

5
24° 11219



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

Hospital General de México

Secretaría de Salud

TOXOPLASMOSIS CEREBRAL ASOCIADA A INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA

p r e s e n t a

DR. JORGE HUMBERTO PRECIADO LOPEZ



México, D. F.

1990

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE:

+ RESUMEN.

+ INTRODUCCION.

+ IMMUNOPATOGENIA DE LA TOXOPLASMOSIS CEREBRAL
ASOCIADA A INFECCION POR VIH.

+ TOXOPLASMOSIS CEREBRAL E INFECCION POR VIH.-

a) Cuadro Clínico.

b) Inmunodiagnóstico.

c) Estudios de Gabinete.

d) Biopsia Cerebral.

e) Tratamiento.

+ TOXOPLASMOSIS CEREBRAL ASOCIADA A INFECCION POR EL VIRUS
DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) EN PACIENTES DEL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

Población de Pacientes y Métodos.-

Resultados.-

Discusión.-

Conclusiones.-

+ BIBLIOGRAFIA.

RESUMEN.-

Actualmente se le atribuye a la infección por *Toxoplasma gondii*, la principal causa de lesión tumoral en el Sistema Nervioso Central (SNC) y la infección oportunista más común de dicho sistema en pacientes con infección por VIH. Por lo que se considera, que es a partir de 1981 con la aparición de las primeras descripciones clínicas del SIDA que el espectro de la patología infecciosa del SNC ha cambiado, constituyéndose como una de las principales causas de encefalitis en la población adulta, la causada por *Toxoplasma gondii* asociada a la infección por VIH.

El objetivo del presente trabajo es determinar la incidencia, así como las características clínicas, serológicas y radiológicas de la toxoplasmosis cerebral asociada a infección por el VIH, en pacientes del Hospital General de México, estableciendo una correlación clínico-anatomopatológica de la afección al SNC en pacientes con infección por VIH y realizando un análisis diagnóstico discriminativo, desde el punto de vista clínico de las manifestaciones neurológicas, para finalmente proponer un perfil de abordaje diagnóstico de dichos pacientes.

Se estudiaron 120 pacientes con diagnóstico de SIDA, de los cuales 65 (54.16%) presentaron afección al SNC, siendo la ocasionada por *Toxoplasma* en 17 pacientes (26.15%). En los pacientes con toxoplasmosis cerebral los signos de focalización al SNC se observaron en 8 pacientes (47.05%) siendo de instalación aguda. El citoquímico del líquido cefalorraquídeo evidenció pleocitosis moderada y elevación de proteínas. En 9/12 estudios de TAC de cráneo se observaron lesiones sugestivas del padecimiento. El tratamiento utilizado fué; Pirimetamina más Sulfadiazina.

INTRODUCCION.-

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es, - el espectro clínico de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Siendo en 1981, las primeras descripciones de casos clínicos de éste nuevo estado de inmunodeficiencia adquirida (1,2), corroborándose un origen infeccioso con el aislamiento del retrovirus causal en 1983 (3), inicialmente denominado --- HTLV-III/LAV (4,5) y posteriormente VIH, dicho retrovirus tiene - la característica de mostrar un especial tropismo para algunas células del sistema inmunológico, específicamente para aquellas células que poseen en su membrana, una molécula marcador de superficie denominada CD4 (6), atribuyéndole inclusive a dicho marcador de superficie, funciones de receptor para el VIH (7), tal tropismo es dirigido principalmente a los linfocitos T-cooperadores -- (linfocitos T4⁺), linfocitos B, así como a células presentadoras de antígeno como el mismo macrófago (8) explicando, con la depleción cuantitativa y cualitativa de dichas subpoblaciones celulares, el estado clínico de inmunodeficiencia adquirida en los pacientes infectados por el VIH (8,9).

Actualmente a nueve años de las descripciones iniciales de casos de infección por VIH, su distribución es prácticamente - mundial, siendo denominada la pandemia mundial del Siglo XX, ya - que son muy pocos los países que se han visto exentos en la aparición de casos clínicos (10), además se ha reportado un patrón epidemiológico de duplicamiento en su incidencia a 6 ó 12 meses por algunos países de Africa, Europa y en nuestro Continente, países

como Estados Unidos, Haití e inclusive México (11). Los casos de SIDA reportados a nivel mundial a finales de 1988 por la Organización Mundial de la Salud son de aproximadamente 250 000 pacientes, estimando que alrededor de 5 millones de personas han contraído la infección por VIH (12). En México a finales de 1988 se reportan -- alrededor de dos mil casos de SIDA, calculandose para 1991 por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud aproximadamente un total de 20 mil a 35 mil casos totales (13).

La principal repercusión clínica del estado de inmunodeficiencia de los pacientes con infección por VIH, la constituye su incrementada incidencia de infecciones por agentes oportunistas -- que aprovechan los defectos básicamente en la respuesta inmunológica de tipo celular (8,9), para ocasionar patología infecciosa, -- siendo en la mayoría de los casos de presentación sistémica, de incidiosa respuesta al tratamiento y de difícil erradicación, observándose en algunas situaciones particulares reactivación de infecciones endógenas, como es el caso de la tuberculosis, toxoplasmosis, Cytomegalovirus, Etc.; existiendo una estrecha relación en la incidencia de agentes infecciosos oportunistas en tales pacientes, de acuerdo a la prevalencia de dichos agentes en la población no infectada por VIH (14).

Se considera la parasitosis por *Toxoplasma gondii*, una de las parasitosis de mayor distribución mundial, tal consideración se basa en los altos índices de seropositividad para anticuerpos contra *Toxoplasma gondii*, alcanzando en términos generales una prevalencia mayor del 50% de la población en general, e inclusive

en poblaciones de algunos países es mayor del 75% (15), por lo que dicha parasitosis juega un papel importante en la patología infecciosa oportunista en pacientes con infección por VIH, con una participación prácticamente a cualquier órgano e inclusive con afectación sistémica (16,17,18), sin embargo en los pacientes inmunosuprimidos existe una mayor afectación al Sistema Nervioso Central --- (SNC) por *Toxoplasma gondii* con manifestaciones clínicas más aparentes, originando la entidad denominada encefalitis por *Toxoplasma* o toxoplasmosis cerebral (19).

La relación de encefalitis por toxoplasma asociada con estados de inmunodeficiencia se remonta a 1941, año en que Pinkerton y Henderson (20) publican, el que parece ser el primer reporte de toxoplasmosis cerebral posnatal adquirida. En 1969, Vietzke y Col. (21) comunican la relación de toxoplasmosis asociada a neoplasias malignas, con una marcada predilección afectando dicho parásito al SNC; "Frecuentemente con resultados devastadores". En el período comprendido de 1955 a 1971, se reporta por parte del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en la ciudad de New York (22), una incidencia del 5% para *Toxoplasma* como agente causal de infecciones intracerebrales en pacientes con cáncer; en otro reporte de 1969 a 1979 por el Massachusetts General Hospital en la ciudad de Boston (23), reporta una incidencia menor al 2% de infecciones en el SNC por *Toxoplasma* en pacientes inmunosuprimidos. En contraste, la encefalitis por *Toxoplasma* fué observada en una institución hospitalaria de los Estados Unidos en el 25% de pacientes con infección por VIH más diagnóstico de afectación al SNC; reportándose una incidencia de hasta el 80% en el mismo tipo de pacientes de otra -

intitución en dicho país (25); de la misma manera en países como Haití y algunos de Africa, reportan una incidencia del 40% de toxoplasmosis cerebral en pacientes con infección por VIH más afectación al SNC (26,27).

Se estima que la incidencia en los Estados Unidos de encefalitis por Toxoplasma es del 30 al 40% en pacientes con infección por VIH, calculándose que en dicho país para el año de 1991, se habrán reportado de 20 mil a 40 mil casos de encefalitis por Toxoplasma en tales pacientes (28).

Actualmente se le atribuye a la infección por Toxoplasma gondii, la principal causa de lesión tumoral en SNC y la infección oportunista más común de dicho sistema en pacientes con infección por VIH (26). Por lo que se considera, que es a partir de 1981 con la aparición de las primeras descripciones clínicas del SIDA que el espectro de la patología infecciosa del SNC ha cambiado, constituyéndose como una de las principales causas de encefalitis en la población adulta, la causada por Toxoplasma gondii, - asociada a la infección por VIH (19,28).

**INMUNOPATOGENIA DE LA TOXOPLASMOSIS CEREBRAL
ASOCIADA A INFECCION POR VIH.-**

El éxito de toda infección por parásitos se basa en la capacidad de éstos para eludir por diferentes medios los efectos de las respuestas inmunológicas del huésped.

Muchos parásitos están protegidos frente a las defensas del huésped por su inaccesibilidad anatómica. Es el caso de aquellos que tienen un hábitat intracelular y evitan los efectos de los anticuerpos, tal es el caso de *Toxoplasma gondii*, encontrando su hábitat en el interior de los macrófagos, ya que posee mecanismos para evitar la muerte por los metabolitos del O₂ y por las enzimas lisosómicas, *Toxoplasma gondii* no desencadena el "estallido" respiratorio de los mecanismos de destrucción oxidativa intracelular, puesto que inhibe la fusión de los lisosomas con las vacuolas fagosómicas dentro de las cuales viven. Los parásitos muertos o los recubiertos con anticuerpos pierden la capacidad para bloquear la fusión y son destruidos.

La encefalitis por *Toxoplasma* asociada a infección por VIH, es debida a una reactivación de una infección crónica latente, más que ser una manifestación de una infección aguda adquirida (19,28), esta hipótesis es apoyada por la presencia de anticuerpos IgG séricos con titulaciones bajas que corresponden a memoria inmunológica en la gran mayoría de los pacientes (80-95%) con infección por VIH y encefalitis por *Toxoplasma*, detectados en la mayoría de los casos al inicio de la sintomatología neurológica.

ca, sugiriéndose inclusive por algunos autores (29), respecto a la ausencia de niveles séricos de anticuerpos IgG contra Toxoplasma en pacientes con infección por VIH y manifestaciones de deterioro neurológico, podría excluirse el diagnóstico de encefalitis por Toxoplasma.

La patogénesis puede ser relacionada por la ruptura de las formas quísticas de Toxoplasma gondii, en áreas del cerebro no protegidas por los mecanismos inmunológicos normales (30), sin embargo específicamente se desconoce la causa de la inestabilidad de la pared del quiste, conociéndose al respecto que esta puede ser digerida por la pepsina y tripsina (15), atribuyéndole un posible rol importante a las enzimas líticas endógenas de los polimorfonucleares, más que a una proliferación ilimitada de los trofozoitos en el interior del quiste (15). En un estudio experimental reportado por Frenkel y Escajadillo (30), infectando simios con Toxoplasma gondii y analizando histológicamente cortes de cerebro, encontraron que los trofozoitos liberados de las formas quísticas, fueron generalmente destruidos y las lesiones permanecieron limitadas, en contraste en el huésped inmunocomprometido, las lesiones son progresivas y se acompañan de innumerables trofozoitos y nuevas formas quísticas, por lo que los defectos en la inmunidad de los pacientes con infección por VIH, condicionan la progresión de la encefalitis por Toxoplasma a tener un curso fulminante y, pudieran también explicar la ruptura de las formas quísticas de Toxoplasma gondii.

TOXOPLASMOSIS CEREBRAL E INFECCION POR VIH.-

a) Cuadro Clínico.

La evolución sintomática de la encefalitis por Toxoplasma en pacientes con infección por VIH, en la mayoría de los casos es de instalación y progresión subaguda, reportándose una duración en promedio de las manifestaciones clínicas de deterioro neurológico de una a dos semanas previas al ingreso de los pacientes (19). Las manifestaciones clínicas de focalización al SNC, se han reportado por algunas series (19,28,29,31) hasta en el 88% como manifestaciones neurológicas de presentación y de éstas lo más común corresponde a la presencia de hemiparesias. Las manifestaciones clínicas atribuibles a encefalopatía difusa (31), pueden acompañar en el 60-75% de los casos a los signos de focalización, más evidentes en estadios avanzados y aproximadamente constituyen en el 25-50% las manifestaciones de presentación clínica, siendo lo más frecuentemente encontrado los trastornos en el estado de conciencia, observando un estado de coma de presentación clínica al momento del ingreso de los pacientes en el 20 a 30% de los casos (31). Tanto la fiebre persistente, como la presencia de cefalea se ha reportado que pueden acompañar a las manifestaciones de deterioro neurológico en el 50 a 60% de los casos (19). Los signos meníngeos por lo general están ausentes (19) a pesar de existir pleocitosis en Líquido Cefalorraquídeo (LCR). Las parálisis de nervios craneales es infrecuentemente observada (3-10%) (19). La corioretinitis por Toxoplasma es rara en pacientes con encefalitis por Toxoplasma e infección por VIH; Dos a tres por ciento de

los casos, siendo su incidencia similar a la de pacientes adultos con infección por VIH sin encefalitis por *Toxoplasma* (19).

Teniendo en cuenta que el SNC es también un sistema --- afectado directamente por el VIH, siendo su repercusión clínica - más importante el denominado síndrome demencial asociado a VIH, - el cual es reportado aproximadamente en el 25% de pacientes con - estadios iniciales de infección por VIH y del 50 al 70% en esta- - díos avanzados (32,33,34), por lo que se ha considerado por algu- nos investigadores (19,28,29) que las características del cuadro clínico de la encefalitis por *Toxoplasma* asociada a infección por VIH, no son específicas y más aún no se consideran de ayuda diag- nóstica y únicamente podrían las características clínicas de la - toxoplasmosis cerebral anteriormente descritas hacer sospechar su diagnóstico.

b) Inmunodiagnóstico.

Diferentes pruebas inmunológicas para la detección de anticuerpos séricos del tipo IgG como IgM, se han utilizado para el diagnóstico de toxoplasmosis aguda en pacientes con infección por VIH, que incluyen la clásica reacción de Sabin-Feldman, técnicas por hemoaglutinación, fluorescencia indirecta, hasta modificaciones en la técnica por Ensayo Enzimático Inmunoabsorbente --- (ELISA), reportándose de manera constante la presencia de anticuerpos IgG en titulaciones bajas sugerentes únicamente de memoria inmunológica contra Toxoplasma, aún en pacientes neurológicamente sintomáticos y solamente en porcentajes reportados del 2 al 5% de pacientes con encefalitis por Toxoplasma asociada a infección por VIH, se han encontrado titulaciones por IgG indicadoras de toxoplasmosis aguda al momento del ingreso del paciente (19, 28, 29), sin embargo como se había señalado previamente su utilidad en practicar su determinación consiste en que su ausencia puede excluir el diagnóstico. Atendiendo dicha seropositividad por IgG, se ha estimado por algunos autores (19) el riesgo del paciente con infección por VIH a desarrollar encefalitis por Toxoplasma del 6 al 12%, riesgo considerado a ser alto contra la población sana no infectada por VIH y con títulos de memoria inmunológica contra Toxoplasma. La presencia de anticuerpos de fase aguda como son las titulaciones por IgM, raramente están presentes, reportándose únicamente en el 3% de los casos (19, 28, 29), la ausencia de respuesta inmunológica humoral con IgM, se ha atribuido a un defecto inmunológico propio de la inmunopatogenia de la infección por VIH, repercutiendo en el linfocito B con una incapacidad para

su síntesis (9).

Teniendo en cuenta que la encefalitis por *Toxoplasma* es fundamentalmente una infección del parénquima, es factible la producción intratecal de anticuerpos contra *Toxoplasma* y ser posible su detección en LCR, sin embargo su presencia va a estar condicionada principalmente por la proximidad del proceso encefálico a las meninges, atendiendo tal postulado Potasman y Col. (35) encontraron estudiando 37 pacientes con encefalitis por *Toxoplasma* asociada a infección por VIH, el 62% de sus pacientes tenían presencia de IgG en LCR, en contraste con ningún paciente de un grupo control con infección por VIH exclusivamente, documentando la producción de anticuerpos contra *Toxoplasma* en SNC en el 68%, por lo que se sugiere que su determinación en LCR podría ser de ayuda diagnóstica, ya que su presencia y futura elevación se ha demostrado que es independiente de las titulaciones séricas.

El diagnóstico definitivo de encefalitis por *Toxoplasma* podría establecerse, con métodos inmunológicos para la detección de proteínas antigénicas ó por la demostración del parásito en LCR, sin embargo es poca la experiencia reportada en pacientes con infección por VIH (19,36), ya que su metodología es costosa y los resultados con algunos ensayos han revelado que son métodos con una alta sensibilidad, pero con baja especificidad, al respecto Araujo y Remington (37), documentaron en el 62.2% de 22 pacientes inmunocompetentes con reciente toxoplasmosis adquirida, la existencia de antigenemia; de la misma manera detectaron material

antigénico de Toxoplasma en LCR, en 4 (66%) de 6 recién nacidos -
con toxoplasmosis congénita.

c) Estudios de Gabinete.

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) y estudios de Imágenes por Resonancia Magnética (IRM) de cráneo, ponen de manifiesto las lesiones tumorales de la toxoplasmosis cerebral, reportándose una escasa mayor sensibilidad de la IRM para aquellos casos en que la TAC es negativa (38,39). Las lesiones típicas que han tenido una correlación histológica con la toxoplasmosis cerebral evidenciadas por la TAC, pueden ser únicas o múltiples, redondeadas, isodensas o hipodensas, mostrando en las fases contrastadas (para lo cual se han obtenido mejores resultados (40) empleando doble dosis de medio de contraste) un reforzamiento anular en más del 90% de los casos (19,29), se han encontrado prácticamente en cualquier sitio del SNC con una mayor predilección en la sustancia blanca, uniones corticomedulares y en ganglios basales (41), sin embargo en pacientes con infección por VIH dichas imágenes no son específicas de toxoplasmosis cerebral, ya que en tales pacientes se han encontrado las mismas imágenes principalmente en linfoma del SNC y afección por *Candida albicans*, existiendo escasos reportes observándose en afección por sarcoma de Kaposi, *Mycobacterium tuberculosis* y *Aspergillus* spp. (19,29, 41).

Las lesiones por *Toxoplasma* en SNC son avasculares y éstas pueden ser mostradas por estudios angiográficos (41). Estudios seriados han mostrado que las imágenes evidenciadas por la TAC e IRM tienden hacia la resolución con el tratamiento antitoxo

plasma teniendo un decremento tanto en el número como en su en--
sanchamiento nodular (41,42), las calcificaciones pueden ser e--
ventualmente desarrolladas en lesiones curadas (41).

d) Biopsia Cerebral.

Existe controversia sobre la utilidad de la biopsia cerebral en el diagnóstico de encefalitis por *Toxoplasma* asociada a infección por VIH, ya que no es un procedimiento inocuo, reportándose un riesgo de morbilidad grave del 0.5% al 2% (43), con una sensibilidad para la demostración del parásito con un rango del 40 al 85% de los casos (19,43), siendo menor cuando se realiza con aguja y mayor cuando es por craneotomía. Los cambios histopatológicos asociados a la encefalitis por *Toxoplasma* pueden incluir una respuesta intensa de células pleomórficas mononucleares, pudiendo ocasionar cuando se obtienen especímenes pequeños por aguja una difícil diferenciación con la respuesta celular atípica, observada en el linfoma del SNC (28), sin embargo se ha invocado su utilidad sobre todo en pacientes provenientes de países como Haití y Africa, donde las *Mycobacterias* ocupan un papel importante en la afección al SNC en pacientes con infección por VIH, ya que en la TAC de cráneo puede evidenciarse el mismo patrón de imágenes que la toxoplasmosis (43,44).

El material obtenido por biopsia cerebral ó el LCR proveniente de pacientes con encefalitis por *Toxoplasma*, se ha intentado la identificación de *Toxoplasma* mediante su inoculación en peritoneo de ratón, sin embargo son métodos que tienen la desventaja de ser de diagnóstico tardío (procesamiento prolongado), cuya sensibilidad no ha sido aún cuidadosamente evaluada en pacientes con infección por VIH (28,37,45).

e) Tratamiento.

La asociación pirimetamina un inhibidor de la dehidrofolato reductasa más sulfadiazina, inhibidor competitivo de la dehidrofolato sintetasa se han considerado el tratamiento sinérgico - de elección, ya que dicha combinación bloquea sinérgicamente y de manera secuencial el metabolismo del ácido fólico en el *Toxoplasma* (28). Harris y Col. (46) en estudios de inhibición in vitro de trofozoitos de *Toxoplasma*, demostraron como a una dosis de 500 -- ng/ml de pirimetamina, es igual de eficaz en la inhibición de trofozoitos que la combinación de 100 ng/ml de pirimetamina más 25 -- ug de sulfa. En un estudio llevado a cabo por L. Weiss y Col. --- (47) sobre la farmacocinética de la pirimetamina, en pacientes -- con encefalitis por *Toxoplasma* asociada a infección por VIH, demostraron concentraciones del fármaco en suero 2 a 5 Hrs. posteriores a la administración oral de 25 mg de pirimetamina en un -- rango de 260 a 1411 ng/ml, con la misma dosis los niveles encontrados en LCR fueron de 101 a 246 ng/ml, siendo la vida media del fármaco de 22.7 a 31.2 Hrs. La toxicidad a la médula ósea de los dos fármacos es menor con el uso de ácido fólico (29,48).

El uso de tratamiento anti edema-cerebral a base de esteroides tiene indicaciones limitadas, justificándose su empleo con esquemas cortos de dexametasona ante la presencia de datos -- clínicos que sugieran hipertensión intracraneana o datos tempranos de herniación, se ha reportado por J. Mills (29) el uso temprano del esteroide puede normalizar las imágenes tomográficas, -- obstaculizando el diagnóstico.

Ya que la mayoría de los fármacos disponibles contra --
Toxoplasma están dirigidos contra las formas trofozoíticas y no --
así contra las formas quísticas, se ha planteado que la duración
del tratamiento será mientras que persista el estado de inmunode-
ficiencia, dicho planteamiento se ve apoyado en un estudio reali-
zado por Leport y Col. (49), efectuando un seguimiento de 35 pa-
cientes con toxoplasmosis en el SNC asociada a infección por VIH,
tratados con pirimetamina y sulfadiazina, encontrando una resolu-
ción del padecimiento clínica y tomográficamente en 10 pacientes
a los 2 meses de tratamiento y en 4 de 3 a 5 meses, siendo posi-
ble realizar un seguimiento en 6 pacientes que continuaron con el
tratamiento prolongado, presentando un total de 10 periodos de --
recaída, siete relacionados con la suspensión del tratamiento a --
las 5 semanas y un paciente presentó recaída posterior a 27 meses
de tratamiento.

La eficacia del tratamiento pirimetamina/sulfadiazina --
en el tratamiento de la encefalitis por Toxoplasma asociada a in-
fección por VIH no ha sido específicamente determinada, siendo la
respuesta inicial al tratamiento elevada, sin embargo se han docu-
mentado en un 50 a 80% la incidencia de futuras recaídas una vez
resuelta la fase aguda del padecimiento con dicha asociación de --
fármacos (50), la razón de ello no es del todo atribuible a la --
persistencia exclusivamente de las formas quísticas de Toxoplas-
ma, ya que se ha observado en cortes de cerebro de 15 autopsias --
de pacientes estudiados por el grupo de Leport y Col. (49) la per-
sistencia de la reacción inflamatoria debida a la toxoplasmosis.

Otras drogas que han probado ser útiles en el tratamiento de la toxoplasmosis aguda adquirida en el huésped inmunocompetente, han sido utilizadas en pequeños ensayos en el tratamiento de la encefalitis por *Toxoplasma* asociada a infección por VIH, -- sin por el momento tener una eficacia probada superior a la combinación pirimetamina/sulfadiazina, tal es el caso de la clindamicina sola o en asociación de pirimetamina (28), macrólidos como la espiramicina, utilizada en Europa para prevenir la transmisión -- trasplacentaria de *Toxoplasma*, no demostró eficacia en la prevención de neurotoxoplasmosis en pacientes inmunocomprometidos (50), nuevos macrólidos como la roxitromicina han tenido eficacia en modelos animales, desconociéndose los niveles alcanzados en LCR --- para tener utilidad en el tratamiento de la encefalitis por toxoplasma en humanos (28). Recientemente, estudios con trimetrexate (28) han evidenciado que es un inhibidor de la dehidrofolato reductasa, al parecer más eficaz que la pirimetamina, sin embargo -- éste o cualquier otro agente, por el momento no han sido eficaces en erradicar las formas quísticas de *Toxoplasma* (28). Finalmente se han echo esfuerzos en estimular la deteriorada respuesta inmunológica, específicamente la respuesta mediada por células de los pacientes con infección por VIH, que favorece como se había señalado previamente la instalación y progresión de la toxoplasmosis cerebral, utilizando interferón gamma e interleucina-2 recombinante en asociación con tratamientos antitoxoplasma (28), los resultados en modelos animales son alentadores inclusive en reducir el conteo tisular de formas quísticas, por lo que probablemente a un futuro cercano su empleo sea de forma rutinaria.

TOXOPLASMOSIS CEREBRAL ASOCIADA A INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) EN PACIENTES DEL -- HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

El propósito del presente trabajo es determinar la incidencia, así como las características clínicas, serológicas y radiológicas de la toxoplasmosis cerebral asociada a infección por VIH, en pacientes del Hospital General de México, estableciendo una correlación clínico-anatomopatológica de la afección al SNC en pacientes con infección por VIH y realizando un análisis diagnóstico discriminativo, desde el punto de vista clínico de las manifestaciones neurológicas en tales pacientes, señalando las características clínicas propias de la toxoplasmosis cerebral, así como aspectos serológicos y radiológicos de la misma, para finalmente proponer un perfil de abordaje diagnóstico de dichos pacientes.

Población de Pacientes y Métodos.-

El presente estudio, comprendió de Octubre de 1985 (fecha en que se ingresa el primer paciente con diagnóstico de SIDA, al Servicio de Infectología del Hospital General de México) a Octubre de 1988, con duración total de 3 años. Se revisaron los datos clínicos, serológicos, radiológicos de todo paciente con infección por VIH con manifestaciones de deterioro neurológico a su ingreso. Se incluyeron a todo paciente mayor de 16 años de ambos sexos, con diagnóstico de infección por VIH, según los criterios del CDC (52,53), ingresados al Servicio de Infectología del Hospi

tal General de México. Se excluyeron a pacientes con lesión al -- SNC previa a la infección por VIH, así como cuando se detectó el antecedente reciente de ingesta de medicamentos psicotrópicos. Se eliminaron a pacientes que durante su estancia de estudio se les administrara medicamentos psicotrópicos, presentaran traumatismo craneoencefálico ó se hubiera documentado trastrono metabólico -- sistémico con repercución al SNC.

En los pacientes con infección por VIH que presentaron manifestaciones de deterioro neurológico, éstas fueron agrupadas desde el punto de vista clínico, atendiendo los siguientes grupos sindromáticos propios de afección al Sistema Nervioso Central; -- (a) Síndrome meníngeo; (b) Síndrome encefalítico; (c) Signos de focalización al SNC; (d) Síndrome cerebeloso; (e) Síndrome Craneo hipertensivo, así como manifestaciones de afección del Sistema -- Nervioso Periférico; (a) Síndrome de Neurona Motora Inferior; (b) Síndrome de mielopatía. El reporte histopatológico de autopsia se analizó para establecer una correlación clínico-anatomopatológica de la afección al SNC, detectando a los pacientes que presentaron toxoplasmosis cerebral sin estar asociada a afección por otros pa tógenos oportunistas ni afección de tipo neoplásico, exponiendo - en tales pacientes los resultados de la valoración del citoquímico de LCR, determinación por método de ELISA de anticuerpos contra Toxoplasma del tipo IgM e IgG en suero y LCR, se incluyen los reportes de estudios por Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo.

Resultados.-

La duración del estudio comprendió 3 años, tiempo en el cual se tuvieron 120 pacientes ingresados al Servicio de Infectología del Hospital General de México, con diagnóstico de infección por VIH atendiendo los criterios del CDC, de los cuales 64 - pacientes a su ingreso presentaron manifestaciones de deterioro - neurológico y 9 más las desarrollaron durante su estancia hospitalaria, con un total de 73 pacientes (60.8%) con manifestaciones - clínicas de deterioro neurológico, de los cuales en 65 pacientes se consideraron propias de afección al Sistema Nervioso Central y en 8 pacientes propias de afección al Sistema Nervioso Periférico.

La etiopatogenia de la afección al SNC en los 65 pacientes con infección por VIH, se agrupó de la siguiente manera: (a) Aquellos pacientes que presentaron afección por germen oportunista único: 45 pacientes (69.23%); (b) Asociación de gérmenes oportunistas en SNC: 5 pacientes (7.69%); (c) origen neoplásico: 4 pacientes (6.15%); (d) cambios atribuibles exclusivamente al VIH: 11 pacientes (16.92%). Desglosando estos 4 grupos, se encontró -- como principales causas de afección por germen oportunista único al SNC en pacientes con infección por VIH, TOXOPLASMA GONDII en 17 pacientes (26.15%); Mycobacterias 10 pacientes (15.38%); Cryptococcus 9 pacientes (13.84%); Cytomegalovirus 7 pacientes --- (10.76%). Cytomegalovirus fué el patógeno que se encontró asociado a Mycobacterias en 4 pacientes y en un paciente se encontró -- tanto asociado a Mycobacterias como a Toxoplasma gondii. El linfo

ma fué el origen neoplásico de la afección al SNC en 3 pacientes (4.61%), de los cuales en ningún caso correspondió a linfoma primario del SNC; un paciente presentó infiltración meníngea por sarcoma de Kaposi. Los cambios atribuibles exclusivamente al VIH, correspondió a los observados por microscopía de luz, detectándose la presencia de nódulos microgliales en 11 pacientes (16.92%).

De los 17 pacientes que presentaron afección al SNC exclusiva por Toxoplasma, 14 (82.35%) fueron del sexo masculino y 3 (17.64%) correspondió al sexo femenino. El rango de edades fué -- una mínima de 21 años y una máxima de 45 años, con una media de -- 28.8.

La evolución clínica neurológica de los pacientes con -- toxoplasmosis cerebral, tuvo una duración previa al ingreso con -- rango de 4 días como mínima y una máxima de 35 días, con una me-- dia de 11.5. La toxoplasmosis cerebral fué la infección oportuni-- ta inicial del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en 8 pa--- cientes (47%).

Quince pacientes con toxoplasmosis cerebral se presenta-- ron neurológicamente sintomáticos a su ingreso y 2 pacientes --- (11.76%) fueron asintomáticos neurológicos a su ingreso. Los da-- tos de focalización al SNC se encontraron en 8 pacientes con tox-- plasmosis cerebral (47.05%); seguido de manifestaciones propias -- de un síndrome encefalítico en 3 pacientes (17.64%); el síndrome meníngeo se observó en 2 pacientes (11.76%). La fiebre persistente y la cefalea acompañaron a las manifestaciones neurológicas en

12 pacientes (70.5%). Revisando la presentación clínica de las — otras 3 patologías infecciosas por gérmenes oportunistas más frecuentes en el SNC, asociadas a infección por VIH, se encontró que las manifestaciones propias al síndrome meníngeo predominaron en los pacientes con tuberculosis; 7/10 pacientes (70%); el síndrome encefálico se encontró en 5/7 pacientes (71%) con afección exclusiva por Cytomegalovirus; en los pacientes con criptococosis — no se encontró predominio significativo, en estas tres patologías los signos de focalización al SNC fueron infrecuentemente observados.

De los 17 pacientes con toxoplasmosis cerebral, en 14 — pacientes fué posible obtener determinación de citoquímico de — LCR, con los siguientes resultados; La coloración del LCR fué xan tocrómica en 5/14 (35.7%); la celularidad total fué con un rango de una mínima de 4 células y una máxima de 75 células, con una me dia de 15.2, encontrando un predominio linfocitario de un rango — con mínima del 75% y una máxima del 100%, con media de 82.5; la — media para el conteo de polimorfonucleares fué de 8.7; la hipoglu corráquia se documentó en 4 pacientes (28.5%); se encontró eleva ción de proteínas en 10 pacientes correspondiéndole el 58.8%, va riando de 55 a 257 mg/dl.

En 15 pacientes con toxoplasmosis cerebral se determinó a su ingreso anticuerpos séricos contra Toxoplasma, determinados por técnica de ELISA, montada para anticuerpos totales por IgG e IgM; en 13 pacientes (86.6%) los títulos obtenidos fueron indica dores de exposición pasada con el parásito; en un paciente fue—

ron indicadores de exposición reciente y en solamente un paciente (6.6%), correspondieron a titulaciones sugerentes de toxoplasmosis aguda. En 2 pacientes con títulos por IgG correspondientes a exposición pasada con el parásito, fue posible documentar una elevación de sus titulaciones iniciales a títulos sugerentes de toxoplasmosis aguda en 45 días de haber iniciado su sintomatología -- neurológica. La presencia de anticuerpos contra Toxoplasma IgG e IgM determinados por separado por técnica de ELISA en líquido cefalorraquídeo, se documentó en 2 de 5 pacientes en que fue posible su determinación (40%).

Doce pacientes que al ingreso presentaron signos de focalización al SNC, fueron llevados a Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo, en 9 de ellos se observó imagen única o múltiple, redondeada, hipodensa en la fase simple con reforzamiento -- anular en la fase contrastada, en 7 pacientes dichas imágenes correspondieron a lesiones por Toxoplasma y en 2 de ellos correspondieron a lesiones por linfoma; en 3 pacientes los estudios de TAC de cráneo fueron negativos, sin embargo uno de ellos presentó en hallazgo de autopsia toxoplasmosis cerebral.

Atendiendo criterios clínicos, serológicos y radiológicos se inició tratamiento anti-Toxoplasma, con la combinación -- sinérgica pirimetamina (50 mg/24 Hrs.) y sulfadiazina 1 Gr./4 -- Hrs. en 9 pacientes, con 8 defunciones en un rango de 4 a 90 días de tratamiento, requiriendo asociar tratamiento anti-edema cerebral en 6 pacientes.

En 2 pacientes que presentaron lesión única en la TAC -- se obtuvo una buena respuesta inicial al tratamiento, documentando una resolución tomográfica a los 22 días de tratamiento, en ambos, el tratamiento antitoxoplasma se continuó 3 meses posteriores, uno de ellos fallece por presentar una criptococosis generalizada y el restante continua vivo.

La mortalidad general de los 17 pacientes con encefalitis por Toxoplasma asociada a infección por VIH fué del 94% -- (16 defunciones), teniendo los siguientes factores agravantes; -- Presencia del síndrome de desgaste asociado al VIH, con desnutrición de segundo y tercer grado en 6 pacientes (35%); múltiples lesiones por Toxoplasma en SNC; 11 pacientes (64%); afección asociada por otros patógenos oportunistas en otros órganos o sistemas -- en 12 pacientes (70%).

ETIOPATOGENIA DE LA AFECCION AL SNC EN
65 PACIENTES CON INFECCION POR VIH

GERMEN OPORTUNISTA UNICO.-

Toxoplasma gondii.....	17/65 (26.15%)
Mycobacterias.....	10/65 (15.38%)
Cryptococcus.....	9/65 (13.84%)
Cytomegalovirus (CMV).....	7/65 (10.76%)
Aspergillus.....	1/65 (1.53%)
Cysticercos.....	1/65 (1.53%)

ASOCIACION DE PATOGENOS.-

CMV, TB.....	4/65 (6.15%)
CMV, TB, TOXO.....	1/65 (1.53%)

ORIGEN NEOPLASICO.-

LINFOMA.....	3/65 (4.61%)
S. DE KAPOSI.....	1/65 (1.53%)

CAMBIOS ATRIBUIBLES A VIH.-

NODULOS MICROGLIALES.....	11/65 (16.92%)
---------------------------	----------------

SERVICIO DE INFECTOLOGIA HOSP. GRAL. DE MEX.

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS AL INGRESO EN
17 PACIENTES CON TOXOPLASMOSIS CEREBRAL
ASOCIADA A INFECCION POR VIH

SINDROME DE MASA OCUPATIVA.....	8/17 (47.05%)
SINDROME ENCEFALITICO.....	3/17 (17.64%)
SINDROME MENINGEO.....	2/17 (11.76%)
SINDROME CEREBELOSO.....	1/17 (5.88%)
SINDROME CRANEO HIPERTENSIVO.....	1/17 (5.88%)
ASINTOMATICOS NEUROLOGICOS.....	2/17 (11.76%)

SERVICIO DE INFECTOLOGIA HOSP. GRAL. DE MEX.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL CLINICO-NEUROLOGICO
EN PACIENTES CON AFECCION AL SNC E
INFECCION POR VIH

	TOXO	TE	CRYP	CMV
S. MASA OCUPATIVA	8	1	1	0
S. ENCEFALITICO	3	1	2	5
S. MENINGEO	2	7	3	1
S. CEREBELOSO	1	0	1	1
S. CRANEO-HIPERTENSIVO	1	1	2	0
ASINTOMATICOS	2	0	0	0
TOTAL	17	10	9	7

SERVICIO DE INFECTOLOGIA HOSP. GRAL. DE MEX.

ANTICUERPOS SERICOS CONTRA TOXOPLASMA EN
15 PACIENTES CON TOXOPLASMOSIS CEREBRAL
E INFECCION POR VIH
(Determinados a su Ingreso)

ANTICUERPOS TOTALES: IgM - IgG (ELISA)

MAS DE 300 UI/ml.....	1/15 (6.6%)
200 - 300 UI/ml.....	1/15 (6.6%)
30 - 200 UI/ml.....	4/15 (26.6%)
*MENOR A 30 UI/ml.....	9/15 (60%)

*2 PACIENTES CON ELEVACION A MAS DE
300 UI/ml EN 45 DIAS.

SERVICIO DE INFECTOLOGIA HOSP. GHAL. DE MEX.

Discusión.-

En la República Mexicana hasta Octubre de 1988 se han reportado 1837 casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (54), siendo los casos ingresados al Servicio de Infectología del Hospital General de México 120 pacientes en el periodo comprendido de Octubre de 1985 a Octubre de 1988, por lo que corresponde a los pacientes del Hospital General de México el 6.5%, de la totalidad de pacientes reportados con SIDA en la República Mexicana, porcentaje que para finales de 1988 probablemente corresponda al 10%. Siendo nuestra serie de pacientes con encefalitis por Toxoplasma asociada a infección por VIH, una de las más numerosas de pacientes mexicanos.

En nuestra serie la incidencia observada de toxoplasmosis cerebral, sobre pacientes con infección por VIH más afección al SNC fué del 26.15%, muy similar a la reportada por el grupo de la ciudad de San Francisco del 28% (55), con un total de 103 pacientes con toxoplasmosis cerebral, sobre 366 pacientes con afección al SNC e infección por VIH, constituyendose en una de las series más numerosas de la literatura mundial, grupos de New York reportan una incidencia del 10% y de Baltimore del 8% (24, 56).

Los signos de focalización al SNC fueron la presentación clínica neurológica en el 47% de los pacientes con toxoplasmosis cerebral, teniendo las lesiones por Toxoplasma un efecto de masa ocupativa en SNC. Desde el punto de vista clínico, el diag--

El diagnóstico de toxoplasmosis cerebral puede ser sospechado ante la presencia de signos de focalización al SNC, obligando a descartar tal diagnóstico ante el paciente con infección por VIH más afectación al SNC, ya que en las otras patologías frecuentes de origen infeccioso por gérmenes oportunistas afectando al SNC en pacientes con infección por VIH, las manifestaciones clínicas neurológicas predominantes fueron diferentes a las observadas en la toxoplasmosis cerebral, siendo para los pacientes con afectación por mycobacterias al SNC la presencia de un síndrome meníngeo la manifestación predominante, observada en el 70% de tales pacientes y en la afectación por Cytomegalovirus al SNC, la manifestación predominante correspondió al síndrome encefalítico, observado en el 71% de dichos pacientes.

Quizá uno de los principales factores que influyen sobre el predominio clínico de alguna manifestación neurológica sin dromática propia de afectación al SNC, sea el tiempo de evolución en que se presentan los pacientes, ya que en estadios avanzados predominan las manifestaciones de edema cerebral, independientemente del agente etiológico de la patología infecciosa oportunista, haciendo difícil una valoración clínica orientadora hacia el agente causal.

Los resultados del citoquímico del LCR en los pacientes con toxoplasmosis cerebral no fueron orientadores hacia la existencia de proceso infeccioso agudo en el SNC, ya que los resultados fueron inespecíficos, quizá únicamente sugiriendo la presencia de un proceso inflamatorio crónico en el SNC, destacando de -

manera concistente una discreta pleocitosis con predominio linfocitario, acompañándose de una moderada elevación de las proteínas de LCR, sin embargo los consideramos inespecíficos ya que otras patologías frecuentes al SNC en pacientes con infección por VIH, pueden presentar el mismo patrón, inclusive se han descrito en el síndrome demencial asociado al propio VIH.

El comportamiento serológico de anticuerpos contra toxoplasma en los pacientes estudiados, correspondió en el 86.6% de los casos a titulaciones sugerentes de memoria inmunológica contra el parásito, a pesar de corresponder a determinaciones de pacientes neurológicamente sintomáticos, tal comportamiento apoya la hipótesis de que la toxoplasmosis cerebral asociada a infección por VIH, es el desarrollo de una primoinfección favorecida por el estado de inmunodeficiencia, así también se corroboró la incapacidad de los pacientes con infección por VIH en montar respuestas inmunológicas humorales con anticuerpos de fase aguda del tipo IgM. Documentando en 2 pacientes respuestas montadas por IgG contra Toxoplasma en 45 días. La producción intratecal de anticuerpos contra Toxoplasma no se tuvo oportunidad de documentar, sin embargo en 2 de 5 determinaciones en LCR, se observó presencia de IgG e IgM.

Las imágenes en los estudios de TAC de cráneo, sugerentes de lesiones por Toxoplasma, se encontraron en 9 de 12 estudios practicados ante la evidencia clínica de signos de focalización al SNC, siete de los estudios practicados tuvieron una correlación anatomopatológica de toxoplasmosis cerebral, observando

en 2 pacientes las mismas imágenes pero con afección por linfoma al SNC. Los estudios tomográficos de cráneo fueron negativos en tres pacientes con signos de focalización al SNC, sin embargo en uno de ellos presentó como hallazgo de autopsia toxoplasmosis cerebral, por lo que podría ser valido el utilizar doble dosis de medio de contraste, ante pacientes con función renal normal.

La respuesta al tratamiento pirimetamina/sulfadiazina - va a repercutir en un mejor pronóstico, cuando éste es iniciado en estadios tempranos y con lesiones únicas evidenciadas por la TAC de cráneo, por lo que se sugiere que es el conjunto de datos clínicos, serológicos y de gabinete los que justifican su inicio.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Conclusiones.-

Consideramos que es el conjunto de criterios clínicos, laboratoriales y de gabinete los que justifican el inicio del -- tratamiento anti-Toxoplasma, en pacientes con toxoplasmosis cerebral asociada a infección por VIH, ya que el pronóstico del pa-- ciente está estrechamente relacionado con lo temprano que se inicie, siendo los siguientes criterios:

CRITERIOS CLINICOS;

- a) Presencia de signos de focalización al SNC.
- b) Instalación aguda de los signos de focalización al SNC.

CRITERIOS LABORATORIALES;

- a) Citoquímico de LCR que evidencie pleocitosis moderada con pre-- dominio linfocitario y elevación de proteínas.
- b) Títulos de memoria inmunológica con anticuerpos séricos del -- tipo IgG contra Toxoplasma.

CRITERIOS DE GABINETE;

- a) Estudios de TAC de cráneo que muestren lesiones sugestivas de toxoplasmosis cerebral.

La comprobación del diagnóstico de encefalitis por Toxoplasma en nuestro medio puede ser realizada por:

- a) Demostrando elevación en las titulaciones séricas iniciales -- de anticuerpos contra Toxoplasma del tipo IgG.
- b) Documentando la presencia de anticuerpos contra Toxoplasma en LCR, lo que sugiere fuertemente el diagnóstico.
- c) Biopsia cerebral.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al.
Pneumocystis carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in ---
Previously Healthy Homosexual Men. Evidence of a New Acquired
Cellular Immunodeficiency.
N Engl J Med 1981; 305: 1425-31.
- 2.- Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al.
An Outbreak of Community-Acquired Pneumocystis carinii Pneumo-
nia. Initial Manifestation of Cellular Immune Dysfunction.
N Engl J Med 1981; 305: 1431-8.
- 3.- Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey R, et al.
Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at --
risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).
Science 1983; 220: 868-71.
- 4.- Gallo RC, Wong-Staal P.
A Human T-Lymphotropic Retrovirus (HTLV-III) as the Cause of
Acquired Immunodeficiency Syndrome.
Ann Intern Med 1985; 103: 679-89.
- 5.- Montagnier L.
Lymphadenopathy-Associated Virus: From Molecular Biology to
Pathogenicity.
Ann Intern Med 1985; 103: 689-93.
- 6.- Mc Dougal JS, Kennedy MS, Slish JM, et al.
Binding of HTLV-III/LAV to T4⁺ T cells by a complex of the --
110K viral protein and the T4 molecule.
Science 1986; 231: 382-5.
- 7.- Dalgleish AG, Beverley PCL, Clapham PR, et al.
The CD4 (T4) antigen is an essential component of the recep-
tor for the AIDS retrovirus.
Nature 1984; 312: 763-7.

- 8.- Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC.
Pathogenesis of Infection with Human Immunodeficiency Virus.
N Engl J Med 1987; 317: 278-84.
- 9.- Fauci AS.
The Human Immunodeficiency Virus: Infectivity and Mechanisms
of Pathogenesis.
Science 1988; 239: 17-22.
- 10.- Piot P, Plummer FA, Mhalu PS, Lamboray JL, et al.
AIDS: An International Perspective.
Science 1988; 239: 573-9.
- 11.- Direccion General de Epidemiología, SS.
Consideraciones Sobre las Tendencias del SIDA en México.
SIDA (CONASIDA) 1987; 8: 160-5.
- 12.- Mann JM, Chin J, Piot P, Quinn T.
The International Epidemiology of AIDS.
Am Scientific 1988; 259: 60-9.
- 13.- Valdespino JL, Sepúlveda J, Izazola JA y Col.
Patrones Epidemiológicos del VIH en México.
Memorias de la IV Conferencia Internacional sobre SIDA.
Tomo 1, pag 335, resumen: 5082.
Estocolmo, Suecia Junio 13-16, 1988.
- 14.- Glatt AE, Chirgwin K, Landesman H.
Treatment of Infections Associated with Human Immunodeficiency
Virus.
N Engl J Med 1988; 318: 1439-48.
- 15.- Roch E.
Compendio de Toxoplasmosis.
Bl. Patris; Primera Edición: 1971.

- 16.- Catterall JR, Hofflin JM, Remington.
Pulmonary Toxoplasmosis.
Am Rev Respir Dis 1986; 133: 704-5.
- 17.- Milligan SA, Katz MS, Craven PC, et al.
Toxoplasmosis Presenting as Panhypopituitarism in a Patient ---
with the Acquired Immune Deficiency Syndrome.
Am J Med 1984; 77: 760-4.
- 18.- Nistal M, Santana A, Paniaqua R, Palacios J.
Testicular Toxoplasmosis in Two Men with the Acquired Immuno--
deficiency Syndrome (AIDS).
Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 744-6.
- 19.- Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS.
Toxoplasmic Encephalitis in Patients with Acquired Immune Defi
ciency Syndrome.
JAMA 1984; 252: 913-7.
- 20.- Pinkerton H, Henderson RG.
Adult toxoplasmosis: A previously unrecognized disease entity
simulating typhus-spotted fever group.
JAMA 1941; 116: 807-14.
- 21.- Vietzke WM, Gelderman AH, Grimley DM, et al.
Toxoplasmosis complicating malignancy.
Cancer 1968; 21: 816-27.
- 22.- Chernik NL, Armstrong D, Posner JB.
Central nervous system infections in patients with cancer.
Medicine 1973; 52: 563:81.
- 23.- Hooper DL, Fruitt A, Rubin RH.
Central nervous system infection in the chronically immuno--
suppressed.
Medicine 1982; 61: 166-88.

- 24.- Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, et al.
Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: Analysis of 50 patients.
Ann Neurol 1983; 14: 403-18.
- 25.- Pitchenik AE, Fischl MA, Walls KW.
Evaluation of cerebral mass lesions in acquired immunodeficiency syndrome, letter.
N Engl J Med 1983; 308: 1099.
- 26.- Pitchenik AE, Fischl MA, Dickinson GM, et al.
Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians: Evidence of a new acquired immunodeficiency state.
Ann Intern Med 1983; 98: 277-84.
- 27.- Clumeck N, Sonnet J, Taelman H, et al.
Acquired immunodeficiency syndrome in African Patients.
N Engl J Med 1984; 310: 492-7.
- 28.- Luft BJ, Remington JS.
AIDS Commentary: Toxoplasmic Encephalitis.
J Infect Dis 1987; 157: 1-6.
- 29.- Mills J.
Pneumocystis carinii and Toxoplasma gondii Infections in Patients with AIDS.
Rev Infect Dis 1986; 8: 1001-11.
- 30.- Frenkel JK, Escarjadio A.
Cyst Rupture as a Pathogenic Mechanism of Toxoplasmic Encephalitis.
Am J Trop Med Hyg 1987; 36: 517-22.
- 31.- Navia BN, Petito CK, Gold JWM, Cho E-S, Jordan BD, Price RW.
Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: Clinical and neuropathological findings - in 27 patients.
Ann Neurol 1986; 19: 224-38.

- 32.- Navia BA, Cho E-S, Petito CK, Price RW.
The AIDS dementia complex: I y II Neuropathology.
Ann Neurol 1986; 19: 517-35.
- 33.- Fischer PA, Enzensberger W.
Neurological Complication in AIDS.
J Neurol 1987; 234: 269-79.
- 34.- Gabuzda DH, Hirsch MS.
Neurologic Manifestations of Infection with Immunodeficiency
Virus. Clinical Features and Pathogenesis.
Ann Intern Med 1987; 107: 383-91.
- 35.- Potasman I, Resnick L, Luft B, Remington JS.
Intrathecal production of antibodies against Toxoplasma ---
gondii in patients with toxoplasmic encephalitis and the ---
acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).
Ann Intern Med 1988; 108: 49-51.
- 36.- Weiss LM, Udem SA, Tanowitz H, Wittner M.
Western Blot analysis of the antibody response of patients -
with AIDS and toxoplasma encephalitis: Antigenic diversity -
among Toxoplasma strains.
J Infect Dis 1987; 157: 7-13.
- 37.- Araujo FG, Remington JS.
Antigenemia in recently acquired acute toxoplasmosis.
J Infect Dis 1980; 141: 144-50.
- 38.- Donovan MJP, Sheldon JJ, Hensley GT, et al.
Central nervous system disease in aquired immunodeficiency -
syndrome: Prospective correlation using CT, MR Imaging, and
pathologic studies.
Radiology 1986; 158: 141-8.
- 39.- Levy RM, Rosenbloom S, Perrett LV.
Neuroradiologic Findings in AIDS: A Review of 200 Cases.
AJR 1986; 147: 977-83.

- 40.- Whelan MA, Kricheff II, Handler N, et al.
Acquired immunodeficiency syndrome: Cerebral computed tomographic manifestations.
Radiology 1983; 149: 477-84.
- 41.- Elkin ChM, Leon E, Grenell SL, Leeds NE.
Intracranial lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. Radiological (Computed Tomographic) Features.
JAMA 1985; 253: 393-6.
- 42.- Parkash AE, Maccabee PJ, Sher JA, Landesman SH, Hotson G.
CNS toxoplasmosis in acquired immune deficiency syndrome: a clinical-pathological-radiological review of 12 cases.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49: 744-8.
- 43.- Moskowitz LB, Hensley GT, Chan JC, et al.
Brain biopsies in patients with acquired immune deficiency syndrome.
Arch Pathol Lab Med 1984; 108: 368-71.
- 44.- Kelly WM, Zawadzki MB.
Acquired immunodeficiency syndrome: Neuroradiologic Findings.
Radiology 1983; 149: 485-91.
- 45.- Santos JG.
Toxoplasmosis. A Historical review, direct diagnostic microscopy, and report of a case.
A.J.C.P. 1975; 63: 909-15.
- 46.- Harris C, Salgo MP, Tanowitz HB, Wittner M.
In vitro assessment of antimicrobial agents against *Toxoplasma gondii*.
J Infect Dis 1988; 157: 14-22.
- 47.- Weiss LM, Harris C, Berger M, Tanowitz HB, Wittner M.
Pyrimethamine concentrations in serum and cerebrospinal fluid during treatment of acute toxoplasma encephalitis in patients with AIDS.
J Infect Dis 1988; 157: 580-3.

- 48.- Wanke CH, Tuazon CU, Kovacs A, et al.
Toxoplasma encephalitis in patients with acquired immune ---
deficiency syndrome diagnosis and response to therapy.
Am J Trop Med Hyg 1987; 36: 509-16.
- 49.- Leport C, Raffi F, Matheron S, et al.
Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyri-
methamine/sulfadiazine combination in 35 patients with acqui-
red immunodeficiency syndrome. Efficacy of long-term conti-
nuous therapy.
Am J Med 1988; 84: 94-9.
- 50.- Haverkos HW.
Assessment of therapy for toxoplasma encephalitis. The TE -
study group.
Am J Med 1987; 82: 907-14.
- 51.- Leport C, Vilde JL, Katlama, et al.
Failure of spiramycin to prevent neurotoxoplasmosis in imm-
unosuppressed patients.
JAMA 1986; 255: 2290.
- 52.- Centers for Disease Control, U.S. Department of Health and -
Human Services; Atlanta, Georgia.
Classification System for Human T-Lymphotropic Virus Type -
III/Lymphadenopathy-Associated Virus Infections.
Ann Intern Med 1986; 105: 234-7.
- 53.- Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Pro-
gram, Center for Infectious Diseases, CDC.
Revision of the CDC Surveillance Case Definition for Acqui-
red Immunodeficiency Syndrome.
MMWR 1987; 36 (1S): 3S-15S.
- 54.- Dirección General de Epidemiología, SS.
Situación del SIDA en México hasta el primero de octubre de -
1988.
CONASTIDA 1988; 2(10): 454-66.

- 55.- Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML.
Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSP and review of the literature.
J Neurosurg 1985; 62: 475-95.
- 56.- McArthur JC.
Neurologic Manifestations of AIDS.
Medicine 1987; 66: 407-37.

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CIENTIFICA

Vo. BO. FRANCISCO HIGUERA RAMIREZ.
DR. JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGIA.
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE LA ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGIA.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, SS.