberculoma en cambio, se presentó como lesión menor de 1 cm de diámetro, con reforzamiento en anillo con poco efecto de masa y edema. Estas lesiones eran múltiples o solitarias. El 36 % de los pacientes tenían reforzamiento de las meninges, otro 36 % tenían evidencia de infarto cerebral, que usualmente era pequeño afectando principalmente los vasos perforantes menores provenientes de la arteria cerebral media, y con frecuencia eran múltiples. El 32% restante se presentó con hidrocefalia <sup>(25)</sup>.

*Tratamiento:* según las recomendaciones del Centro de Control de Enfermedades y de la Asociación Médica de VIH de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, el tratamiento para meningitis tuberculosa debe ser de al menos 9 a 12 meses, comenzando con Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Ethambutol por 2 meses, seguido de Isoniazida y Rifampicina por 7 a 10 meses. Debido al uso de Isoniazida se debe administrar piridoxina a 20 mg día <sup>(24)</sup>. Si bien la terapia adyuvante con corticosteroides ha sido muy discutida, en estas guías se recomienda utilizar los mismos cuando se trata tuberculosis del SNC y pericárdica. El tratamiento con corticosteroides debe comenzarse endovenoso lo más temprano posible cambiando posteriormente a terapia oral de manera individualizada según mejoría clínica. El régimen recomendado es dexametasona 0.3 – 0.4 mg/kg titulándola en 6 – 8 semanas, o prednisona 1 mg/kg por tres semanas luego titularla en 3 – 5 semanas

<sup>(24)</sup>. El uso de tratamiento antirretroviral en conjunto con tratamiento anti TB ha sido muy discutido, principalmente debido a que son muchas tabletas que debe ingerir el paciente, superposición de toxicidad de drogas, interacción droga – droga y el síndrome de reconstitución inmune <sup>(28)</sup>. La Sociedad Americana de Tórax, el Centro de Control de Enfermedades y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América sugieren retrasar el inicio de tratamiento antirretroviral hasta 4 – 8 semanas luego de comenzar tratamiento anti TB y así reducir la severidad de las reacciones paradójicas y las dificultades de adherencia de los pacientes <sup>(28)</sup>. Sin embargo, es importante tomar en cuenta los niveles de CD4, ya que si el paciente tiene menos de 100 cel/ $\mu$ l o SIDA avanzado, se debe iniciar el tratamiento antirretroviral lo antes posible. En pacientes con CD4 entre 100 y 200 cel/ $\mu$ l, es razonable diferir el tratamiento antirretroviral de 4 – 8 semanas luego de comenzar el tratamiento anti TB. En pacientes con más de 200 CD4, el inicio de TARGA debe basarse en si existen enfermedades definatorias de SIDA <sup>(28)</sup>. Al escoger el TARGA, se debe tomar en cuenta que la principal interacción ocurre entre Rifampicina e Inhibidores no Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa y Rifampicina con Inhibidores de Proteasa <sup>(28)</sup>.

### *Sífilis:*

*Epidemiología:* se ha evidenciado que luego de una disminución estable de casos de sífilis por más de una década, siendo el pico más bajo en el año 2000, hubo un aumento progresivo a partir del año 2005, de 2.1 casos por 100.000 habitantes a 3.0 casos por 100.000 habitantes. Aproximadamente un tercio de los pacientes con sífilis temprana, tienen invasión de treponemas al líquido cefalorraquídeo, independientemente del estatus del VIH <sup>(29)</sup>. En contraste con pacientes sin infección por VIH, se ha visto que la mayoría de los casos de neurosífilis clínica en pacientes VIH son identificados en la presentación temprana de la enfermedad, llevando a los expertos a creer que la infección en pacientes con VIH puede estar asociada a un incremento del desarrollo de complicaciones neurológicas <sup>(29)</sup>.

## *Diagnóstico*

*Clínica:* usualmente se puede presentar como meningitis de forma crónica o aguda (ocurriendo en sífilis secundaria y pudiendo simular infección aguda del SNC por el VIH) <sup>(24)</sup>, pueden existir mielopatías, neuropatías craneales o periféricas, enfermedad cerebrovascular, demencia y uveitis <sup>(13, 24)</sup>. La neurosífilis puede ocurrir bien sea posterior a un año o posterior a treinta años luego de la infección inicial <sup>(15)</sup>. Existe también un porcentaje de neurosífilis asintomática, que se define cuando existen una o más anormalidades en el líquido cefalorraquídeo (proteínas elevadas, pleocitosis a predominio de mononucleares o VDRL positivo) en ausencia de síntomas o signos <sup>(24)</sup>. En un estudio realizado en Brasil, se evidencia que hasta un 67% de los pacientes VIH evaluados con VDRL positivo en suero tenían neurosífilis asintomática y un 33% eran sintomáticos <sup>(30)</sup>.

*Líquido Cefalorraquídeo:* el diagnóstico se basa principalmente en la presencia de VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) positivo en el líquido cefalorraquídeo, pleocitosis y proteínas elevadas. El VDRL en LCR es considerado el estudio estándar para neurosífilis siendo su sensibilidad de 30 a 70%, pudiendo ser falsamente negativo en algunos casos. Por ello, se puede realizar el FTA test (Fluorescent Treponema Antibody test-absorption) en el líquido cefalorraquídeo el cual tiene una alta sensibilidad, pudiendo reportar falsos positivos en algunos casos. Se sugiere, por ende, la realización del FTA test en pacientes con alta sospecha clínica de neurosífilis pero con VDRL negativo en el LCR <sup>(17)</sup>. Debido a que gran mayoría de pacientes VIH con neurosífilis son asintomáticos, se han realizado estudios donde se reporta que la neurosífilis es 6 veces más propensa a ocurrir en pacientes con un VDRL sérico positivo  $\geq 1:32$  y 3 veces más propensa a ocurrir en pacientes con conteo CD4  $\leq 350$  cel/ $\mu$ l, por lo que sugieren realizar punción lumbar a los pacientes que tengan cualquiera de estas dos características para descartar neurosífilis aun siendo asintomáticos <sup>(29, 30)</sup>.

*Neuroimagen:* la neurosífilis meningovascular causa una endarteritis de pequeños vasos, así como arteritis de medianos y grandes vasos. Como resultado, la imagen típica es de infarto isquémico bien sea en el territorio de los vasos perforantes de los ganglios basales o bien sea en el territorio de la arteria cerebral media. Las gomas sífilíticas cerebrales son complicaciones pocos comunes, aparecen en la tomografía cerebral como nódulos isodensos, aislados, en la periferia. En la resonancia magnética son isointensos a sustancia gris en T1 e hiperintensos en T2 <sup>(27)</sup>.

*Tratamiento:* para el caso de neurosífilis, penicilina G de 18 a 24 millones de unidades por día administrada cada 4 horas vía endovenosa por 14 días, seguida de una dosis de penicilina benzatínica 2.4 millones de unidades intramuscular. El seguimiento se realiza con análisis de líquido cefalorraquídeo cada 6 meses hasta que los hallazgos sean normales. Independientemente del esquema utilizado para el tratamiento, se dice que una respuesta apropiada es cuando disminuyen los títulos de VDRL 4 veces de su valor inicial y en el líquido cefalorraquídeo cuando se normalizan valores de proteínas y celularidad <sup>(29)</sup>.

*Bartonella:* no se evidencia con mayor frecuencia en pacientes con infección por VIH. Usualmente se presenta como angiomas basilar cerebral y retiniana, arteritis cerebral miliar y retinitis. Ocurre por lo general en pacientes con  $CD4 \leq 50 \text{ cel}/\mu\text{l}$  y se sospecha por la presentación clínica y el antecedente de exposición a gatos. El diagnóstico se hace bien sea con biopsia o por PCR del líquido cefalorraquídeo. En resonancia magnética cerebral pueden evidenciarse cambios en la sustancia blanca con señales hiperintensos en T2. En reporte de casos se evidencia que el tratamiento con eritromicina y doxiciclina ha sido exitoso <sup>(17)</sup>.

*Listeria:* es muy infrecuente en asociación con VIH a pesar de la severa inmunosupresión. Se presenta como meningitis aguda y puede progresar a meningitis crónica y absceso cerebral. Ampicilina es la droga de elección y ha probado ser eficaz en pacientes con VIH <sup>(17)</sup>.

*Nocardia*: también es una infección infrecuente en pacientes VIH, siendo la manifestación pulmonar la más frecuente, pudiendo diseminarse y producir absceso cerebral y meningitis. El diagnóstico es por hemocultivo y análisis del líquido cefalorraquídeo. El tratamiento con cotrimoxazol-amikacina ha mostrado ser efectivo <sup>(20)</sup>.

*Hongos*:

*Criptococosis*:

*Epidemiología*: la criptococosis es la causa más común de meningitis oportunista en pacientes con SIDA <sup>(15)</sup> y se evidencia principalmente en pacientes con CD4 menor a 100 cel/ $\mu$ l <sup>(17)</sup>. En 1992 (era pre TARGA), la incidencia anual de criptococosis era de 66 por 1000 personas con VIH, la cual disminuyó a 7 por 1000 personas con VIH para el año 2000 (era post TARGA) <sup>(17)</sup>. Es una enfermedad cosmopolita presentándose en un 6 a un 13% de los pacientes con VIH en los Estados Unidos, y en Venezuela puede llegar hasta un 13% de los pacientes con SIDA <sup>(31)</sup>.

*Diagnóstico*

*Clínica*: en pacientes con VIH, la criptococosis se manifiesta principalmente como una meningitis subaguda o meningoencefalitis <sup>(17)</sup>, presentando cefalea (por lo general frontotemporal y retroocular) en el 75% de los casos, fiebre, náuseas y vómitos en el 10% de los casos. <sup>(31, 32)</sup>. Solo un tercio de los pacientes presentan los signos clásicos de meningismo (fotofobia, rigidez de nuca y Kernig positivo) <sup>(32)</sup>. Con el avance de la enfermedad, puede posteriormente ocurrir confusión mental, psicosis, visión borrosa, fotofobia y nistagmus <sup>(31)</sup>. Existen unos marcadores pronósticos para la meningitis criptococcica los cuales son: Alteración del estatus mental, presión inicial del LCR > 25 cm de H<sub>2</sub>O, título de antígeno > 1:1024, conteo de células blancas en el LCR < 20 cel/ $\mu$ l, cultivo positivo extraneural de criptococo <sup>(17)</sup>.

*Líquido Cefalorraquídeo:* la punción lumbar revela una presión inicial elevada, por lo general >20 cm H<sub>2</sub>O lo cual ocurre en hasta el 75% de los pacientes <sup>(24)</sup>. En el análisis del líquido cefalorraquídeo se evidencia pleocitosis a predominio mononuclear, proteínas elevadas e hipoglucorraquia en el 50% de los casos <sup>(15)</sup>. Sin embargo se ha evidenciado que en hasta un 25% de los casos, el líquido cefalorraquídeo puede ser normal <sup>(17)</sup>. El diagnóstico definitivo de la meningitis por criptococo se hace con cualquiera de los siguientes métodos: visualizando el hongo en el LCR con la utilización de tinta china (sensibilidad del 75 – 85%); detección de antígeno criptococcico por aglutinación de latex (sensibilidad del 95%); cultivo positivo para *C. neoformans* <sup>(20)</sup>.

*Neuroimagen:* usualmente la neuroimagen es normal, sin embargo en ocasiones puede evidenciarse hidrocefalia, criptocomas y reforzamiento meníngeo basal <sup>(17)</sup>. En la resonancia magnética cerebral, puede evidenciarse hiperintensidades puntilladas en sustancia blanca en T2 que corresponden a dilataciones patológicas de los espacios de Virchow-Robin los cuales están llenos de criptococos <sup>(17)</sup>.

*Tratamiento:* el tratamiento estándar inicial recomendado es Anfotericina B a una dosis de 0.7 mg/kg/día, combinado con flucitosina a dosis de 100 mg/kg/día dividido en 4 dosis por al menos dos semanas, con vigilancia del funcionalismo renal <sup>(24)</sup>. La adición de flucitosina a la Anfo B en el tratamiento agudo se asocia a esterilización más rápida del LCR. La combinación de Anfo B y fluconazol a dosis de 400 mgs/día es inferior a Anfo B más flucitosina pero más efectiva que Anfo B sola en erradicar el criptococo del LCR <sup>(24)</sup>. Luego de dos semanas de inducción exitosa, definida como mejoría clínica sustancial y cultivo negativo del LCR luego de varias punciones, se puede suspender Anfo B e iniciar fluconazol 400 mgs/día, el cual debe ser continuado por 8 semanas. Itraconzol puede ser una alternativa pero es menos efectivo que el fluconazol <sup>(24)</sup>. Una complicación que debe vigilarse estrechamente es la elevación de la presión intracraneana no relacionada con hidrocefalia acompañada de pérdida visual, lo cual debe ser manejado con punciones lumbares repetidas con

extracción de un volumen alto de LCR, y en casos donde sea indicado puede colocarse drenaje ventricular <sup>(17)</sup>.

### *Histoplasmosis:*

*Epidemiología:* el *Histoplasma capsulatum* tiene una distribución mundial y su prevalencia es más alta en ambientes tropicales y templados. Existe una prevalencia estimada de histoplasmosis del 2 al 5% en los pacientes con SIDA que residen en zonas endémicas comparado con 1% en pacientes que residen en otras regiones. La histoplasmosis puede representar la primera manifestación de infección por VIH y usualmente ocurre cuando el CD4 es menor a 150 cel/ $\mu$ L. El compromiso del sistema nervioso central puede verse hasta en el 20% de los casos <sup>(17)</sup>. En Venezuela, la histoplasmosis se conoce desde 1949, documentándose la primera epidemia en 1955 en un grupo de escolares que visitaron la Cueva de la Vieja en Sanare (Edo. Lara) y en ella se realizó el primer aislamiento de *H. capsulatum* del suelo Venezolano <sup>(33)</sup>. Posteriormente, fueron reportados otros aislamientos en la Cueva del Guácharo (Edo. Monagas), en el Edo. Miranda y en los alrededores de Caracas. Los conocimientos que existen en Venezuela sobre histoplasmosis no están bien sistematizados debido a la ausencia de un programa de vigilancia epidemiológica de las micosis <sup>(33)</sup>. En un estudio retrospectivo de casos de histoplasmosis de enero de 2000 a diciembre de 2005 en Venezuela, se evidencia que el 65% de los pacientes estudiados provenían del área metropolitana de Caracas, y el 51% de ellos tenían SIDA concluyéndose que hay cambios epidemiológicos en Venezuela que pueden deberse a cambios climáticos y a la presencia de SIDA <sup>(34)</sup>.

### *Diagnóstico*

*Clínica:* las manifestaciones más comunes incluyen fiebre, fatiga, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías. Tos, dolor torácico y disnea ocurre en aproximadamente 50% de los pacientes. El compromiso del SNC, gastrointestinal y

cutáneo ocurre en menor porcentaje y hasta el 10% de los pacientes presentan shock y falla multiorgánica <sup>(24)</sup>. Pacientes con histoplasmosis del Sistema Nervioso Central presentan meningitis subaguda o crónica, lesiones focales cerebrales o espinales, encefalitis y cefalea <sup>(24, 35)</sup>. Si existe compromiso cerebral pueden ocurrir convulsiones, déficits focales neurológicos y alteraciones del estado mental <sup>(24)</sup>.

*Líquido Cefalorraquídeo:* puede existir pleocitosis linfocítica usualmente asociada a proteínas elevadas e hipoglucorraquia. Las coloraciones para detección directa de hongos usualmente son negativas y el cultivo del líquido cefalorraquídeo es positivo pero solo en una minoría de casos <sup>(24)</sup>, requiriéndose cultivar hasta 10 cc de líquido para mejorar la sensibilidad <sup>(35)</sup>. El antígeno de histoplasma y los anticuerpos anti histoplasmas pueden ser detectados en el LCR en hasta el 70% de los casos y cualquiera de éstos es diagnóstico. En algunos pacientes, ninguno de estos estudios son positivos y el diagnóstico de meningitis por Histoplasma se realiza por evidencia del hongo en otro sitio del cuerpo y la sintomatología clínica no es explicada por ninguna otra causa <sup>(24)</sup>.

*Neuroimagen:* la tomografía cerebral puede mostrar lesiones tumorales que se refuerzan con contraste, reforzamiento meníngeo y áreas de infarto agudo <sup>(17)</sup>.

*Recomendaciones para la Evaluación Ante la Sospecha de Meningitis por Histoplasma capsulatum:*

- a) Análisis del LCR en todos los casos, repetir al menos una vez, preferiblemente dos veces si no hay diagnóstico. Cultivar al menos 10 cc de líquido. Realizar serología para Histoplasma <sup>(35)</sup>.
- b) Sangre: en todos los casos realizar cultivo en 3 sets, realizar serología para histoplasma <sup>(35)</sup>.
- c) Orina: en todos los casos realizar serología <sup>(35)</sup>.

- d) Biopsia en sitios diferentes al SNC: en caso de existir sospecha clínica de compromiso del sitio. Cultivo de la muestra <sup>(35)</sup>.
- e) Líquido ventricular o cisternal si no hay diagnóstico a pesar de los estudios anteriores, con realización de cultivo, serología y examen histopatológico <sup>(35)</sup>.
- f) Biopsia cerebral o meníngea si no hay diagnóstico con los estudios anteriores con realización de cultivo de la muestra tomada y análisis histopatológico <sup>(35)</sup>.

*Tratamiento:* para personas con meningitis confirmada por Histoplasma, el tratamiento de elección es anfotericina B liposomal, administrada a dosis de 5 mg/kg/día por 4 a 6 semanas, seguido de itraconazol a dosis de 200 mgs dos o tres veces al día por al menos 1 año <sup>(24)</sup>. Posteriormente dependerá de la respuesta inmunológica del paciente pudiéndose discontinuar el tratamiento si los CD4 están por encima de 150 cel/ $\mu$ L y se ha evidenciado desaparición de lesiones del SNC, normalización del LCR y niveles indetectables de antígeno de Histoplasma en todos los fluidos en los cuales anteriormente fue detectado incluyendo el LCR <sup>(35)</sup>. El rol de otros azoles incluyendo voriconazol no está bien claro; el fluconazol tiene actividad limitada o casi ninguna contra la histoplasmosis y no debe ser utilizado <sup>(24)</sup>.

*Aspergilosis:* Es poco frecuente sin embargo pone en peligro la vida. En un estudio retrospectivo de 35.252 pacientes con VIH, se encontraron 228 casos de aspergilosis con una incidencia estimada de 3.5 casos por 1000 personas-año, con una incidencia mayor en pacientes de 35 años o más y con contaje  $CD4 \leq 99$  cel/mm<sup>3</sup> <sup>(17)</sup>. Pacientes con compromiso del SNC presentan cefalea, fiebre, meningismo y signos de focalización neurológica secundaria a infartos. Existen tres patrones de imágenes en el SNC: el primero, son múltiples áreas hipodensas en tomografía o hiperintensas en T2 en resonancia magnética que involucran la corteza y son consistentes con infartos embólicos. El segundo consiste en múltiples lesiones intracerebrales con anillo que corresponden a abscesos. El tercero, muestra reforzamiento meníngeo asociado a lesiones adyacentes a los senos paranasales o a la órbita <sup>(17)</sup>. El análisis

del LCR muestra hipoglicorraquia, proteínas elevadas con pleocitosis a predominio mononuclear. El diagnóstico definitivo se realiza con la demostración del organismo por biopsia o cultivo <sup>(17)</sup>. Para el tratamiento, la droga de elección es voriconazol, pero debe ser utilizada con cautela en pacientes recibiendo efavirenz. Alternativas son: Anfotericina B a dosis de 1 mg/kg/día, caspofungina 50 mgs diarios y posaconazol <sup>(24)</sup>.

*Candidiasis:* se han detectado muy pocos casos de candidiasis del SNC. En los casos reportados, se presenta con cefalea, fiebre, rigidez de nuca, parálisis del 3er nervio craneano y diplopia y alteración del estado mental. En estudios de imagen se evidencia reforzamiento de meninges, hidrocefalia y tumoraciones secundarias a formación de abscesos. En todos los casos evaluados, el análisis del LCR demostró pleocitosis y en casi todos hubo hipogluorraquia con elevación de proteínas. El tratamiento que parece ser efectivo ya que no existen estudios clínicos al respecto, es anfotericina B y fluconazol <sup>(17)</sup>.

*Otros:* existe el reporte de muy pocos casos de infección del SNC por: coccidiomicosis, blastomicosis, mucormicosis, esporotricosis y cladosporosis <sup>(17)</sup>.

*Virus:*

*Herpes Simple Virus:*

*Epidemiología:* es la forma más frecuente de encefalitis esporádica en los Estados Unidos representando aproximadamente el 10% de los casos. El Herpes simple tipo 1 afecta en el 90% de los casos a adultos y el tipo 2 es más frecuente en neonatos <sup>(36)</sup>. Se estima que aproximadamente el 60 – 80% de la población general tienen anticuerpos séricos a Herpes simple tipo 1, tipo 2 o ambos y hasta el 95% de los pacientes VIH positivos son seropositivos para Herpes simple tipo 1, tipo 2 o ambos <sup>(17)</sup>. A pesar de la alta seropositividad en la población con VIH, solo se han reportado algunos casos de infección del SNC en dichos pacientes <sup>(17)</sup>. La encefalitis por Virus

Herpes Simple Tipo 1 ocurre habitualmente como reactivación y diseminación del virus latente y sólo en un tercio de los casos en la primoinfección <sup>(36)</sup>. La encefalitis causada por el Herpes simple tipo 1 por lo general se localiza en los lóbulos temporales y el tipo 2 puede causar meningitis aséptica.

### *Diagnóstico*

*Clínica:* En una serie pequeña de casos, los pacientes presentaron confusión, fiebre, cefalea, ansiedad y depresión, alteraciones en la memoria y afasia expresiva <sup>(17)</sup>. Puede presentarse también con crisis convulsivas, alteración del nivel de consciencia y del comportamiento, cuadro confusional o signos focales <sup>(36)</sup>.

*Líquido Cefalorraquídeo:* la presión inicial por lo general se encuentra elevada, hay pleocitosis a predominio linfocítico, proteínas elevadas y glucorraquia normal o ligeramente disminuida. <sup>(17, 36)</sup> La realización de PCR para Virus Herpes en el líquido cefalorraquídeo ha demostrado ser sensitivo para el diagnóstico <sup>(17)</sup>. Sin embargo, si el LCR se analiza en las primeras 24 horas de la aparición de los síntomas, puede dar falso negativo, por lo cual se aconseja no interrumpir el tratamiento si existe una PCR negativa en las primeras 72 horas de la enfermedad, salvo confirmación de otro diagnóstico distinto a la encefalitis herpética <sup>(36)</sup>.

*Neuroimagen:* La prueba de neuroimagen más sensible es la RM cerebral y muestra hiperintensidad en T2 en los lóbulos temporales y/o frontales (de cada 10 casos con TC cerebral normal, 4 tienen alteraciones en la RMC) <sup>(36)</sup>. Puede evidenciarse a su vez reforzamiento meníngeo <sup>(17)</sup>.

*Otros:* El electroencefalograma puede mostrar descargas periódicas lateralizadas epileptiformes <sup>(17)</sup>, así como lentificación difusa en lóbulos temporales <sup>(36)</sup>.

*Tratamiento:* el tratamiento de elección es acyclovir endovenoso a dosis de 10 mg/kg (max de 800 mgs) cada 8 horas por 14 a 21 días. Existen recidivas tras el tratamiento

(más frecuentemente en neonatos y niños) y en caso de presentarse se tratará de nuevo con aciclovir y foscarnet (si hay resistencia al primero) <sup>(36)</sup>.

### *Citomegalovirus:*

*Epidemiología:* antes de la presencia de TARGA, la prevalencia de enfermedad por citomegalovirus en pacientes VIH con contaje CD4 menor de 50 cel/ $\mu$ L era de 20 – 40% y la incidencia estaba entre 15 y 20 por 100 personas/año <sup>(37)</sup>. Desde la aparición de TARGA, hubo disminución de más de 5 veces en la incidencia de enfermedad por citomegalovirus, de 16 por 100 personas/año a 2 – 3 por 100 personas/año <sup>(17)</sup>. La infección por citomegalovirus existe en forma latente en la mayoría de la población, con hasta el 90% de seropositividad en los adultos, por lo que la infección por este virus es en la mayoría de los casos debida a reactivación. El citomegalovirus se presenta más comúnmente fuera del sistema nervioso central, sin embargo hay entre un 15 a 30% de compromiso del sistema nervioso central evidenciado en casos post mortem <sup>(27)</sup>. Un estudio realizado en la era de TARGA demostró que 4 de 11 pacientes (36%) desarrollaron enfermedad neurológica o sistémica como primer sitio de infección del virus <sup>(37)</sup>. No es tan infrecuente que la infección cerebral por citomegalovirus se presente con otros agentes infecciosos particularmente con toxoplasmosis y criptococosis <sup>(27)</sup>.

### *Diagnóstico*

*Clínica:* la infección por citomegalovirus puede presentarse como retinitis, encefalitis, esofagitis, colitis, gastritis y hepatitis. Las manifestaciones neurológicas dependen primariamente de la localización de la infección siendo los síntomas más frecuentes fiebre y cefalea <sup>(17)</sup>. La enfermedad neurológica puede producir demencia, ventriculoencefalitis o poliradiculomielopatía ascendente. Pacientes con demencia usualmente tienen letargia, confusión y fiebre, simulando la demencia por VIH <sup>(24)</sup>. Los pacientes con ventriculoencefalitis tienen un curso más agudo con signos focales, frecuentemente involucrando nervios craneales o nistagmus con rápida

progresión a la muerte <sup>(24)</sup>. La poliradiculomielopatía por citomegalovirus causa un síndrome parecido al Guillian Barre caracterizado por retención urinaria y debilidad progresiva bilateral de miembros inferiores progresando en algunas semanas a pérdida de control vesical e intestinal y paraplejia flácida <sup>(24)</sup>.

*Líquido Cefalorraquídeo:* el análisis del líquido usualmente muestra pleocitosis linfocitaria (aunque puede ser mixta en algunos casos), niveles normales o bajos de glucosa y niveles normales o elevados de proteínas <sup>(24)</sup>. Para el diagnóstico definitivo, se realiza PCR del LCR el cual tiene una sensibilidad de 62 – 100% y una especificidad de 89 – 100% <sup>(20)</sup>.

*Neuroimagen:* pueden haber o no hallazgos en tomografía, en caso de existir, incluyen lesiones hipodensidades difusas en sustancia blanca, reforzamiento ependimal y lesiones con reforzamiento en anillo o reforzamiento nodular <sup>(27)</sup>. Puede evidenciarse a su vez, hemorragias y dilatación ventricular <sup>(17)</sup>.

*Tratamiento:* hasta recientemente, no existía tratamiento efectivo para infecciones del sistema nervioso central por el citomegalovirus y aún hoy en día el pronóstico es pobre. Se evaluó en un estudio piloto abierto la combinación de foscarnet/ganciclovir donde se incluyeron 31 pacientes con encefalitis aguda o mielitis, recibiendo tratamiento con foscarnet a dosis de 90 mg/kg más ganciclovir a dosis de 5 mg/kg dos veces al día, resultando en mejoría clínica o estabilización en el 74% de los pacientes. Sin embargo el 33% de los pacientes presentaron eventos adversos que ameritaron discontinuación del tratamiento y la sobrevida general media fue de solo 3 meses. <sup>(39)</sup> Aún no se ha establecido un tratamiento óptimo para enfermedad neurológica por Citomegalovirus <sup>(24)</sup>.

*Jamestown Canyon Virus (JC Virus):*

*Epidemiología:* El JCV es un polioma virus el cual infecta aproximadamente el 75% de la población general, adquiriéndose usualmente en la niñez como infección

respiratoria leve. Dicho virus, al reactivarse cuando existe inmunosupresión severa, causa la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) <sup>(17)</sup>. A principio de la epidemia de SIDA, hasta el 5% de los pacientes desarrollaban LMP, no existiendo cambios en la incidencia luego de la introducción del TARGA <sup>(38)</sup>. En el estudio multicéntrico de cohorte de SIDA, la incidencia de LMP en los años 1990 – 1992 era de 2.0 por 1000 personas/año y en el período 1996-1998 era de 1.5 por 1000 personas/año existiendo una disminución no significativa. Los casos de LMP ocurrían en personas con conteo de CD4 menor de 200 <sup>(17)</sup>. Las causas subyacentes de este fenómeno pueden estar relacionadas a la activación incrementada del JCV por proteínas del VIH. Los cambios patológicos resultan de la replicación del virus dentro de los oligodendrocitos, causando lisis y desmielinización <sup>(17)</sup>. Entre los 714 pacientes neurológicos enrolados en el estudio NeuroSIDA de Registro Italiano realizado en los años 2000 – 2002, 101 casos (14.1%) se notificaron como padecientes de LMP, representando la tercera causa de desórdenes neurológicos después de encefalitis por toxoplasmosis y encefalopatía por VIH <sup>(38)</sup>.

### *Diagnóstico*

*Clínica:* la presentación clínica es subaguda con hemiparesia progresiva, hemianopsia o ataxia. La disfunción cognitiva usualmente ocurre con signos neurológicos focales. Cuando involucra la región cortical, ocasionalmente resulta en disfasia y convulsiones <sup>(16)</sup>. En 25 pacientes estudiados con LMP e infección por VIH, los síntomas más comunes fueron: debilidad en brazo o pierna, disfunción cognitiva (variando los síntomas de falta de concentración a estupor), pérdida visual, incoordinación de miembros inferiores, cefalea y disfasia <sup>(17)</sup>.

*Líquido Cefalorraquídeo:* el estudio del LCR puede evidenciar niveles normales o elevación de proteínas, índice IGG elevado y ligera pleocitosis (predominantemente mononuclear) <sup>(16)</sup>. Hasta hace poco, el diagnóstico era solo posible a través de la demostración histológica de desmielinización, núcleos grandes de los oligodendrocitos con partículas de inclusión del JCV y astrocitos alargados. Es ahora

posible aislar el DNA del JCV en el LCR por PCR con una sensibilidad del 75% y una especificidad de casi el 100% <sup>(16)</sup>.

*Neuroimagen:* en la resonancia magnética cerebral, se evidencia hiperintensidad extensa en la sustancia blanca sin afectar sustancia gris, en T2 y FLAIR, siendo este hallazgo el patrón de la enfermedad <sup>(27)</sup>. Estas lesiones están generalmente localizadas en los lóbulos frontales y parieto-occipitales y cerebelo <sup>(17)</sup>.

*Tratamiento:* el único tratamiento actual efectivo para la LMP es la TARGA. La sobrevida en los pacientes con LMP en un año, pasó de ser escasamente el 10% en la era pre TARGA a aproximadamente el 50% en la era post TARGA. Utilizar drogas con buena penetración a través de la barrera hematoencefálica es una opción legítima, sin embargo no ha sido probada científicamente <sup>(38)</sup>.

*Parásitos:*

*Toxoplasmosis:*

*Epidemiología:* la toxoplasmosis del sistema nervioso central es la causa más común de lesiones tumorales cerebrales en pacientes con VIH. En los Estados Unidos, la toxoplasmosis del SNC puede desarrollarse en 3 – 10% de los pacientes con VIH mientras que en Latinoamérica, donde la seroprevalencia es más elevada, hay una tasa estimada del 14%. La incidencia de toxoplasmosis del SNC ha declinado con la introducción de la TARGA <sup>(16)</sup>. Más del 30% de los pacientes VIH positivos con serología positiva desarrollarán infección del SNC. Aproximadamente el 90% de los pacientes que desarrollan encefalitis por toxoplasma tienen menos de 200 células CD4+ por mm<sup>3</sup>. El riesgo es mayor cuando dicho conteo CD4 baja a menos de 100 cel/mm<sup>3</sup> <sup>(4)</sup>.

*Diagnóstico:* el diagnóstico presuntivo de toxoplasmosis cerebral se basa en: 1) déficit neurológico progresivo, 2) lesiones cerebrales nodulares evidenciadas en

neuroimagen que resaltan con contraste, 3) prueba terapéutica positiva medida a las 2 semanas de tratamiento específico. La ausencia de uno o más de estas características hacen poco probable el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral <sup>(20)</sup>.

*Clínica:* los pacientes con toxoplasmosis cerebral presentan estado mental alterado, confusión (70%), hemiparesia u otros signos de focalización (60%), cefalea (50%) y convulsiones (30%) <sup>(39)</sup>. De los 115 pacientes en el Hospital General de San Francisco (1981 – 1990), los síntomas más comunes fueron: cefalea (55%), confusión (52%) y fiebre (47%). Un total de 69% tenían déficit neurológico focal en el examen físico <sup>(16)</sup>.

*Líquido Cefalorraquídeo:* por lo general, la punción lumbar no se recomienda y el análisis del LCR puede no ser útil. Los hallazgos incluyen elevación leve de proteínas, ligera pleocitosis linfocítica y, ocasionalmente, hipogluorraquia <sup>(16)</sup>. Existen técnicas de PCR para toxoplasma en el LCR, sin embargo no han demostrado resultados concluyentes <sup>(20)</sup>. La PCR para toxoplasma en LCR tiene una especificidad elevada (96 – 100%) pero una sensibilidad baja (59%), y los resultados usualmente son negativos una vez iniciada terapia antitoxoplásmica <sup>(24)</sup>.

*Neuroimagen:* las lesiones clásicas en toxoplasmosis cerebral son esféricas, ubicadas en el área de los ganglios basales y corteza cerebral y evidencia efecto de masa por su crecimiento <sup>(39)</sup>. La tomografía cerebral con contraste usualmente muestra lesiones solitarias o más comúnmente múltiples nodulares o con reforzamiento en anillo con edema vasogénico alrededor de las mismas. La evidencia de las lesiones en imagenología depende a su vez del conteo CD4, ya que son menos evidentes con CD4 < 50 cel/ $\mu$ L y haciéndose más pronunciadas a medida que el conteo aumenta <sup>(27)</sup>. Las lesiones únicas obligan al diagnóstico diferencial con linfoma cerebral, criptococoma y tuberculoma, cuyo diagnóstico definitivo se realiza con biopsia estereotáxica <sup>(39)</sup>.

*Tratamiento:* el tratamiento principal para toxoplasmosis cerebral es pirimetamina una carga inicial de 200 mg para continuar con 50 mgs OD, más sulfadiazina 1 gr

cada 6 horas o clindamicina 600 mgs cada 6 horas, con ácido folínico 10 mg una vez al día. Otros posibles tratamientos son: trimetoprim/sulfametoxazol 2.5 – 5 mg/Kg; pirimetamina + claritromicina 1 gr BID; pirimetamina + azitromicina 600 – 1800 mg/día; pirimetamina + dapsona 100 mg/día; Atovaquone 750 mg cada 6 horas <sup>(20)</sup>.

*Cisticercosis*: la neurocisticercosis ha sido reportada como serie de casos en asociación con VIH, pero no existe evidencia de que ocurra en mayor proporción en este tipo de pacientes <sup>(17)</sup>. La neurocisticercosis es endémica en Iberoamérica, India, China y muchos de los países de Asia y África. Existen principalmente dos formas de afectación del SNC por *T. solium*: forma parenquimatosa y forma racemosa (quistes de cisticerco a nivel intraventricular o subaracnoideo). Cualquiera de ellas puede manifestarse con crisis epilépticas focales o generalizadas, meningitis linfocitaria en las formas subaracnoideas o intraventriculares o por rotura de quistes, hipertensión intracraneal y en alguna ocasión hemorragia subaracnoidea por vasculitis <sup>(36)</sup>. En la TC craneal pueden verse diferentes lesiones: quistes, calcificaciones por quistes antiguos o datos indirectos como hidrocefalia. La RM muestra generalmente lesiones hipodensas con contenido intraquístico que corresponde al escólex del parásito <sup>(36)</sup>. El tratamiento recomendado es albendazol (15 mg/kg/día) + prednisona (59 mg/día) durante 8 días o praziquantel en tres dosis de 25 mg/kg con intervalo interdosis de 2 horas junto con dexametasona 10 mg, 5 horas después y dexametasona 10 mg/día durante 48 – 72 horas más <sup>(36)</sup>.

*Chagas*: la enfermedad de Chagas es endémica en América Central y del Sur con un estimado de 16 – 18 millones de personas que están infectadas y 100 millones de personas en riesgo de presentar la enfermedad en estas regiones <sup>(17)</sup>. La enfermedad de Chagas puede dividirse en dos estadios: agudo y crónico. El estadio agudo usualmente se observa en niños y comienza rápidamente después de la infección y dura hasta 1 – 2 meses. Usualmente es asintomática, aunque puede haber presencia de fiebre, anorexia, chagoma de inoculación o edema periorcular (signo de Romaña-Mazza). Puede ocurrir también linfadenopatía generalizada, esplenomegalia, insuficiencia cardíaca o meningoencefalitis <sup>(24)</sup>. Las personas con Chagas crónico

que están infectadas con VIH usualmente tienen niveles elevados de parasitemia por *T. cruzi* y usualmente ocurre la reactivación clínica. Un estudio retrospectivo demostró reactivación en 11 (21%) de 53 pacientes durante un seguimiento de 58 meses. La mayoría de los casos ocurrió con conteo CD4 menor de 200 cel/ $\mu$ L<sup>(24)</sup>. Las características clínicas de reactivación de la enfermedad en pacientes con VIH es diferente a la observada en pacientes con inmunosupresión por otras causas. Aproximadamente el 75% de los pacientes VIH con reactivación experimentan una meningoencefalitis aguda indistinguible clínicamente de toxoplasmosis<sup>(24)</sup>. El diagnóstico puede hacerse basándose en la presentación clínica, exposición en zonas endémicas y estudios serológicos positivos<sup>(17)</sup>. El patrón imagenológico del chagoma cerebral es similar al de la toxoplasmosis, aunque los chagomas tienden a ser más grandes. El diagnóstico definitivo se establece con biopsia cerebral o identificación del parásito en el tejido o en sangre<sup>(24)</sup>. La punción lumbar no es recomendable, sin embargo cuando se realiza se evidencia presión inicial elevada, proteínas elevadas, hipogluorraquia y pleocitosis linfocítica<sup>(17)</sup>. El tratamiento inicial más comúnmente recomendado es benznidazol 5 – 8 mg/kg/día por 30 a 60 días. Nifurtimox de 8 – 10 mg/kg/día administrado por 90 a 120 días es una alternativa. Sin embargo, la duración de la terapia con cualquiera de estos dos agentes no ha sido estudiada en pacientes coinfectados con VIH<sup>(24)</sup>.

### **Objetivo General**

Caracterizar las manifestaciones clínicas con los diagnósticos neurológicos en pacientes con VIH/SIDA atendidos en el Hospital Universitario de Caracas en el Servicio de Medicina Interna durante el período comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2009.

### **Objetivos Específicos**

1. Identificar la presencia de signos y síntomas neurológicos en los pacientes con VIH/SIDA.
2. Determinar los diagnósticos neurológicos pacientes con VIH/SIDA.

3. Describir la prevalencia de los diagnósticos neurológicos que coexisten en los pacientes con VIH/SIDA.
4. Relacionar las manifestaciones clínicas neurológicas de los sujetos con los niveles de biomarcadores (linfocitos CD4 y carga viral).
5. Relacionar el resultado de las pruebas del LCR y pruebas imagenológicas con las manifestaciones neurológicas y los diagnósticos reportado de los pacientes con VIH/SIDA

### **Aspectos éticos**

Para la elaboración del presente trabajo de investigación, se realizó una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, tomándose en cuenta la probabilidad razonable de un beneficio en la población estudiada. Se utilizó un protocolo aprobado, que fue sujeto a revisión ética independiente por parte del Comité de Ética del Hospital Universitario de Caracas, tomándose toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

## **MÉTODOS**

### **Tipo de Estudio**

El estudio fue de tipo descriptivo y retrospectivo.

### **Población y muestra**

La muestra estuvo conformada por pacientes VIH/SIDA mayores de 12 años hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas durante el período enero 2007- diciembre 2009.

La muestra fue seleccionada de manera intencional y no probabilística, estando constituida por 76 sujetos ingresados al servicio de Medicina Interna con VIH/SIDA que presentaron manifestaciones neurológicas durante el periodo 2007 a 2009.

### **Criterios de Exclusión**

1. Pacientes menores de 12 años de edad.
2. Pacientes que tengan patología neurológica previa al diagnóstico de VIH/SIDA.

### **Criterios de Inclusión**

1. Pacientes mayores de 12 años de edad, hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario de Caracas.
2. Pacientes con serología positiva para VIH quienes presenten manifestaciones neurológicas.

### **Procedimientos**

### **Fuente de Información**

La información recolectada fue obtenida de fuentes secundarias (historias clínicas y reportes de laboratorio). Inicialmente se solicitó autorización escrita al Hospital Universitario de Caracas, para la revisión de las historias clínicas. Dicha autorización fue entregada al archivo del Hospital Universitario de Caracas, donde se solicitaron

las historias de pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna durante el período enero 2007- diciembre 2009 con diagnóstico de VIH/SIDA. Una vez obtenidas estas Historias Clínicas, se revisaron y escogieron aquellos pacientes que presentaron manifestaciones neurológicas, vaciando la data pertinente en la hoja de recolección de datos. Posterior a ello, se creó una tabla utilizando el Programa Excel donde se vació toda la información recolectada y se procedió con el análisis estadístico.

Existe un protocolo de manejo de pacientes VIH/SIDA con manifestaciones neurológicas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas, el cual incluye la realización de: Estudios imagenológicos: TAC y/o RMN cerebral; punción lumbar; medición de presión inicial; estudio citoquímico y citomorfológico del LCR (celularidad, proteínas, glucosa); VDRL; Tinta China; Criptolates; ADA; Cultivo de LCR para bacterias y hongos; Pruebas virales para herpes y citomegalovirus; PCR para toxoplasmosis.

### **Tratamiento estadístico adecuado**

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó sus frecuencias y porcentajes. Los contrastes entre variables nominales se basaron en la prueba chi-cuadrado de Pearson, los contrastes basados entre variables nominales. Se considerará un valor de contraste significativo si  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

En el estudio realizado se revisaron 287 historias de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas, entre la fecha enero 2007 – diciembre 2009, con diagnóstico de VIH/SIDA. De ellas, solo 76 pacientes tuvieron manifestaciones neurológicas, representando el 26.5% de la población. Se encontró que la edad promedio de estos 76 pacientes con VIH/SIDA fue de 38.47 años con una desviación estándar de 9.86 años, donde el rango de edad predominante fue de 35 a 44 años. Se observó a su vez, que 61 individuos fueron del sexo masculino correspondientes al 80.3% con una media de edad de 38 años y 15 del sexo femenino correspondientes al 19.7% con una media de edad de 40.9 años. (Tabla No. 1).

La principal manifestación neurológica fue cefalea, presentándose en el 72.4 % de los pacientes; seguida de: convulsiones (30.3%); estado confusional agudo (27.6%); déficit motor (26.3%); anormalidades del comportamiento (17.1%); y en menor porcentaje se presentaron: alteraciones visuales (11.8%); neuropatías craneales (6.6%); anormalidades sensoriales (2.6%); síndrome cerebelar (1.3%) (Tabla No. 2).

Dentro de los diagnósticos neurológicos principales evidenciados en los 76 pacientes, se pudo observar que la toxoplasmosis fue el de mayor prevalencia, con un total de 33 pacientes representando el 43.4%, seguido de Criptococosis con un total de 13 pacientes (17.1%), Tuberculosis con 10 pacientes (13.2%) y en menor proporción, Histoplasmosis en 6 pacientes (7.9%), Encefalitis por Citomegalovirus en 2 pacientes (2.6%), Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva en 2 pacientes (2.6%), Absceso Cerebral por Estafilococo Coagulasa Negativo en un paciente (1.3%), Encefalitis Herpética en un paciente (1.3%), Neurosífilis en un paciente (1.3%) y sin diagnóstico neurológico fueron 7 (9.2%) (Tabla No. 3).

En la Tabla No. 4 se observa que si bien no es un porcentaje alto se tiene que el 9.2% y el 3.9% corresponden a pacientes que presentaron 2 y 3 diagnósticos

respectivamente, y un 86.8% para un solo diagnóstico. Dentro de los pacientes con dos diagnósticos, hubo 3 pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis / tuberculosis, un paciente con diagnóstico de toxoplasmosis / absceso cerebral, un paciente con diagnóstico de tuberculosis / criptococosis, un paciente con tuberculosis / neurosífilis y un paciente con criptococosis / encefalitis por citomegalovirus. Dentro de los pacientes con 3 diagnósticos, uno tenía toxoplasmosis / tuberculosis / encefalitis herpética, uno tenía toxoplasmosis / tuberculosis / leucoencefalopatía multifocal progresiva y el otro tenía tuberculosis / neurosífilis / encefalitis herpética.

En cuanto a pruebas serológicas, de los 76 sujetos estudiados se encontró que el 42.1% de los pacientes con VIH presentaron un valor de linfocitos CD4 menores de 50 células/mm<sup>3</sup>, seguido de un 39.5% en un rango de 50 – 199 células/mm<sup>3</sup>, 17.1% en un rango de 200 – 499 células/mm<sup>3</sup> y solo un 1.3% reportó valores superiores de 500 células/mm<sup>3</sup> (Tabla No. 5).

Con respecto a la carga viral, se evidenció que el 11.8% de los pacientes presentaron carga viral indetectable (< 50 copias/ml), un 44.7% presentaron de 50 – 100.000 copias/ml, 40.8% evidenció valores por encima de 100.000 copias/ml, y solo en un 2.6% de los casos no se encontró reporte de valores de carga viral en la historia clínica (Tabla No. 5).

En cuanto a la correlación de diagnósticos neurológicos con signos y síntomas se observó que, de los 29 pacientes con diagnóstico único de toxoplasmosis, la manifestación principal fue cefalea con un 79%, seguido de déficit motor (45%), convulsiones (34%), estado confusional agudo (24%) y en menor porcentaje: anormalidades del comportamiento (14%), alteraciones visuales (10%), neuropatías craneales (7%) (Tabla No. 6).

De los 11 pacientes con diagnóstico único de criptococosis, la manifestación neurológica predominante fue cefalea en un 91%, seguido de convulsiones en un

36%, anormalidades del comportamiento (18%), y en un 9% se presentó déficit motor, estado confusional agudo y alteraciones visuales (Tabla No. 6).

Entre los 8 pacientes con diagnóstico único de tuberculosis, la manifestación neurológica principal fue cefalea en un 75%, seguido de estado confusional agudo (38%) y en menor porcentaje déficit motor, anormalidades del comportamiento, convulsiones, alteraciones sensoriales y visuales y neuropatía craneal en un 13% cada una (Tabla No. 6).

De los 6 pacientes con diagnóstico de histoplasmosis, 83% presentó cefalea, 33% presentó anormalidades del comportamiento, estado confusional agudo y convulsiones y un 17% presentó déficit motor y alteraciones visuales. A su vez, de los 2 pacientes con encefalitis por citomegalovirus, uno presentó cefalea como única manifestación neurológica, mientras que el segundo paciente presentó anormalidades del comportamiento y estado confusional agudo. Entre los dos pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva; un paciente presentó estado confusional agudo como única manifestación y el segundo paciente presentó déficit motor, anormalidades sensoriales y síndrome cerebelar. El paciente que presentó encefalitis herpética tuvo como manifestación neurológica cefalea y convulsiones. Hubo 7 pacientes sin diagnóstico, de los cuales el 43% presentaron cefalea y estado confusional agudo y el 29% presentaron convulsiones y alteraciones visuales. (Tabla No. 6).

Analizando la presión inicial en los 76 pacientes, se obtuvo como resultado que para una presión inicial elevada ( $> 18$  cms/H<sub>2</sub>O), el 31.4% de los pacientes tenían diagnóstico de toxoplasmosis, seguido de criptococosis (31.4%), tuberculosis (11.4%), histoplasmosis (8.6%), sin diagnóstico (5.7%) y encefalitis por citomegalovirus (2.9%). Para los pacientes con criptococosis meníngea, se obtuvo una *p* estadísticamente significativa (Tabla No. 7).

En el estudio se obtuvo como resultado comparativo entre los diagnósticos neurológicos en relación a los niveles de CD4 en los pacientes con VIH/SIDA lo siguiente: para valores de CD4 por debajo de 50 células/mm<sup>3</sup> hubo un total de 29 pacientes, de los cuales el 34% tenían toxoplasmosis, seguido de criptococosis (24.1%), tuberculosis (10.3%), histoplasmosis (6.9%), encefalitis por citomegalovirus (6.9%) y para los pacientes sin diagnóstico un 17.2%. Para valores de CD4 entre 50 y 199 células/mm<sup>3</sup> hubo un total de 24 pacientes de los cuales el 54.2% tenían diagnóstico de toxoplasmosis, seguido de criptococosis (12.5%), tuberculosis (12.5%), histoplasmosis (8.3%), leucoencefalopatía multifocal progresiva (4.2%), encefalitis herpética (4.2%) y sin diagnóstico (4.2%). De los 12 pacientes con CD4 entre 200 y 499, el 50% tenían toxoplasmosis, 16.7% tuberculosis y 8.3% para criptococosis, histoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva y sin diagnóstico. Solo hubo un paciente con CD4 por encima de 500 que tenía diagnóstico de histoplasmosis. El análisis estadístico no dio significativo (Tabla No. 8). Para los pacientes con más de un diagnóstico, todos tenían conteo de CD4 por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>.

De los 76 sujetos estudiados se encontró que el rango de carga viral entre 50 – 100.000 copias/ml, fue el más encontrado con un total de 28 pacientes, cuyas infecciones oportunistas detectadas fueron la toxoplasmosis (50%), tuberculosis (21.4%), sin diagnóstico (14.3%), criptococosis (7.1%) e histoplasmosis (7.1%). (Tabla No. 9). En el rango de carga viral de > 100.000 copias/ml, tenemos que de los 27 pacientes, los principales diagnósticos fueron: toxoplasmosis (40.7%), criptococosis (25.9%), sin diagnóstico (11.1%), histoplasmosis (7.4%), encefalitis por citomegalovirus (7.4%) y encefalitis herpética (3.7%). Solo hubo 9 pacientes con carga viral indetectable, representado por toxoplasmosis (22.2%), criptococosis (22.2%), histoplasmosis (22.2%), leucoencefalopatía multifocal progresiva (22.2%) y tuberculosis (11.1%). No hubo significancia estadística para éstos parámetros. (Tabla No. 9).

Observando la relación entre las manifestaciones neurológicas con los niveles de linfocitos CD4, se obtuvo los siguientes resultados: de los pacientes con CD4 por debajo de 50 células/mm<sup>3</sup>, el 44.9% presentó cefalea, seguido de convulsiones (18.4%), estado confusional agudo (16.3%), anormalidades del comportamiento (10.2%), déficit motor (6.1%), alteraciones visuales y neuropatías craneales con un 2% cada una. De los pacientes con conteo CD4 entre 50 y 199 células/mm<sup>3</sup>, el 35.7% presentó cefalea, 14.3% déficit motor, 12.9% estado confusional agudo, 12.9% convulsiones, 8.6% alteraciones visuales, 7.1% anormalidades del comportamiento, 4.3% neuropatía craneal, 2.9% anormalidades sensoriales y 1.4% síndrome cerebelar. De los pacientes con conteo CD4 entre 200 y 499 células/mm<sup>3</sup>, el 28.6% presentó cefalea seguido de déficit motor (25%), estado confusional agudo (14.3%), convulsiones (14.3%), anormalidades del comportamiento (7.1%), alteraciones visuales (7.1%), y neuropatías craneales 3.6%. El único paciente con CD4 por encima de 500 células/mm<sup>3</sup> presentó convulsiones. En cuanto al análisis estadístico se tiene que para cefalea y déficit motor, el conteo de CD4 es significativo. (Tabla No 10).

Se pudo observar que de los 66 pacientes con un solo diagnóstico neurológico, la relación diagnóstico celularidad positiva en LCR fue la siguiente: los pacientes con predominio mononuclear tenían diagnóstico de toxoplasmosis (31%), criptococosis (64%), tuberculosis (88%), histoplasmosis (67%) y sin diagnóstico (14%). Con predominio polimorfonuclear tenían diagnóstico de toxoplasmosis (7%), criptococosis (9%) y tuberculosis (13%). Con celularidad negativa tenían diagnóstico de toxoplasmosis (62%), criptococosis (27%), histoplasmosis (33%), encefalopatía por citomegalovirus (2 pacientes, 100%), leucoencefalopatía multifocal progresiva (2 pacientes, 100%), encefalitis herpética (1 pacientes, 100%), sin diagnóstico (86%) (Tabla No. 11).

En la tabla No 12 se observa que el predominio de pacientes con proteínas mayores a 50 mg/dl, se dio principalmente en infecciones oportunistas como: la toxoplasmosis

(62%), criptococosis (73%), tuberculosis cerebral (100%), histoplasmosis cerebral (67%) y encefalitis herpética (1 paciente, 100%).

Según lo observado en la tabla No. 13, la mayoría de los pacientes que presentaron hipogluorraquia tenían diagnóstico de: criptococosis (82%), tuberculosis (88%) e histoplasmosis (67%) y en menor proporción los pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis (48%), sin diagnóstico (43%).

Según la relación de las pruebas diagnósticas realizadas al LCR y los diagnósticos neurológicos, se obtuvo que para Toxoplasmosis, de los 29 pacientes, 23 resultaron con PCR para toxoplasmosis positiva, 3 negativo y a tres de ellos no se le realizó dicha prueba. Para los 11 pacientes con Criptococosis, 7 fueron positivos para tinta china y 4 negativos, para Criptolax los 11 dieron positivo, el cultivo para hongos fue positivo en el 100% de los casos. En los 8 pacientes con diagnóstico de Tuberculosis, el 100% presentó el ADA positivo, el cultivo para bacterias se le realizó a 7 de los 8 y solo uno reportó positivo para BAAR. En los 6 pacientes con Histoplasmosis, el 100% presentó cultivo de hongos positivo sin ninguna otra prueba diagnóstica positiva. De los dos pacientes con diagnóstico de encefalitis por citomegalovirus, ambos presentaron PCR para citomegalovirus en LCR positivo. De los dos pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva, ninguna prueba diagnóstica realizada resultó positiva. Para el único paciente con diagnóstico de encefalitis herpética se obtuvo PCR para herpes en el LCR positivo. (Tabla No. 14 y 15).

En la tabla No. 16, podemos observar la relación entre diagnóstico neurológico e imágenes radiológicas en las que se tuvieron en cuenta la Tomografía Computarizada y la Resonancia Magnética Cerebral. Dentro de los resultados tenemos: para toxoplasmosis, de los 29 pacientes, 27 mostraron TAC anormal y 2 normales, y para la RMN 28 fueron anormales y 1 normal. Dentro de las anomalías observadas, la más frecuente fueron Lesiones Ocupantes de Espacio (LOE) en anillo, típicas de toxoplasmosis y un paciente presentó imagen típica de

toxoplasmosis. En los 11 pacientes con diagnóstico de criptococosis, 6 mostraron TAC normal y 5 anormal, mientras que la RMN mostró anomalía en el 100% de los casos, siendo la principal alteración, edema cerebral. De los 8 pacientes con tuberculosis, 5 presentaron TAC normal y 3 anormal, mientras que en la RMN, se evidenció 2 normales y 6 anormales. La principal evidencia de anomalía en ambos estudios fue edema cerebral. De los 6 pacientes con diagnóstico de histoplasmosis, uno de ellos no tenía reporte de TAC ni RMN en la historia clínica. De los 5 a los que se le realizaron los estudios, 3 mostraron TAC normal y 2 anormal; 2 mostraron RMN normal y 3 anormal. En un paciente la anomalía encontrada fue edema cerebral, en otro paciente con TAC normal y RMN anormal se evidenció cambios involutivos NO acorde a la edad, y en otro paciente se evidenció imagen de LOE cerebral compatible con histoplasmosis. Tanto en los dos pacientes con encefalitis por citomegalovirus como en el paciente con encefalitis herpética, no se evidenció cambios imagenológicos ni en la TAC ni en la RMN. En los dos pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva, tanto la TAC como la RMN fueron anormales con alteraciones en la sustancia blanca.

En la tabla número 17 podemos observar la correlación entre los niveles de linfocitos CD4 y la carga viral de los 76 pacientes con VIH/SIDA. De los 9 pacientes con carga viral menor de 50 copias/ml, 5 tenían niveles de CD4 entre 50 – 199 células/mm<sup>3</sup>, 3 entre 200 y 499 y uno con más de 500 células/mm<sup>3</sup>. Este paciente con carga viral menor de 50 y CD4 mayor de 500 células/mm<sup>3</sup> tenía diagnóstico de histoplasmosis cerebral. De los 34 pacientes con carga viral entre 50 y 100.000 copias/ml, 15 tenía < 50, 13 de 50 – 199 y 6 de 200 a 499 células/mm<sup>3</sup>. De los 31 pacientes con carga viral > 100.000 copias/ml; 16 tenían < 50, 12 de 50 a 199 y 3 de 200 – 499 células/mm<sup>3</sup>. De los 2 pacientes que no reportaron carga viral, uno tenía < 50 células/mm<sup>3</sup> y el otro de 200 – 499 células/mm<sup>3</sup>.

## DISCUSIÓN

En la última década, se ha demostrado que la incidencia de síntomas neurológicos en pacientes con SIDA oscila entre 31 y 39% <sup>(3)</sup> evidenciándose que hasta un 40% de pacientes con SIDA desarrollarán síntomas neurológicos a lo largo de su enfermedad <sup>(4)</sup>. Los estudios de autopsia de pacientes con SIDA, revelan que hasta un 80% de ellos tienen evidencia de enfermedad del Sistema Nervioso Central <sup>(3)</sup>, incluyendo patologías como infección directa cerebral por el VIH-1, infecciones oportunistas y malignidades. El virus del VIH trae consigo manifestaciones propias de la enfermedad sin embargo se establece que un 30% de las enfermedades del sistema nervioso son causadas directamente por el virus y un 70% causada por infecciones oportunistas <sup>(40)</sup>.

En el estudio efectuado, se revisaron 287 historias de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas, entre la fecha enero 2007 – diciembre 2009, con diagnóstico de VIH/SIDA, y solo 76 pacientes tuvieron manifestaciones neurológicas, representando el 26.5% de la población, siendo el porcentaje un poco más bajo de lo encontrado en la literatura universal. La distribución por género fue de 80.7% hombres y 19.7% mujeres con un promedio de edad de 38.47 años, similar a lo encontrado en el estudio realizado por Góngora F et al, cuya distribución por sexo fue en un 89% hombres y 10.7% mujeres <sup>(3)</sup>. Según el análisis realizado por Sánchez I en su revisión sobre diferencias de género en pacientes con VIH/SIDA se establece que la epidemia es masculina <sup>(41)</sup>. Para algunos expertos la relación que se encuentra en la distribución de la enfermedad más en el género masculino que en el femenino obedece a las variaciones geográficas y las poblaciones objeto de estudio <sup>(41)</sup>.

Analizando las manifestaciones neurológicas, se evidenció que la principal fue cefalea en un 72%, similar al hallazgo de Góngora et al en México donde representó el 41% de los casos. Seguido de cefalea, se evidenció convulsiones en un 30%, estado confusional agudo (28%), déficit motor (26%) y en menor porcentaje se

presentaron: alteraciones visuales (12%); neuropatías craneales (7%); anomalías sensoriales (3%); síndrome cerebelar (1%). El estudio de Góngora et al difiere al presente estudio en que no se evidenció convulsiones como manifestación neurológica, presentando como más frecuente déficit motor en un 15.4% y menos común neuropatía craneal en un 2.7% de los casos, síndrome cerebelar en el 1.3% y afasia y síndrome espinal en un 0.7% cada una. Estas dos últimas no se encontraron en el presente estudio. En un artículo de revisión realizado por Kumar R, evidenció que en la mayoría de los pacientes con VIH/SIDA las convulsiones son vistas en estadios avanzados de la enfermedad <sup>(42)</sup>. En el presente trabajo se pudo observar que de los pacientes que convulsionaron, 78% tenían conteo de CD4 menor a 200 cel/mm<sup>3</sup> lo cual concuerda con lo descrito en el artículo de revisión.

En cuanto a los diagnósticos encontrados en el presente estudio, es similar a lo observado en la literatura internacional en donde se demuestra que la toxoplasmosis sigue siendo la principal causa infecciosa de manifestaciones neurológicas en pacientes VIH/SIDA. En este trabajo se pudo determinar, a diferencia de los estudios revisados, que la histoplasmosis abarcó un 7.9% de la totalidad de los sujetos diagnosticados mientras que en los estudios de Dadatli F et al de Brasil, Góngora et al de México, Lizarazo et al de Colombia, Ávila G. et al de Colombia; no hay presencia de Histoplasmosis dentro de sus diagnósticos. Se sabe que el *Histoplasma capsulatum* tiene su prevalencia más alta en ambientes tropicales y templados como lo es Venezuela. Existe una prevalencia estimada de histoplasmosis del 2 al 5% en los pacientes con SIDA que residen en zonas endémicas comparado con 1% en pacientes que residen en otras regiones. El compromiso del sistema nervioso central puede verse hasta en el 20% de los casos <sup>(16)</sup>. Por ello, es importante tomar en cuenta esta patología al momento de estudiar a un paciente con VIH/SIDA y manifestaciones neurológicas.

En el presente estudio se encontraron 7 sujetos a los cuales no se les detectó ningún diagnóstico neurológico a pesar de presentar manifestaciones clínicas tales como

cefalea en un 43%, estado confusional agudo (43%), convulsiones (29%) y alteraciones visuales (29%). Según el artículo de revisión de Infección por VIH y Convulsiones por Kumar R, aproximadamente la mitad de los pacientes que convulsionan, no tienen una enfermedad definitiva identificable y la infección cerebral por el VIH parece ser la causa más probable de dichas convulsiones. Navia et al, reportó nueve pacientes con complejo demencia-SIDA quienes tuvieron primoconvulsión y en cuyas autopsias no revelaron ninguna infección oportunista o enfermedad neoplásica <sup>(42)</sup>. La encefalopatía por VIH afecta entre el 15 a 20% de pacientes con SIDA. No hay consenso respecto a su definición y ningún criterio diagnóstico clínico o biológico específico. Esta encefalitis sobreviene generalmente cuando la inmunodepresión es profunda con disminución de los niveles de linfocitos CD4 <sup>(43)</sup>. Es importante destacar, que en el presente estudio, el 71% de los pacientes sin diagnóstico tenían niveles de CD4 por debajo de 50 células/mm<sup>3</sup>, por ende una inmunosupresión severa. El diagnóstico de la demencia asociada al SIDA debe establecerse después de excluir infecciones oportunistas, enfermedades malignas y alteraciones metabólicas o psiquiátricas. También hay que excluir meningoencefalitis bacterianas o fúngicas, así como infecciones víricas oportunistas como citomegalovirus (CMV), herpesvirus, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y toxoplasmosis. Todas estas afecciones pueden confundir el diagnóstico o aparecer simultáneamente con la demencia asociada al SIDA, por ende, el diagnóstico es de exclusión <sup>(44)</sup>. Los diferentes exámenes complementarios, aun cuando no son específicos, pueden orientar el diagnóstico de encefalopatía por VIH, las pruebas neuropsicológicas no son suficientemente precisas para ser utilizadas como método diagnóstico. Los estudios por neuroimagen son muy útiles para el diagnóstico, en principio por que permiten descartar otras patologías curables <sup>(44)</sup>.

Ciertas imágenes son evocadoras de demencia ligada al SIDA: La tomografía cerebral muestra habitualmente una atrofia cortical con dilatación ventricular, puede observarse también hipodensidad de la sustancia blanca. La resonancia magnética es muy sensible y muestra generalmente hiperseñales en T2 en la sustancia blanca periventricular. Este tipo de lesión puede observarse en los núcleos grises centrales

y en el tronco cerebral <sup>(44)</sup>. Sin embargo, en el presente estudio, la totalidad de los pacientes con manifestaciones neurológicas que no presentaron diagnóstico clínico, no se les evidenció cambios imagenológicos en los estudios de tomografía cerebral y resonancia magnética cerebral.

En el presente trabajo, se evidenció que un 9% de los pacientes tenían dos diagnósticos neurológicos y un 4% tenían hasta tres diagnósticos clínicos. Dentro de los pacientes con dos diagnósticos, hubo 3 pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis / tuberculosis, un paciente con diagnóstico de toxoplasmosis / absceso cerebral, un paciente con diagnóstico de tuberculosis / criptococosis, un paciente con tuberculosis / neurosífilis y un paciente con criptococosis / encefalitis por citomegalovirus. Dentro de los pacientes con 3 diagnósticos, uno tenía toxoplasmosis / tuberculosis / encefalitis herpética, uno tenía toxoplasmosis / tuberculosis / leucoencefalopatía multifocal progresiva y el otro tenía tuberculosis / neurosífilis / encefalitis herpética. Llama la atención en estos pacientes que la mayoría tenía coinfección con tuberculosis. Analizando posibles reacciones cruzadas, existen diversos estudios donde se evidencia que pueden haber niveles elevados de ADA en el líquido cefalorraquídeo (prueba diagnóstica utilizada en este estudio para tuberculosis), no solo en meningitis tuberculosa sino en meningitis criptococcica, meningitis por *Candida* y toxoplasmosis cerebral, dando falsos positivos <sup>(26)</sup>, por ende, el diagnóstico de tuberculosis en los pacientes con toxoplasmosis y criptococosis puede no ser el correcto. Existe un estudio realizado por Rana S. V et al, donde compara los niveles de ADA en el líquido cefalorraquídeo con PCR para meningitis tuberculosa, evidenciando una sensibilidad y especificidad para el ADA de 92.5% y 97% respectivamente vs sensibilidad y especificidad para la PCR de 32% y 92% respectivamente. Sin embargo en este mismo estudio de Rana S. V et al, se citan otros autores como Gambhir et al donde utilizando un valor de corte de 8 U/L, obtienen una sensibilidad del 44% y una especificidad del 75% para el ADA <sup>(45)</sup>.

Analizando la relación entre los pacientes VIH/SIDA con diagnóstico neurológico y sus manifestaciones clínicas de ingreso al servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas, se obtuvo lo siguiente:

*Toxoplasmosis*: la principal manifestación fue cefalea en el 79% de los casos seguida de déficit motor (45%), convulsiones (34%) y estado confusional agudo (24%). En el estudio de Dadalti et al de Brasil; las principales manifestaciones en estos pacientes fueron signos de focalización en un 24% seguido de cefalea en un 16% <sup>(5)</sup>. En un estudio realizado en la Universidad General de San Francisco entre los años 1981 y 1990, los síntomas mas comunes de los pacientes infectados con toxoplasmosis cerebral fueron: cefalea (55%), confusión (52%) y fiebre (47%). Un total de 69% de estos pacientes tenían déficit neurológico focal en el examen físico <sup>(17)</sup>. En relación al presente trabajo de investigación se pudo determinar que la cefalea es el principal síntoma en los pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis cerebral seguido del estado confusional agudo. Llama la atención que en los diferentes estudios ningún paciente presentó convulsión, a diferencia del actual en el que se presentó en un 34% de estos pacientes. Dentro de los pacientes que ingresaron al Hospital Universitario de Caracas, 20 pacientes convulsionaron de los cuales el 50% se les diagnosticó toxoplasmosis cerebral, lo cual difiere de la literatura ya que varios estudios describen diferentes incidencias de toxoplasmosis en pacientes con primoconvulsión variando entre el 12% y el 18% <sup>(42)</sup>. Esta sintomatología encontrada en los pacientes del presente estudio, se puede atribuir a que casi el 100% de ellos tenían LOE cerebral en las imágenes diagnósticas.

*Criptococosis*: la principal manifestación fue cefalea en un 91% seguido de convulsiones (36%), anormalidades del comportamiento (18%) y en menor porcentaje presentaron déficit motor, estado confusional agudo y alteraciones visuales. Dadalti et al evidenció que los principales síntomas de los pacientes con diagnóstico de criptococosis meníngea fueron cefalea y anormalidades del comportamiento <sup>(5)</sup>. En la literatura se describe que en los pacientes con VIH/SIDA, la criptococosis meníngea se manifiesta principalmente como una meningitis subaguda

o meningoencefalitis <sup>(17)</sup> presentando cefalea en el 75% de los casos, fiebre, náuseas y vómitos en el 10% de los casos <sup>(31, 32)</sup>. Con el avance de la enfermedad puede posteriormente ocurrir confusión mental, psicosis, visión borrosa, fotofobia y nistagmus <sup>(31)</sup>. Dichas manifestaciones concuerdan con las presentadas por los pacientes en este trabajo, lo cual pudiera explicarse por la presión de LCR elevada que se presentó en el 100% de los pacientes.

*Tuberculosis:* 75% de los pacientes presentaron al momento del ingreso cefalea, 38% presentaron estado confusional agudo y en menor porcentaje presentaron déficit motor, anormalidades del comportamiento, convulsiones, anormalidades sensoriales, alteraciones visuales y neuropatías craneales. En el estudio de Whiteman M. et al se demostró que de 25 pacientes con diagnóstico de tuberculosis del SNC, el 50% presentó cefalea, el 42% alteraciones del estatus mental, 17% meningismo y el 4% convulsiones <sup>(25)</sup>. No hubo evidencia de variación de estos resultados en comparación con las manifestaciones neurológicas descritas en el presente estudio.

*Histoplasmosis:* se reportó en los resultados como principal manifestación neurológica cefalea en un 83% seguido de anormalidades del comportamiento, estado confusional agudo y convulsiones en un 33% cada una y en menor porcentaje, déficit motor y anormalidades visuales en un 17% cada una. En la literatura se ha demostrado que los pacientes con histoplasmosis del SNC presentan meningitis subaguda o crónica, lesiones focales cerebrales o espinales, encefalitis y cefalea <sup>(24, 35)</sup>. Si existe compromiso cerebral pueden ocurrir convulsiones, déficit focales neurológicos y alteraciones del estado mental <sup>(24)</sup>, lo que indica que los pacientes con diagnóstico de histoplasmosis del SNC en este trabajo de investigación, presentaban compromiso cerebral dado a las manifestaciones neurológicas encontradas.

*Encefalitis por Citomegalovirus:* de los 2 pacientes con diagnóstico de encefalitis por CMV, uno presentó cefalea como única manifestación neurológica, mientras que el

segundo paciente presentó anormalidades del comportamiento y estado confusional agudo. En el estudio de Dadalti et al, se reportaron 3 pacientes con diagnóstico de encefalitis por CMV, de los cuales un paciente presentó como manifestación neurológica alteraciones cognitivas y del comportamiento y dos pacientes presentaron polineuropatía inflamatoria desmielinizante <sup>(5)</sup>. Dentro de lo descrito sobre encefalitis por citomegalovirus, las manifestaciones neurológicas dependen principalmente de la localización de la infección, siendo los síntomas más frecuentes fiebre y cefalea <sup>(17)</sup>. La enfermedad neurológica puede producir demencia, ventriculoencefalitis o poliradiculomielopatía ascendente. Pacientes con demencia usualmente tienen letargia, confusión y fiebre, simulando la demencia por VIH <sup>(24)</sup>. Los pacientes con ventriculoencefalitis tienen un curso más agudo con signos focales, frecuentemente involucrando nervios craneales con rápida progresión a la muerte. La poliomieloradiculopatía por CMV causa un síndrome parecido al Guillain Barre caracterizado por retención urinaria y debilidad progresiva bilateral <sup>(24)</sup>. Se pudo destacar a diferencia del estudio de Dadalti et al que de los pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas, ninguno presentó como manifestación neurológica poliradiculomielopatía semejándose más a una demencia por CMV.

*Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva:* entre los dos pacientes que presentaron dicha enfermedad, uno de ellos tenía estado confusional agudo como única manifestación y el segundo paciente presentó déficit motor, anormalidades sensoriales y síndrome cerebelar. Según el estudio de Berger et al, de 25 pacientes cuidadosamente estudiados con LMP e infección por el VIH los síntomas más comunes fueron: debilidad de brazo o pierna, disfunción cognitiva, pérdida visual, cefalea y disfasia <sup>(17)</sup>. Lo que demuestra que los resultados obtenidos se asemejan a los del presente trabajo en un 75% de las manifestaciones clínicas correspondientes a LMP.

*Encefalitis por Herpes Virus:* en el presente estudio sólo se reportó un paciente con este diagnóstico cuyas manifestaciones neurológicas fueron cefalea y convulsiones.

En una serie pequeña de casos descrita por Schmutzhard en el 2001, los pacientes con diagnóstico de infección del SNC por herpes simple virus presentaron confusión, cefalea, ansiedad, depresión disminución de la concentración y alteración de la memoria <sup>(17)</sup>. A pesar de que en esta serie de casos no se evidenció pacientes con convulsiones, en otros estudios se han reportado casos donde se presentan como crisis convulsiva, alteración del nivel de conciencia y del comportamiento, cuadro confusional o signos focales <sup>(36)</sup>.

Dentro de los elementos diagnósticos a tomar en cuenta, uno de ellos son los niveles de CD4 del paciente ya que se ha descrito que enfermedades como la tuberculosis, sífilis, meningitis bacteriana, pueden ocurrir con cualquier nivel de CD4. Sin embargo, la meningitis por criptococo, encefalitis por toxoplasma, leucoencefalopatía multifocal progresiva y encefalitis por CMV ocurren en pacientes con niveles de CD4 menor a 200 cel/mm<sup>3</sup> <sup>(4)</sup>. En el presente trabajo, se obtuvo como resultado que el 42.1% de los sujetos presentaban una alta severidad de la enfermedad con un conteo de CD4 menor de 50 cel/mm<sup>3</sup>, 39.5% presentaron niveles de CD4 entre 50-199 cel/mm<sup>3</sup> para un total de 81.6% sujetos con celularidad menor de 200 cel/mm<sup>3</sup>; 17.1% con un conteo de CD4 entre 200-499 cel/mm<sup>3</sup> y 1.3% mostró un conteo mayor de 500 cel/mm<sup>3</sup>. Correlacionando los niveles de CD4 y los diagnósticos neurológicos obtenidos en el presente estudio, se pudo determinar que no existe diferencia comparativa con lo argumentado en la literatura mencionada anteriormente. Solo hay un caso a destacar, el cual es un paciente con diagnóstico clínico de histoplasmosis cerebral quien presentó niveles de CD4 por encima de 500 cel/mm<sup>3</sup> representando el 17% de los pacientes infectados con histoplasmosis, el cual no corresponde con la celularidad establecida para contraer dicha enfermedad oportunista. Esto en parte se debe a que la histoplasmosis es una enfermedad endémica en Venezuela debido a las condiciones climáticas favorables para el desarrollo de este hongo. La enfermedad tiene relación con la ocupación y la exposición a gran número de microconidias. La cantidad del inóculo infectante condiciona la aparición de casos aislados o de epidemias e incide en la intensidad de las manifestaciones clínicas de las personas expuestas <sup>(35)</sup>.

La utilización de pruebas en el LCR como PCR para citomegalovirus, toxoplasmosis, herpes virus; cultivos para bacterias y hongos, ADA, VDRL, Tinta China, Criptolates, citoquímico y citomorfológico, fueron las pruebas utilizadas para la determinación de los diagnósticos neurológicos. Dentro del análisis citoquímico y citomorfológico del LCR en los distintos diagnósticos neurológicos, se aprecia predominio global mononuclear a excepción de los pacientes con toxoplasmosis que mostraron celularidad negativa en un 62% de los sujetos. En la revisión de la literatura se pudo constatar que para la mayoría de los diagnósticos neurológicos encontrados en este trabajo, existe pleocitosis a predominio mononuclear, lo cual no serviría de orientación diagnóstica, sin embargo hay que destacar que en este trabajo, de los 8 pacientes con tuberculosis, el 88% presentó pleocitosis a predominio mononuclear, siendo el porcentaje más alto encontrado.

Analizando la presencia de proteínas en el LCR, se evidenció que en la mayoría de los diagnósticos encontrados estaban elevadas (> 50 mgs/dl) a excepción de los pacientes con diagnóstico de encefalitis por citomegalovirus y leucoencefalopatía multifocal progresiva. Esto concuerda con la revisión de la literatura ya que el análisis del LCR en pacientes con Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva puede evidenciar niveles normales o elevación de proteínas, índice IGG elevado y ligera pleocitosis (predominantemente mononuclear) <sup>(17)</sup>. Hasta hace poco, el diagnóstico era solo posible a través de la demostración histológica de desmielinización, núcleos grandes de los oligodendrocitos con partículas de inclusión del JCV y astrocitos alargados. Es ahora posible aislar el DNA del JCV en el LCR por PCR con una sensibilidad del 75% y una especificidad de casi el 100%.<sup>(17)</sup>. En cuanto al citomegalovirus, el análisis del líquido usualmente muestra pleocitosis linfocitaria (aunque puede ser mixta en algunos casos), niveles normales o bajos de glucosa y niveles normales o elevados de proteínas <sup>(24)</sup>. Para el diagnóstico definitivo, se realiza PCR del LCR el cual tiene una sensibilidad de 62 – 100% y una especificidad de 89 – 100% <sup>(20)</sup>.

Analizando la hipogluorraquia, se evidenció que las patologías donde se encontraba más frecuente fueron: tuberculosis en un 88% y criptococosis en un 82%, seguido de

histoplasmosis (67%), toxoplasmosis (48%) y de los pacientes sin diagnóstico, 3 de ellos (43%) presentaron hipoglucorraquia. Esto concuerda con análisis realizados en el estudio de Enberg M, donde el 80% de los pacientes con tuberculosis meníngea, tenían hipoglucorraquia <sup>(46)</sup>.

En cuanto a las pruebas diagnósticas por patología, se evidenció que, en los 29 pacientes con Toxoplasmosis, 23 presentaron PCR positiva en LCR, 27 tenían TAC anormal y 28 RMN anormal. De los pacientes con PCR negativa, el diagnóstico de toxoplasmosis se hizo por imágenes sugestivas. En la literatura, se evidencia que para la prueba de PCR en LCR para toxoplasmosis, es de especificidad elevada (96 – 100%) pero una sensibilidad baja (59%), y los resultados usualmente son negativos una vez iniciada terapia antitoxoplásmica <sup>(24)</sup>. Las imágenes cerebrales en toxoplasmosis suelen ser muy características de esta patología evidenciándose en la tomografía cerebral con contraste, lesiones solitarias o más comúnmente múltiples nodulares o con reforzamiento en anillo con edema vasogénico alrededor de las mismas. La evidencia de las lesiones en imagenología depende a su vez del conteo de CD4, ya que son menos evidentes con  $CD4 < 50 \text{ cel}/\mu\text{L}$  y haciéndose más pronunciadas a medida que el conteo aumenta <sup>(27)</sup>. En el presente trabajo, de los dos pacientes con TAC normal, uno tenía  $CD4 < 50 \text{ cel}/\text{mm}^3$  y el otro tenía menos de  $200 \text{ cel}/\text{mm}^3$ .

De los 11 pacientes con diagnóstico de Criptococosis, 7 presentaron tinta china positiva mientras que para el critpolatex, los 11 pacientes dieron positivo. El cultivo de hongos dio positivo en todos los casos para crecimiento del criptococo. Se ha reportado que para tinta china, la sensibilidad varía entre el 75 al 85%, mientras que la detección de antígeno criptococcico por aglutinación de latex tiene una sensibilidad del 95% <sup>(20)</sup>. En las imágenes, se evidenció que 5 de los pacientes tenían TAC anormal, mientras que la totalidad de los pacientes presentó RMN anormal. Lo que se evidencia usualmente es hidrocefalia, criptococomas y reforzamiento meníngeo basal <sup>(17)</sup>. En este trabajo, la anormalidad principal evidenciada fue edema cerebral.

De los 8 pacientes con Tuberculosis, el 100% dio positivo para ADA y solo un paciente presentó cultivo positivo para BAAR. El diagnóstico para tuberculosis se basa principalmente en la demostración del *Mycobacterium tuberculosis* en el líquido cefalorraquídeo bien sea por cultivo (sensibilidad 25 – 86%), citología con coloración Ziehl Neelsen (sensibilidad 8 – 86%), PCR (sensibilidad 83 – 100%, especificidad 88 – 100%)<sup>(20)</sup>. La determinación del ADA ha sido considerada como un test específico para el diagnóstico de meningitis tuberculosa, sobre todo cuando la visualización directa del *Mycobacterium tuberculosis* tiene baja sensibilidad<sup>(26)</sup>. Por ello, la prueba diagnóstica estándar en este trabajo para el diagnóstico de tuberculosis fue la determinación de ADA, utilizando un corte de 10 U/L. En cuanto a las imágenes, 3 pacientes tenían TAC anormal y 6 pacientes tenían RMN anormal.

De los 6 pacientes con Histoplasmosis, el método diagnóstico fue a través del cultivo del LCR, donde en todos los casos, creció *Histoplasma capsulatum*. El diagnóstico para histoplasmosis del SNC se hace difícil, ya que las coloraciones para detección directa de hongos usualmente son negativas y el cultivo del líquido cefalorraquídeo es positivo pero solo en una minoría de casos<sup>(24)</sup>, requiriéndose cultivar hasta 10 cc de líquido para mejorar la sensibilidad<sup>(35)</sup>. El antígeno de histoplasma y los anticuerpos anti histoplasma pueden ser detectados en el LCR hasta en el 70% de los casos y cualquiera de éstos es diagnóstico. En algunos pacientes, ninguno de estos estudios son positivos y el diagnóstico de meningitis por Histoplasma se realiza por evidencia del hongo en otro sitio del cuerpo y la sintomatología clínica no es explicada por ninguna otra causa<sup>(24)</sup>. En cuanto a las imágenes en estos pacientes, solo hubo en TAC 2 anormales y en RMN 3 anormales. En un paciente presentó imagen compatible con histoplasma cerebral. Es importante tomar en cuenta este diagnóstico al momento de evaluar a los pacientes con clínica neurológica sin grandes cambios en el LCR ni evidencia de patologías más frecuentes, ya que a pesar de la dificultad en aislar el hongo, representó un 7.9% de los casos.

De los 2 pacientes con encefalitis por citomegalovirus, ambos tuvieron la PCR en el LCR positivo para citomegalovirus sin presentar cambios en los demás estudios

complementarios y en los estudios imagenológicos. Se obtiene de la literatura que la PCR del LCR para citomegalovirus tiene una sensibilidad de 62 – 100% y una especificidad de 89 – 100% <sup>(20)</sup>.

De los dos pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva, el diagnóstico se realizó mediante imágenes sugestivas de la enfermedad, ya que ninguna de las pruebas diagnósticas realizadas al LCR resultó positiva. Hasta hace poco, el diagnóstico definitivo de LMP causada por el virus JCV, era solo posible a través de la demostración histológica de desmielinización, núcleos grandes de los oligodendrocitos con partículas de inclusión del JCV y astrocitos alargados. Es ahora posible aislar el DNA del JCV en el LCR por PCR con una sensibilidad del 75% y una especificidad de casi el 100% <sup>(17)</sup>, estudio que no se realizó en los pacientes de este trabajo. En cuanto a los estudios de imagen, en la resonancia magnética cerebral, se evidencia hiperintensidad extensa en la sustancia blanca sin afectar sustancia gris, en T2 y FLAIR, siendo este hallazgo el patrón de la enfermedad <sup>(27)</sup>. Estas lesiones están generalmente localizadas en los lóbulos frontales y parieto-occipitales y cerebelo <sup>(17)</sup>.

En cuanto al único paciente con diagnóstico de encefalitis herpética, el diagnóstico se realizó mediante la prueba de PCR en LCR, la cual resultó positiva. La realización de PCR para Virus Herpes en el líquido cefalorraquídeo ha demostrado ser sensitivo para el diagnóstico <sup>(17)</sup>. Sin embargo, si el LCR se analiza en las primeras 24 horas de la aparición de los síntomas, puede dar falso negativo, por lo cual se aconseja no interrumpir el tratamiento si existe una PCR negativa en las primeras 72 horas de la enfermedad, salvo confirmación de otro diagnóstico distinto a la encefalitis herpética <sup>(36)</sup>.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el estudio, el diagnóstico principal fue el de toxoplasmosis, seguido de criptococosis y tuberculosis. Cabe destacar que si bien el porcentaje no fue tan elevado, hubo diagnóstico de histoplasmosis, por lo que es importante tomar en cuenta este patógeno al momento de estudiar a los pacientes una vez descartadas otras patologías más frecuentes. De los signos y síntomas comunes en la muestra estudiada se tiene la cefalea como el principal seguido de las convulsiones y los estados confusionales agudos, concluyendo que las manifestaciones neurológicas en SIDA son complicaciones frecuentes que pueden afectar todos los niveles del sistema nervioso.

Según los hallazgos de laboratorio para diagnóstico de infecciones oportunistas se pudo determinar que un 90.8% fueron positivos y un 9.2% presentaron manifestaciones neurológicas probablemente asociadas a efectos directos del VIH/SIDA (Infección primaria).

Se encontraron 10 casos de neuroinfecciones concomitantes, por lo que se puede inferir que es posible la coexistencia de varias infecciones oportunistas en los pacientes con VIH/SIDA. Haciendo la relación entre los biomarcadores se concluye que mientras menor conteo de CD4, mayor es la probabilidad de coexistencia de patología múltiple del sistema nervioso central.

En los casos de sujetos sin diagnóstico de infecciones oportunistas con manifestaciones neurológicas tales como cefalea, estado confusional agudo, alteraciones visuales y convulsiones, se puede interpretar que estos signos y síntomas están asociados a efectos directos del VIH/SIDA por infiltración al sistema nervioso central.

Dada a la variabilidad de gérmenes oportunistas y las condiciones socio demográficas de las diferentes poblaciones en riesgo no se pudo correlacionar

manifestaciones neurológicas con diagnóstico por lo que se hace necesario el empleo de pruebas de laboratorio en LCR acorde a los diagnósticos más frecuentes en la población para orientar un correcto manejo e intervención de estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. UNAIDS. Joint United Nations Program on HIV/AIDS. AIDS. Epidemiological status. World Overview. Disponible en:  
<http://www.unaids.org/en/dataanalysis/datatools/aidsinfo/>
2. Organización Mundial de la Salud. Venezuela: Epidemiological Fact Sheet on HIV and Aids 2008 Update. Disponible en:  
[www.who.int/globalatlas/predefinedReports/EFS2008/full/EFS2008\\_VE.pdf](http://www.who.int/globalatlas/predefinedReports/EFS2008/full/EFS2008_VE.pdf)
3. Góngora Rivera F, Santos Zambrano J, Moreno Andrade T, Calzada López P Soto Hernández JL: The Clinical Spectrum of Neurological Manifestations in AIDS Patients in México. Arch Med Res 2000; 31: 393 – 398.
4. Wig N, Wali JP: Central Nervous System and HIV/AIDS. J Indian Acad Clin Med. 5 (2): 163 – 168.
5. Dadatli F, Mendes V, Margonari AP, Paschoareli L, Fernandes CA: Neurologic Manifestations of AIDS: A Review of Fifty Cases in Santos. Rev Paul Med 1998; 116 (4): 1715 – 20.
6. Lizarazo J, Castro F, De Arco M, Chaves O, Peña Y: Infecciones Oportunistas del Sistema Nervioso Central en Pacientes con VIH Atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, 1995-2005. Infect 2006; 10 (5): 226 – 231
7. Ávila G, González G. Algunas manifestaciones neurológicas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en pacientes del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva 2011 - 2004. Acta Neurol Colomb 2007; 23: 90 – 94.
8. Castaño J, Sánchez G, Franco D, González M, Giraldo A. Determinación de las características clínico-epidemiológicas de la neuroinfección en pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA en el departamento del Quindío. Infect 2007; 11(4): 173-182.
9. Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16° Edición. United States of America: McGraw Hill; 2005.

10. Kahn J and Walker B. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339:33-9.
11. Banks WA: Protector, Prey or Perpetrator: The Pathophysiology of The Blood-Brain Barrier in NeuroAIDS. *Science Online NeuroAids* May 2000; 3 (4): 1 – 5.
12. Pereira CF, Nottet HSLM: The Blood-Brain Barrier in HIV-Associated Dementia. *Science Online NeuroAids* March 2000; 3 (2): 1 – 8
13. Mandell: Mandell, Douglas and Benett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Edition. United States of America. Churchill Livingstone; 2009. p 1745 – 1764.
14. McArthur J, Brew B, Noth A: Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005 Sep.; 4 (10): 543 – 555.
15. Cunha BA: Central Nervous System Infections in the Compromised Host: A Diagnostic Approach. *Infect Dis Clin North Am* June 2001; 15 (2): 1 – 20.
16. Du Pasquier RA, Koranik IJ: The Neurological Manifestations of HIV Infection. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2003; 154 (5): 178 – 185.
17. Baumann R, Espinosa P: Neuroepidemiology of HIV/AIDS. *Handbook of Clinical Neurology, Vol 85, HIV/AIDS and the Nervous System*. P. Portegies, J. R. Berger Editors. 2007: 3 – 31.
18. Ances B, Ellis R: Dementia and Neurocognitive Disorders Due to HIV – 1 Infection. *Semin Neurol* 2007, 27 (1): 86 – 92.
19. Di Rocco, A: HIV myelopathy. *Handbook of Clinical Neurology, Vol 85, HIV/AIDS and the Nervous System, Chapter 8*, P. Portegies, J. R. Berger Editors. 2007: 123 – 128.
20. Portegies P, Solod L, Cinque P, Chaudhuri A, Begovac J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol* 2004, 11: 297 – 304.

21. Wulff E, Wang A, Simpson D: HIV – Associated Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathophysiology and Treatment. *Drugs* 2000 Jun; 59 (7): 1251 – 1260.
22. Tien-Auh Chan A, Kirton C, Estanislao L, Simpson D: Myopathy in HIV Infection. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 85, HIV/AIDS and the Nervous System, Chapter 10, P. Portegies, J. R. Berger Editors. 2007: 139 – 145.
23. World Health Organization. Global Health Observatory. TB Prevalence. Disponible en:  
[http://www.who.int/gho/mdg/diseases/tuberculosis/situation\\_trends\\_prevalence/en/index.html](http://www.who.int/gho/mdg/diseases/tuberculosis/situation_trends_prevalence/en/index.html)
24. CDC, National Institutes of Health and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America: Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. April 2009, Vol. 58: 1 – 216.
25. Whiteman M, Espinoza L, Donovan J, Bell M, Falcone S: Central Nervous System Tuberculosis in HIV-Infected Patients: Clinical and Radiographic Findings. *Am J Neuroradiol*, June 1995, 16: 1319 – 1327.
26. Corral I et.al.: Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004, 23: 471 – 476.
27. Offiah C, Turnbull I: The imaging appearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients. *Clin Radiol* 2006, 61: 393 – 401.
28. Kwara A, Flanigan T, Carter E: Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis* 9 (4): 248 – 257.
29. Zetola N, Klausner J: Syphilis and HIV Infection: An Update. *Clin Infect Dis* 2007, 44: 1222 – 1228.
30. Poliseli R, Vidal J, Penalva de Oliveira A, Hernández A: Neurosyphilis in HIV Infected Patients: Clinical Manifestations, Serum Venereal Disease Research Laboratory Titers, and Associated Factors to Symptomatic Neurosyphilis. *Sex Transm Dis* May 2008, 35 (6): 425 – 429.

31. Dolande Franco M: Factores de Virulencia e Inmunidad en Criptococosis. Rev Soc Ven Microbiol jul 2001, 21 (2): 62 – 66.
32. Manji H, Miller R: The Neurology of HIV Infection. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 March; 75(Suppl 1): i29–i35.
33. Panizo M, Dolande M, Reviákina V, Maldonado B: Histoplasmosis pulmonar asociada con visita a cuevas. Descripción de un brote epidémico y revisión de la literatura. Rev Soc Ven Microbio ene 2001, 21 (1): 30 – 35.
34. Mata-Essayag S et al: Histoplasmosis: a study of 158 cases in Venezuela, 2000 – 2005. Medicine (Baltimore) 2008 Jul, 87 (5): 193 – 202.
35. Wheat L, Musial C, Avital J: Diagnosis and Management of Central Nervous System Histoplasmosis. Clin Infect Dis 2005 Mar, 40: 844 – 852.
36. Gastón I, Muruzábal P, Quesada E: Infecciones del sistema nervioso central en urgencias. An Sist Sanit Navar, 31, sup 1, 2008: 99 – 114.
37. Salmon-Ceron D: Cytomegalovirus infection: the point in 2001. HIV Medicine 2001, 2: 255 – 259.
38. Koralnik, I: New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. Curr Opin Neurol 2004, 17: 365 – 370.
39. Andrade RE, Marcano MJ: Infecciones parasitarias en el paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana: Aspectos etiológicos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y profilaxis. Rev Soc Ven Microbiol Jul 2003, 23 (2): 169 – 174.
40. Himanshu M. R, Dhaval A. Doshib, Kapil M. Virpariyab, Asha N. Shahb, Shrikant S. Somanib. A study of clinical profile of HIV positive patients with neurological manifestations. HIV & AIDS Review 10 (2011) 76–79.
41. García-Sánchez I. Diferencias de género en el VIH/sida. Gac Sanit 2004;18 (Supl 2):47-54

42. Kumar R. HIV infection and seizures. *Postgrad Med F* 1999; 75: 387 – 390.
43. Lesueur A. Manifestaciones Neurológicas ligadas al VIH. *Rev Per Neurol* 1996, Vol 2, No 2-3.
44. Velasco A, Losa J, Moreno L, Hervás R. Manifestaciones Neurológicas del Paciente con Infección por VIH.
45. Rana S, Chacko F, Lal V, Arora S, Parbhakar S, et al. To compare CSF adenosine deaminase levels and CFS – PCR for tuberculous meningitis. *Clin Neurol Neurosur* 2010, 112: 424 – 430.
46. Enberg M, Quezada M, Toro C, Fuenzalida L: Meningitis tuberculosa en adultos: Análisis de 53 casos. *Rev Chil Infect* 2006; 23 (2): 134-139

## ANEXOS

---

<b>Pruebas de Referencias</b>	
<b>Toxoplasmosis</b>	PCR para toxoplasmosis especificidad 96-100% sensibilidad baja (59%)
<b>Criptococosis</b>	Tinta China (sensibilidad 75-85%)
<b>Tuberculosis</b>	Cultivo, citología con coloración ziehl neelsen (sensibilidad 25-86%), PCR (sensibilidad 83-100% y especificidad 88-100%), ADA test específico para el diagnóstico de meningitis tuberculosa.)
<b>Histoplasmosis</b>	cultivo positivo
<b>Encefalitis por Citomegalovirus</b>	PCR para el diagnóstico definitivo PCR SENSIBILIDAD 62-100% y especificidad de 89-100%
<b>Leucoencefalopatía Multifocal progresiva</b>	PCR con sensibilidad del 75% especificidad casi de 100%
<b>Absceso Cerebral Estafilococo</b>	Cultivo positivo
<b>Encefalitis Herpética</b>	PCR sensitivo para el diagnóstico
<b>Neurosífilis</b>	VDRL positiva prueba estándar sensibilidad 30-70%, FTA test si VDRL es negativo.

---

**Tabla 1.**  
**Características de los pacientes según su edad y sexo.**

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Hombre	61	80,3
Mujer	15	19,7
<b>Edad</b>		
20-24	4	5,3
25-29	8	10,5
30-34	17	22,4
35-39	14	18,4
40-44	14	18,4
45-49	10	13,2
50-54	5	6,6
55-59	1	1,3
60-64	1	1,3
65-69	2	2,6

**Tabla 2.**  
**Manifestaciones neurológicas en pacientes con VIH/SIDA.**

<b>Manifestaciones neurológicas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Cefalea	55	72,4
Déficit motor	20	26,3
Anormalidades del comportamiento	13	17,1
Estado confusional agudo	21	27,6
Convulsiones	23	30,3
Anormalidades sensoriales	2	2,6
Alteraciones visuales	9	11,8
Neuropatía craneal	5	6,6
Síndrome cerebelar	1	1,3

**Tabla 3.**  
**Características de los diagnósticos principales en pacientes con VIH/SIDA.**

<b>Diagnóstico principal</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Toxoplasmosis	33	43,4
Criptococosis	13	17,1
Tuberculosis	10	13,2
Histoplasmosis	6	7,9
Encefalitis por citomegalovirus	2	2,6
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	2	2,6
Absceso cerebral estafilocócico	1	1,3
Encefalitis herpética	1	1,3
Neurosífilis	1	1,3
Sin diagnóstico	7	9,2
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 4.**  
**Frecuencia en el número de diagnósticos de enfermedades oportunistas a**  
**pacientes con VIH/SIDA**

<b>Número de diagnósticos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Uno	66	86,8
Dos	7	9,2
Tres	3	3,9
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 5.**  
**Indicadores de inmunidad en pacientes con VIH/SIDA.**

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Niveles de CD4 (células/mm <sup>3</sup> )		
< 50	32	42,1
50-199	30	39,5
200-499	13	17,1
> 500	1	1,3
Carga viral (copias/ml)		
< 50	9	11,8
50 - 100.000	34	44,7
> 100.000	31	40,8
No reportados	2	2,6

**Tabla 6.**  
**Relación entre Pacientes con VIH/SIDA con un Diagnóstico y Signos y Síntomas**

Diagnóstico	Total Pacientes	Signos y Síntomas								
		Cefalea	Déficit Motor	Anormalidades Comportamiento	Estado Confusional Agudo	Convulsiones	Anormalidades Sensoriales	Alteraciones Visuales	Neuropatías Craneales	Síndrome Cerebelar
		Total N (%)	Total N (%)	Total N (%)	Total N (%)	Total N (%)	Total N (%)	Total N (%)	Total N (%)	Total N (%)
<b>Toxoplasmosis</b>	29	23 (79)	13 (45)	4 (14)	7 (24)	10 (34)	0 (0)	3 (10)	2 (7)	0 (0)
<b>Criptococosis</b>	11	10 (91)	1 (9)	2 (18)	1 (9)	4 (36)	0 (0)	1 (9)	0 (0)	0 (0)
<b>Tuberculosis</b>	8	6 (75)	1 (13)	1 (13)	3 (38)	1 (13)	1 (13)	1 (13)	1 (13)	0 (0)
<b>Histoplasmosis</b>	6	5 (83)	1 (17)	2 (33)	2 (33)	2 (33)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)
<b>Encefalitis por Citomegalovirus</b>	2	1 (50)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Leucoencefalopatía</b>										
<b>Multifocal</b>	2	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
<b>Progresiva</b>										
<b>Encefalitis por Herpes Virus</b>	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Sin Diagnóstico</b>	7	3 (43)	0 (0)	0 (0)	3 (43)	2 (29)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	0 (0)
<b>TOTAL</b>	66	49 (74)	17 (26)	10 (15)	18 (27)	20 (30)	2 (3)	8 (12)	3 (5)	1 (2)

**Tabla 7.**  
**Relación de los diagnósticos y los cambios en presión de agua en pacientes con VIH/SIDA.**

Diagnósticos	Presión inicial (cm / H2O)				p
	< 18		> 18		
	n	%	n	%	
Toxoplasmosis	15	46,9	11	31,4	0,296
Criptococosis	0	0,0	11	31,4	<b>0,002</b>
Tuberculosis	3	9,4	4	11,4	0,900
Histoplasmosis	2	6,3	3	8,6	0,917
Encefalitis por citomegalovirus	1	3,1	1	2,9	0,513
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	1	3,1	0	0,0	0,964
Encefalitis herpética	1	3,1	0	0,0	0,960
Sin diagnóstico	4	12,5	2	5,7	0,587

**Tabla 8.**  
**Relación de los diagnósticos y el conteaje CD4**

<b>Diagnósticos</b>	<b>Contaje de CD4 (células/mm<sup>3</sup>)</b>								<b>p</b>
	<b>&lt; 50</b>		<b>50 - 199</b>		<b>200 - 499</b>		<b>≥ 500</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Toxoplasmosis	10	34,5	13	54,2	6	50,0	0	0,0	0,369
Criptococosis	7	24,1	3	12,5	1	8,3	0	0,0	0,285
Tuberculosis	3	10,3	3	12,5	2	16,7	0	0,0	0,476
Histoplasmosis	2	6,9	2	8,3	1	8,3	1	100,0	0,754
Encefalitis por citomegalovirus	2	6,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,159
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	0	0,0	1	4,2	1	8,3	0	0,0	0,099
Encefalitis herpética	0	0,0	1	4,2	0	0,0	0	0,0	0,121
Sin diagnóstico	5	17,2	1	4,2	1	8,3	0	0,0	0,199

**Tabla 9.**  
**Relación de los diagnósticos y la carga viral**

<b>Diagnósticos</b>	<b>Carga viral (copias / ml)</b>						<b>p</b>
	<b>&lt; 50</b>		<b>50 - 100.000</b>		<b>≥ 100.000</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Toxoplasmosis	2	22,2	14	50,0	11	40,7	0,255
Criptococosis	2	22,2	2	7,1	7	25,9	0,679
Tuberculosis	1	11,1	6	21,4	1	3,7	0,585
Histoplasmosis	2	22,2	2	7,1	2	7,4	0,025
Encefalitis por citomegalovirus	0	0,0	0	0,0	2	7,4	0,117
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	2	22,2	0	0,0	0	0,0	0,808
Encefalitis herpética	0	0,0	0	0,0	1	3,7	0,229
Sin diagnóstico	0	0,0	4	14,3	3	11,1	0,781

**Tabla 10.**

## Relación de las manifestaciones neurológicas con el contejo CD4

Manifestaciones neurológicas	Contaje de CD4 (células/mm <sup>3</sup> )								p
	< 50		50 - 199		200 - 499		≥ 500		
	N	%	n	%	n	%	n	%	
Cefalea	22	44,9	25	35,7	8	28,6	0	0,0	<b>0,022</b>
Déficit motor	3	6,1	10	14,3	7	25,0	0	0,0	<b>0,039</b>
Anormalidades del comportamiento	5	10,2	5	7,1	2	7,1	0	0,0	0,125
Estado confusional agudo	8	16,3	9	12,9	4	14,3	0	0,0	0,385
Convulsiones	9	18,4	9	12,9	4	14,3	1	100,0	0,199
Anormalidades sensoriales	0	0,0	2	2,9	0	0,0	0	0,0	0,255
Alteraciones visuales	1	2,0	6	8,6	2	7,1	0	0,0	0,453
Neuropatías craneales	1	2,0	3	4,3	1	3,6	0	0,0	0,305
Síndrome cerebelar	0	0,0	1	1,4	0	0,0	0	0,0	0,745

Tabla 11.

Relación Celularidad LCR y Un Diagnóstico Neurológico

Diagnóstico	Celularidad N (%)		
	Positiva		Negativa
	Predominio Mononuclear	Predominio Polimorfonuclear	
<b>Toxoplasmosis</b>	9 (31%)	2 (7%)	18 (62%)
<b>Criptococosis</b>	7 (64%)	1 (9%)	3 (27%)
<b>Tuberculosis</b>	7 (88%)	1 (13%)	0 (0%)
<b>Histoplasmosis</b>	4 (67%)	0 (0%)	2 (33%)
<b>Encefalopatía por Citomegalovirus</b>	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
<b>Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva</b>	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
<b>Encefalitis Herpética</b>	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
<b>Sin Diagnóstico</b>	1 (14%)	0 (0%)	6 (86%)
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>4</b>	<b>34</b>

**Tabla 12.**  
**Relación proteína > 50 mgs/dl y diagnósticos neurológicos de los pacientes con VIH/SIDA**

<b>Diagnósticos</b>	<b>Proteína &gt; 50 mgs/dl</b>		
	<b>N (%)</b>		<b>N</b>
	<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>	<b>Total</b>
<b>Toxoplasmosis</b>	18 (62)	11 (38)	29
<b>Criptococosis</b>	8 (73)	3 (27)	11
<b>Tuberculosis</b>	8 (100)	0 (0)	8
<b>Histoplasmosis</b>	4 (67)	2 (33)	6
<b>Encefalitis por Citomegalovirus</b>	0 (0)	2 (100)	2
<b>Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva</b>	0 (0)	2 (100)	2
<b>Encefalitis Herpética</b>	1 (100)	0 (0)	1
<b>Sin Diagnóstico</b>	0 (0)	7 (100)	7
<b>TOTAL</b>	39 (59)	27 (41)	66

**Tabla 13.**  
**Relación entre Hipoglucorraquia y Diagnósticos Neurológicos de los pacientes con VIH/SIDA**

<b>Diagnóstico</b>	<b>Hipoglucorraquia</b>		
	<b>Positiva</b>	<b>Negativa</b>	<b>Total</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N</b>
<b>Toxoplasmosis</b>	14 (48)	15 (52)	29
<b>Criptococosis</b>	9 (82)	2 (18)	11
<b>Tuberculosis</b>	7 (88)	1 (13)	8
<b>Histoplasmosis</b>	4 (67)	2 (33)	6
<b>Encefalitis por Citomegalovirus</b>	0 (0)	2 (100)	2
<b>Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva</b>	0 (0)	2 (100)	2
<b>Encefalitis Herpética</b>	0 (0)	1 (100)	1
<b>Sin Diagnóstico</b>	3 (43)	4 (57)	7
<b>TOTAL</b>	<b>37 (56)</b>	<b>29 (44)</b>	<b>66</b>

**Tabla 14.**

**Relación entre Pruebas Diagnósticas del LCR y Diagnósticos Neurológicos de los pacientes con VIH/SIDA**

Diagnóstico	PCR									
	Tinta China		Toxoplasmosis		Citomegalovirus		Herpes		Criptolátex	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
<b>Toxoplasmosis</b>	0	29	23	3	0	27	0	27	0	18
<b>Criptococosis</b>	7	4	0	10	0	10	0	10	11	0
<b>Tuberculosis</b>	0	8	0	6	0	7	0	7	0	5
<b>Histoplasmosis</b>	0	6	0	4	0	5	0	5	0	5
<b>Encefalitis por Citomegalovirus</b>	0	2	0	2	2	0	0	2	0	2
<b>Leucoencefalopatía</b>										
<b>Multifocal</b>	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2
<b>Progresiva</b>										
<b>Encefalitis     Herpética</b>	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1
<b>Sin Diagnóstico</b>	0	7	0	6	0	6	0	6	0	5

**Tabla 15.**  
**Relación entre Pruebas Diagnósticas del LCR y Diagnósticos Neurológicos de los pacientes con VIH/SIDA**

Diagnóstico	ADA		VDRL		Cultivo Bacteria		Cultivo Hongo	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Toxoplasmosis	0	27	0	29	0	29	0	28
Criptococosis	0	11	0	11	0	11	11	0
Tuberculosis	8	0	0	8	1	6	0	8
Histoplasmosis	0	5	0	6	0	6	6	0
Encefalitis por Citomegalovirus	0	2	0	2	0	2	0	2
<b>Leucoencefalopatía</b>								
<b>Multifocal</b>	0	2	0	2	0	2	0	2
<b>Progresiva</b>								
<b>Encefalitis</b>								
<b>Herpética</b>	0	1	0	1	0	1	0	1
<b>Sin Diagnóstico</b>	0	7	0	7	0	7	0	7

**Tabla 16.**  
**Relación entre imagenología cerebral y diagnósticos neurológicos de los**  
**pacientes con VIH/SIDA**

<b>Diagnóstico</b>	<b>TAC Cerebral</b>		<b>RMN Cerebral</b>	
	<b>Normal</b>	<b>Anormal</b>	<b>Normal</b>	<b>Anormal</b>
<b>Toxoplasmosis</b>	2	27	1	28
<b>Criptococosis</b>	6	5	0	11
<b>Tuberculosis</b>	5	3	2	6
<b>Histoplasmosis</b>	3	2	2	3
<b>Encefalitis por Citomegalovirus</b>	2	0	2	0
<b>Leucoencefalopatía Multifocal</b>				
<b>Progresiva</b>	0	2	0	2
<b>Encefalitis Herpética</b>	1	0	1	0
<b>Sin Diagnóstico</b>	7	0	7	0

**Tabla 17.**  
**Relación entre CD4 y Carga Viral de los pacientes con VIH/SIDA**

<b>Carga Viral (copias/ml)</b>	<b>CD4 (células/mm3)</b>				<b>Total</b>
	<b>&lt; 50</b>	<b>50-199</b>	<b>200-499</b>	<b>≥ 500</b>	
<b>&lt; 50</b>	0	5	3	1	9
<b>50 – 100.000</b>	15	13	6	0	34
<b>&gt; 100.000</b>	16	12	3	0	31
<b>No Reporta</b>	1	0	1	0	2
<b>Total</b>	32	30	13	1	76

## Formulario de Recolección de Datos

INICIALES			
EDAD			
SEXO	FEM	MASC	
SINTOMATOLOGÍA NEUROLÓGICA	POSITIVO	NEGATIVO	
Cefalea			
Déficit Motor:			
Hemiparesia			
Paraparesia			
Monoparesia			
Alteraciones del Status Mental			
Anormalidades del Comportamiento			
Estado Confusional Agudo			
Convulsiones			
Anormalidades Sensoriales			
Alteraciones Visuales			
Neuropatías Craneales			
Síndrome Cerebelar			
Afasia			
CARGA VIRAL	< 50	50 - 100.000	>100.000
CD4	< 200	200 - 499	≥ 500
PUNCIÓN LUMBAR / LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO			
	< 18 cms de Agua	≥ 18 cms de Agua	
Presión Inicial			
CITOQUÍMICO	POSITIVO	NEGATIVO	
Células			
Mononucleares			
Polimorfonucleares			
Proteínas			
Glucorraquia / Glicemia			
Tinta China			
VDRL			
PCR Toxoplasmosis			
PCR CMV			
PCR Herpes Virus			
ADA TB			
Cultivo Bacterias			
Cultivo Hongos			
IMAGENOLOGÍA	NORMAL	ANORMAL	
TAC de Cráneo			
RMN Cerebral			