

16  
24º 11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

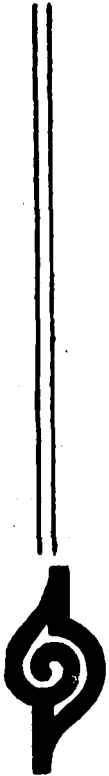
**MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS DEL SIDA  
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL SUR PICACHO  
UN ESTUDIO RETROSPECTIVO, OBSERVACIONAL  
Y DESCRIPTIVO**

**T E S I S  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A :  
DR. MIGUEL ANTONIO DELGADO TOLEDANO**

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1990

**FALLA DE ORIGEN**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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:**

I.- Introducción y antecedentes .....	1
a) Breve historia del descubrimiento del VIH y otros retrovirus.....	3
b) Características y complica- ciones neurológicas en el SIDA.....	7
II.- Justificación.....	19
III.- Objetivos.....	20
IV.- Materiales y Métodos.....	21
V.- Resultados.....	23
VI.- Discusión y Conclusiones.....	41
VII.- Bibliografía.....	47
VIII.- Anexos ( Figuras y tablas )	
Tabla A.....	14
Figura 1.....	18
Tablas de resultados 1 a 12.....	29

En la primavera de 1981 se identificó el síndrome de inmunodeficiencia adquirida ( SIDA ), fecha en que los Centros de Control de Enfermedades ( CDC ) de Estados Unidos, recibieron dos comunicados de un número inusualmente alto de casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* y sarcoma de Kaposi en homosexuales jóvenes previamente sanos de la ciudad de Nueva York y de los Angeles (1, 2).

Todos los pacientes presentaban datos de inmunosupresión celular, sin causa manifiesta. Por la naturaleza rara y grave de las enfermedades, los centros mencionados establecieron un comité de trabajo para estudiar el síndrome, al parecer nunca antes descrito (2, 3).

En la década de los setentas, se pensó que las enfermedades infecciosas ya no eran un problema importante en los países desarrollados (3, 4, 5, 24, 25, 26) y los recursos dentro de la investigación médica se volcaron hacia las enfermedades degenerativas, cáncer y los trastornos cardiovasculares (26).

Este concepto fue desplazado al inicio de la década de los 80's con el advenimiento del SIDA(93, 4, 5, 6, 12, 13, 14, 22, 24, 25, 26), está una enfermedad devastadora es causada por una clase de agente infeccioso - retrovirus - que había sido encontrado en humanos solo unos pocos años antes (24, 25, 26, 27, 30, 31, 32). La ciencia respondió rápidamente y en solo

dos años ( de la mitad de 1982 a 1984 ), se había establecido el comportamiento epidémico e identificado un nuevo retrovirus, el virus de la inmunodeficiencia humana ( VIH ), agente etiológico de esta nueva enfermedad (24, 25, 26).

La retrovirología humana es una de las áreas más excitantes y jóvenes de la medicina moderna y la biología. De 1978 a la fecha, se han descubierto cinco retrovirus humanos (24, 25, 26, 27)

En 1910 Peyton Rous del Instituto Rockefeller, aisló el primer retrovirus capaz de inducir neoplasias malignas en los músculos, huesos y tejidos de los vasos sanguíneos de las gallinas (61). Durante los siguientes 50 años virus similares fueron descubiertos (24, 25). En la década de los 50's, Ludwik Gross del Hospital de Veteranos del Bronx, demostró que la leucemia tenía un origen viral (32). William Jarret en 1960, mostró que el virus de la leucemia felina era capaz de producir no sólo neoplasias de células sanguíneas, sino también aplasias y una deficiencia inmune similar a la observada tardíamente en los pacientes con SIDA (22, 23, 24, 25).

Con la ayuda del microscopio electrónico en 1960, se identificó el material genético de ciertos retrovirus como RNA, por lo que fueron conocidos por el término descriptivo de virus " RNA de Neoplasias " (61, 62, 63).

A principios de los 70's, Howard Temin de la Universidad de Wisconsin, propuso que el ciclo de vida de un retrovirus exógeno, incluye una fase de DNA intermediario denominado " Provirus " (24, 25, 26, 27, 61, 62). Temin descubrió la transcriptasa reversa ( hallazgo hecho de manera independiente y de forma simultánea por David Baltimore del Instituto de Massachusetts ), sentando las bases de la teoría proviral (24, 25, 26, 62).

Por muchos años se pensó que en la naturaleza el flujo de información genética iba desde el DNA ( donde reside la información ), hacia el RNA, que servía como un intermediario para la síntesis de proteínas (24). Esta proposición del flujo de información genética en una sola dirección, fue conocido como " Dogma Central " de la biología molecular. Esta teoría quedó obsoleta con el descubrimiento de los retrovirus (12, 13, 14, 24, 25, 26, 27).

En el año de 1976, Doris Morgan, Francis Ruscetti y Robert Gallo, encontraron que algunos linfocitos T liberaban un factor de crecimiento después de ser estimulados, ahora conocido como Interleucina 2 ( IL-2 ). Gracias al descubrimiento anterior, estos mismos autores durante 1978-79, aislaron el primer retrovirus de dos pacientes con leucemia, el virus de la leucemia de células T del humano ( HTLV-1 ) (24, 25, 26, 27,

60, 61, 62). Las características epidemiológicas del HTLV-1 esclarecieron, no solo su comportamiento, sino también las vías de transmisión de una persona a otra. La gran variación en la prevalencia dentro de las áreas afectadas, mostró que el HTLV-1 es transmitido por sangre contaminada, contacto sexual y probablemente en lactantes de madres infectadas por medio de la leche materna (24, 25, 26).

Dos años después del descubrimiento del HTLV-1, el mismo grupo aisló un segundo retrovirus ( 50% homólogo ), de un paciente con leucemia de células pilosas ( HTLV-II ) (24, 25, 26, 27, 61, 62). Los informes de una nueva enfermedad, caracterizada por datos de inmunodeficiencia celular, apuntaban hacia un posible origen en un retrovirus (24, 25, 26, 27, 63).

Utilizando las mismas técnicas que se habían desarrollado para el cultivo del HTLV-I, Montagnier y colaboradores en 1983, hallaron un retrovirus en el nódulo linfático de un enfermo con linfadenopatía persistente, este era distinto de los retrovirus previamente conocidos (24, 25, 26). Una serie de trabajos por Gallo y colaboradores, probaron convincentemente que un nuevo retrovirus, el HTLV-III ( ahora denominado VIH ), era el agente causal del SIDA (23, 24, 25, 26, 32, 37, 39).

El VIH representa un nuevo miembro de la familia de los retrovirus ( subfamilia lentivirus ) (67). La estructura del

VIH semeja a la de otros retrovirus, comparte propiedades morfológicas, biológicas y moleculares y al igual que los otros tiene la habilidad de invertir el flujo de información genética.

Mientras el HTLV-I tiene capacidad oncogénica, el VIH es citopático para las células blanco, formando sincitios entre las células no infectadas e infectadas (68). En 1986 el grupo del "Instituto Pasteur", identificó un segundo retrovirus denominado VIH-2, capaz de producir el mismo síndrome (67). El VIH-1 y VIH-2 tienen estructura similar, si bien algunos genes particulares pueden ser identificados en cada subtipo (67, 68, 69, 70). En ambos, la partícula viral consiste de 2 cadenas idénticas y simples de RNA, con proteínas nucleares y enzimas que son importantes en el ciclo de vida. La microscopia electrónica, lo muestra como denso y con diámetro mayor de 100 nm (70).

Desde que el virus del SIDA fue reconocido, también fue evidente su replicación preferentemente sobre los linfocitos CD4 ( marcador de superficie de membrana ), sugiriendo que el antígeno CD4 ( glucoproteína de 58 KDa ), era el receptor para la infección viral. El ciclo de vida del VIH, se inicia con la unión de la envoltura lipídica ( glucoproteína 120 ), al receptor CD4 de la superficie de los linfocitos. Existe una interacción entre la gp120 y el CD4, que sugirió que un meca-



nismo de endocitosis mediada por receptor era la causa de la entrada del virion a la célula (24, 25). Estudios recientes han demostrado que otras moléculas en la superficie de la célula pueden ser importantes para la entrada del virus (68, 69). Los estudios en vitro de líneas celulares de fibroblastos y células gliales humanas CD4 negativas, han sugerido que el VIH entra a la célula por rutas diferentes a la previamente mencionada (68, 69). La gp41 del VIH contiene una secuencia de nucleótidos semejantes a la región que induce fusión en los paramixovirus. La teoría propuesta en la actualidad, es que la gp120 se une a la superficie de la célula mediante el CD4, sin embargo la fusión de un dominio de la gp41 con la membrana celular es requerida como evento secundario para la entrada del virus a la célula (71, 72). La infección de fibroblastos también enfatiza la posibilidad de que estas células sean un reservorio importante del VIH. A través de sus interacciones con los linfocitos CD4 circulantes, es posible que estas células estromales sean una fuente constante de infección para el sistema hematopoyético. Además, la infección de fibroblastos podría explicar las anomalías del tejido conectivo observadas en casos de SIDA.

En el cerebro, la infección de macrófagos y células gliales ha sido demostrada por ME e hibridación in situ. Las biopsias de duodeno y recto también han mostrado la presencia del

VIH, tanto en células crípticas como de la lámina propia (68, 69, 70).

El aislamiento del VIH del tejido cerebral y del líquido cerebrospinal ( LCR ), demuestra que el virus juega un papel central en los síndromes neurológicos observados en la infección tardía por VIH(38, 39, 41, 42, 73, 74). Varios informes han comprobado la multiplicación del VIH en macrófagos/monocitos en cerebro y recientemente Fauci (68), ha documentado la presencia del virion en astrocitos, oligodendrocitos, células gliales, así como en las células endoteliales de los capilares cerebrales. Debido a que el macrófago es la célula más comunmente infectada en el cerebro, se ha sugerido que con la entrada del VIH a esta célula, se liberan citocinas u otros factores que son tóxicos directos para las neuronas (67).

Informes recientes demuestran que los neuropéptidos pueden inducir la liberación de IL-1, TNF-alfa ( Factor de Necrosis Tumoral ) e IL-6, resultando en el daño de las células nerviosas y posiblemente por otro lado, en la activación del VIH en fase latente. El VIH también puede estimular directa o indirectamente a los astrocitos para producir factores citotóxicos, similares al TNF-alfa. Datos preliminares muestran que el VIH, también es capaz de inhibir el crecimiento de neuronas, mientras que la gp120 puede ocasionar muerte neuronal.

El VIH, al ingresar al organismo puede tomar varios caminos. Amenudo, primero se replica en forma abundante y aparece libre en líquidos corporales ( como líquido cefalorraquídeo y sangre ), esta primera etapa puede acompañarse de fiebre, rash, síntomas generales y algunas veces manifestaciones neurológicas ( meningitis aguda aseptica ) (38, 39, 40, 67, 68, 69).

Pocas semanas después de la infección, la cantidad del virus en la circulación y el líquido cerebroespinal disminuye marcadamente y los síntomas iniciales desaparecen. Si bien el virus es difícil de encontrar, aún esta presente, no solo en los linfocitos CD4, sino también en otra clase de células inmunes, células del sistema nervioso, intestino y probablemente en algunas células de la médula ósea, como se ha demostrado por cultivos celulares y en tejidos de seres humanos infectados (69).

Dos a 10 años después del inicio de este período asintomático, la replicación del virus otra vez es intensa y la infección entra al estadio final. Bajo este curso tan variable las interacciones entre la célula huésped y el virión son complejas. El resultado final es la inmunosupresión que lleva al desarrollo de infecciones oportunistas y neoplasias.

En la etapa final, la infección por VIH puede producir un síndrome de alteraciones neurológicas, denominado complejo-Demencia- SIDA (5, 6, 7, 14, 17, 20, 34, 35, 36, 38, 41, 46, 47).

Se calcula que alrededor de 1 a 1.5 millones de seres humanos, se encuentran infectados por el VIH (48, 67) y se espera que 5 millones más se infectarán para 1993 (22, 28). Si bien la gran mayoría de los individuos infectados se encuentran en la actualidad asintomáticos, el VIH tiene la capacidad de causar un deterioro progresivo e insidioso en las funciones inmunes del huésped, conduciendo a una inmunosupresión profunda (67). Se ha estimado que aproximadamente un 26 a 36% de los individuos infectados con el VIH, desarrollaran SIDA en los 7 primeros años que siguen a la infección, mientras un 40% adicional mostrarán otros signos de disfunción inmune (22).

Hasta ahora todo indica que los individuos que progresan a SIDA morirán, con una tasa de mortalidad mayor al 90% a los 2 años de diagnóstico (48).

Se han informado a la Organización Mundial de la Salud (OMS), hasta marzo de 1989, 100, 862 casos en la región de las Américas, que representan el 70% de los casos de SIDA en el mundo. En los Estados Unidos, se han reportado más de 88 mil casos, en latinoamérica 8,887. México, con 2,158 casos

representó el 81% del total de individuos con SIDA en América Central. La tasa de mortalidad para este mes en nuestro país fue de 45%, con una relación hombre:mujer de 11:1. El grupo de edad más afectado fue el económicamente activo, es decir, se registró una mortalidad de más de 90% en aquellos sujetos entre los 25 a 44 años. El factor de riesgo más importante en los hombres ha sido la homosexualidad con 51.1%, seguido de la hemotransfusión; en cambio, en el grupo de mujeres el 66.9% lo ocupa las hemotransfusiones, con 32.7% debido a la transmisión sexual (66).

Durante el inicio de la epidemia del SIDA, las infecciones oportunistas y las neoplasias fueron los problemas primordialmente detectados, un poco más tarde se demostró que la disfunción neurológica, puede ser atribuida directamente a la infección por el virus (52, 54, 55, 56, 57, 58). Aproximadamente el 60% de los enfermos que desarrollan SIDA tienen síntomas neurológicos y un 80 a 90% muestran anormalidades neuropatológicas en la autopsia (73, 74, 75, 76, 77, 78).

En la mayoría de los adultos la enfermedad neurológica es reconocida en pacientes que ya tienen síntomas sistémicos atribuidos a la infección por el VIH (46, 49, 55, 73). El sistema de clasificación del CDC de Atlanta, incluye ahora un subgrupo de pacientes sin síntomas sistémicos, que se presen-

tan con mielopatía, demencia y/o neuropatía periférica, con seropositividad para el VIH (55). Levy y McArthur, han informado que un 10% de los casos SIDA, muestran anormalidades neurológicas como síntoma de inicio de la enfermedad (80).

Problemas neurológicos frecuentes en pacientes con SIDA incluyen: infección por oportunistas como toxoplasmosis, criptococosis, tuberculosis, histoplasmosis y otros virus que desencadenan enfermedad neurológica (74, 75, 80, 81, 82). El desarrollo de linfoma primario del sistema nervioso central en enfermos con SIDA, ha sobrepasado la incidencia anual de otros tumores e incluso, para 1991 se piensa que será más común que el astrocitoma (76, 80, 82). Otros síndromes que no habían sido explicados previamente y que ahora se reconocen con mayor frecuencia son: el complejo Demencia-SIDA, mielopatía vácuolar, meningitis aséptica y la neuropatía periférica (69, 70, 71, 72, 73)(Fig 1)

Los resultados de estudios retrospectivos sugieren que la incidencia de la meningitis aséptica aguda, clínicamente aparente es del 5 al 10% (33, 48, 80, 82, 83). Ho y colaboradores han informado, un síndrome febril al momento de la seroconversión para el VIH, semejante al de la influenza, acompañado de cefalea, meningismo y pleocitosis persistente en el líquido cerebrospinal (69, 70). Características clínicas de este sín-

drome incluyen fiebre, cefalea, signos meningeos, afección de pares craneales sobre todo el quinto, séptimo y octavo par (69, 70). El LCR muestra características inespecíficas, pero la pleocitosis en un rango de 20 a 300 células/ml junto con un incremento de proteínas, deben hacer sospechar el diagnóstico. (tabla A).

Si bien, otros virus pueden causar meningitis aséptica en pacientes con SIDA (33), el VIH parece ser la causa más común. La meningitis aguda aséptica, no se presenta en todos los casos de SIDA y puede ser silenciosa en otros (34, 48, 80). En un grupo de homosexuales, asintomáticos y VIH positivos, la pleocitosis mononuclear estuvo presente en 18%, mientras el VIH se aisló del LCR en el 29% (48).

Una variante más indolente de meningitis relacionada al VIH ha sido descrita, solo con cefalea y pleocitosis de bajo grado (48). El incremento de proteínas en el LCR, así como la elevación de inmunoglobulinas con bandas oligoclonales se ha demostrado hasta en un 46%. Los estudios radiográficos en estos casos muestran que tanto la tomografía, como la Resonancia Magnética, tienen una buena sensibilidad para mostrar la atrofia cortical, con la que se relaciona esta enfermedad (33, 48, 80, 82, 83). Típicamente los síntomas agudos de esta entidad se autolimitan, por lo que no requiere terapia alguna;

después de 2 o 3 semanas el individuo se encuentra asintomático (48).

Con mucho, la complicación neurológica más frecuente de los enfermos con SIDA es el complejo Demencia-SIDA ( Navia, 1986). Esta alteración asociada con la infección del VIH, ha sido denominada encefalitis subaguda (Snider, 1983) y encefalopatía por SIDA ( Shaw, 1985) (Tabla A).

El síndrome se caracteriza en forma temprana por el daño en la memoria y la concentración, seguido de apatía y aislamiento social que pueden simular un estado depresivo (69). Las características del síndrome en el estudio de Navia y colaboradores mostraron que el daño en la consciencia, pensamiento y movilidad caracterizan esta alteración. La dificultad en la lectura, concentración y abulia son a veces sorprendentes.

El enfermo toma grandes pausas antes de contestar y exhibe una gran torpeza. La cefalea es ligera y los síntomas motores son menos frecuentes e incluyen dificultad en el equilibrio, debilidad y mioclonos (69, 80, 83, 84, 85, 86). En un 10% se presentan crisis convulsivas, mientras que los síntomas psiquiátricos y signos de depresión, psicosis, manía y catatonía han sido descritos con menor frecuencia (69, 82, 83, 84, 85, 86, 97, 98, 99).



Tabla A.

CARACTERISTICAS CLINICAS Y PATOLOGICAS ASOCIADAS CON LA INFECCION  
DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

DESORDEN NEUROLOGICO	PREVALENCIA	DATOS CLINICOS	PATOLOGIA
Encefalitis Subaguda	90%	Deficit cognocitivo, perdida de la memoria, signos piramidales, ataxia, debilidad, convulsiones, mioclonos	Gliosis, palidez de mielina, necrosis focal, inflamación perivascular.
Neuropatía Periférica	10-50%	disestesias, parestesias, debilidad, disfunción autónoma.	desmielinización, pérdida axonal, inflamación
Mielopatía vacuolar	11-22%	ataxia, paraparesia espástica incontinencia	degeneración vacuolar de cordones laterales y posteriores.
Meningitis aséptica	5-10%	cefalea, fiebre, signos meningeos, parálisis de nervios craneales y pleocitosis persistente en LCR.	

Gabuzda, et al. Annals Of internal  
Medicine, 1987; 107: 383-91.

Debido a que la mielopatía vacuolar acompaña al síndrome de demencia-SIDA hasta en un 50% de los enfermos, las paraparesias y trastornos en la deambulación son un hallazgo común (33). Petit y colaboradores, han demostrado la presencia de mielopatía vacuolar en 20 de 89 pacientes examinados en estudios de necropsia (36). En dicho estudio, la mielopatía fue definida por la vacuolización en la médula espinal, de la sustancia blanca, con infiltración de macrófagos llenos de grasa.

Las vacuolas demostraron un patrón difuso, sin embargo tendieron a ser más numerosas a nivel de columna torácica sobre los cordones laterales y posteriores. La debilidad y los síntomas motores fueron las características clínicas más importantes.

Se han informado casos de vasculitis en sistema nervioso central, posiblemente debidos a la infección por el VIH. Se piensa que tiene relación con una respuesta de tipo autoinmune (82).

La inmunodeficiencia ocasionada por la infección del VIH, hace posible ver en estos enfermos, un amplio rango de infecciones por gérmenes oportunistas. El patrón de infecciones es similar al observado en otra población de enfermos, también inmunosuprimidos, como los trasplantados.

Los agentes virales más frecuentes son los papovavirus y los Herpes simples incluyendo al citomegalovirus. Sin embargo, se han descrito afecciones cerebrales debidas a virus de Epstein-Baar, adenovirus que son menos frecuentes. El citomegalovirus (CMV) , es bien reconocido en pacientes con SIDA, la encefalitis con retinitis y afección gastrointestinal son característicos. La encefalitis por CMV se presenta con cefalea, fiebre, alteraciones del estado de conciencia y meningismo. Signos de focalización son menos frecuentes e incluyen afasia, neuropatía craneal y debilidad focal. El LCR muestra pleocitosis e incremento en el contenido de proteínas, mientras la tomografía de cráneo demuestra atrofia cortical o sin alteraciones ( 80, 81, 82, 83, 84).

La leucoencefalopatía múltifocal progresiva, inicialmente descrita por Astrom en 1958, ocurre en condiciones asociadas a un defecto de la inmunidad celular. En la serie presentada por Brooks, el 3% de los casos asociados al SIDA, se identificaron (34). Se estima que la incidencia de leucoencefalopatía múltifocal progresiva en enfermos con SIDA es de 1 a 3% (34).

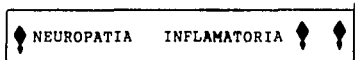
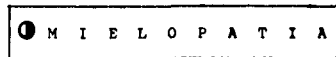
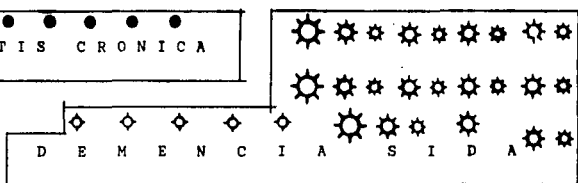
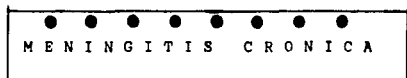
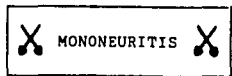
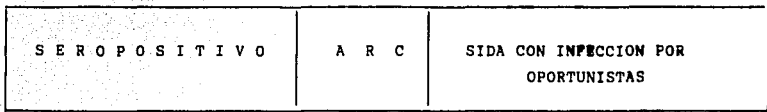
El síntoma de presentación es la debilidad de extremidades inferiores, seguido de disfunción mental, dificultad en la deambulación, ataxia y pérdida visual que se presentan hasta en el 40% de los casos (34).

La toxoplasmosis, una infección causada por un protozooario intracelular obligado, toxoplasma gondii, es una de las infecciones más comunes en estos enfermos. La infección a SNC produce meningoencefalitis focal o difusa, con necrosis celular, nódulos de microglia e inflamación perivascular. La incidencia varía de acuerdo al grupo de estudio, existe un riesgo mayor para los pacientes Haitianos con SIDA, aproximadamente se encuentra entre el 2 al 13%. Característicamente la tomografía muestra lesiones profundas que refuerzan con el medio de contraste. La letargía, crisis convulsivas y debilidad, son frecuentes. Los datos de focalización también se han informado en estos casos( 48, 75, 80, 82).

La mayoría de las infecciones por Criptococo neoformans en sujetos con SIDA, tiene localización en SNC. Su incidencia es de aproximadamente 7% (81). El diagnóstico se establece por el hallazgo del germen en el LCR. La prueba con tinta china tiene una sensibilidad mayor al 80%, mientras que la determinación de anticuerpos anti-criptococo alcanzan hasta un 99% de sensibilidad cuando son practicados en sangre y LCR(75).

Si bien la evaluación y tratamiento de un enfermo con SIDA y manifestaciones neurológicas es difícil, protocolizar la forma de estudio y la terapéutica seguramente proporcionarán un mejor cuidado y una mejor comprensión del daño neurológico debido al VIH y/o infecciones oportunistas.

# SIDA



Ho D. David. Annals of internal  
Medicine, 1989; 111: 405-10.

o

- 81 -

### J U S T I F I C A C I O N

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida ( SIDA ), sigue siendo un gran problema de Salud Pública en el mundo, especialmente por afectar a la población joven. El VIH se ha propagado exponencialmente y se espera que las tasas de seroprevalencia y casos SIDA continuen incrementándose al menos durante los próximos años. Las complicaciones neurológicas ocurren frecuentemente y esto hace necesario determinar la prevalencia y las características en nuestra población, con la finalidad de protocolizar el estudio de estos enfermos y poder ofrecer un diagnóstico más rápido y certero, con un gasto económico menor.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE SIDA EN EL HCS PEMEX

Objetivos

1. Determinar la prevalencia de las anomalías neurológicas en los enfermos con SIDA.
  2. Estimar la frecuencia de los diversos síndromes neurológicos asociados con SIDA.
  3. Correlacionar las anomalías clínicas con el resultado de la punción lumbar y la imagen tomográfica en los enfermos con SIDA.
-

#### MATERIALES Y METODOS:

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados a partir de Junio de 1985 a Noviembre de 1989. Más de 3 mil pruebas en sangre venosa para anticuerpos contra el VIH, por el método de ELISA ( Enzime Linked Immunosorbent Assay ), fueron realizadas en el Hospital Central Sur de Concentración Nacional " Picacho " desde Abril de 1987 hasta Noviembre de 1989.

Se identificaron 102 casos seropositivos, que se confirmaron por Western blot ( Ing. de Laboratorios de Investigación Biotéc ).

Los expedientes clínicos y radiográficos de 40 enfermos que cumplieron los criterios dictados por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta ( CDC ), fueron revisados para este estudio retrospectivo.

Una historia médica detallada que incluyó antecedentes de transfusiones de productos sanguíneos, durante los 8 años previos al diagnóstico de SIDA, homosexualidad, número de parejas sexuales, abuso de drogas intravenosas y de jeringas contaminadas o no esterilizadas fueron realizadas en cada caso.

Se recabaron los datos de la exploración física, con énfasis en el aspecto neurológico, de los exámenes paraclínicos



se obtuvo datos de la biometría hemática, química sanguínea, pruebas funcionales hepáticas, electrolitos séricos, plaquetas, tiempo de protrombina, tromboplastina, examen general de orina, estudio de subpoblaciones de linfocitos y relación CD4/CDB, tele de tórax y abdomen. Se incluyeron todos los estudios de Tomografía computarizada de cráneo ( TCC ) y líquido cerebroespinal ( LCR ), realizados en estos enfermos ( solo fueron practicados cuando existió una indicación clínica ).

Del estudio del LCR, se recabó información sobre contenido de glucosa, proteínas, cloro, celularidad, determinaciones de anticuerpos anti-toxoplasma, anti-herpes virus, anti-VIH, cultivos de bacterias y hongos, tinción de Gram, Ziehl-Neelsen y tinta china.\*

El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central (  $\bar{X}$ , promedios, modo ) y medidas de dispersión ( Desviación y error estandar, percentiles ).

\* Los estudios de anticuerpos, a excepción de las determinaciones anti-VIH fueron realizados fuera de la Institución.

## RESULTADOS:

De enero de 1985 a Noviembre de 1989, fueron diagnosticados 40 enfermos con SIDA, de acuerdo a los criterios dictados por el CDC y la OMS ( 1, 60, 66). Se excluyeron del estudio 5 enfermos, por ser menores de 13 años, no ser vistos en nuestro servicio y por la dificultad de obtener datos clínicos confiables.

Veintitres (65%) hombres y 12 (35%) mujeres, con rango de edad de 13 a 62 años ( media  $37.9 \pm$  DE 11.7 años ). La relación hombre:mujer fue de 2:1. De acuerdo al grupo de edad los individuos más afectados estuvieron entre los 25 a 44 años con 51% ( 18 de 35 ), de estos el 72% ( 13 de 18 ) fueron hombres; el segundo grupo más afectado fue el de 45 a 64 años, que representó 34% ( 12 de 35 ), de los que 58% ( 7 de 12 ) fueron varones. Hubo 5 pacientes en el grupo de 15 a 24 años y no se registró ninguno en mayores de 65 años ( tabla 1 y 2 ).

La transfusión de productos sanguíneos fue el factor de riesgo más frecuente en el 54% ( 19 de 35 ), solo dos de ellos eran hemofílicos. En el grupo de pacientes con antecedentes de transfusión, el 52% ( 10 de 19 ) fueron mujeres ( tabla 3 ).

En el 42% ( 15 de 35 ) la transmisión fue por vía sexual. De estos el 86% ( 13 de 15 ), eran hombres; el 69% ( 9 de 13 ) homose-

xuales, 15% (2 de 13) bisexuales y el 15% (2 de 13) restante heterosexuales (tabla 3).

El factor de riesgo más importante para los hombres fue la homosexualidad en el 39% (9 de 22), en el grupo de mujeres fue la hemotransfusión en 83% (10 de 22) de ellas (tabla 4).

La duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas de SIDA hasta finalizar el estudio fue de 1 a 36 meses (media de  $14.3 \pm$  DE 1.7 meses). Todos los enfermos tuvieron síntomas sistémicos secundarios a la infección por VIH. La infección por gérmenes oportunistas se presentó en 30 casos (85%), la candidiasis afectó al 71% (25 de 35), la diarrea crónica por cryptosporidium y la neumonía por Pneumocystis carinii se confirmaron en 20% (7 de 35) cada una. La infección por micobacterias se documentó en el 14% (5 de 35) y en uno de ellos el estudio anatomopatológico demostró Mycobacterium Avium intracellulare (caso 5), mientras en otro solo se determino como bacteria atípica en el diagnóstico final (caso 31).

La enfermedad por citomegalovirus se presentó en 14% (5 de 35), dos de ellos en forma diseminada, confirmado en el estudio de necropsia (tabla 6).

De los 35 enfermos, el 63% (22 de 35), mostró manifestaciones neuropsicológicas, 48% (17 de 35) tuvo síntomas neurológi-

cos, mientras 28% (10 de 35) desarrolló alteraciones neuropsiquiátricas. El examen neurológico fue anormal en 63% (22 de 35) (tabla 7).

De los 22 pacientes con SIDA y manifestaciones neurológicas, solo en 45% (10 de 22) se obtuvo un diagnóstico final y solo en 6 (27%) se realizó estudio histopatológico (tabla 8).

La complicación más frecuente en nuestra serie, fue la infección no viral del sistema nervioso central, en 6 casos. La toxoplasmosis se confirmó con la autopsia en 3 casos, la tomografía computarizada de cráneo (TCC), demostró lesiones parenquimatosas profundas en hemisferios cerebrales y reforzamiento con el medio de contraste; en uno de los casos, la coexistencia de infección por citomegalovirus en pulmón, suprarrenales, hígado y testículo se comprobó adecuadamente. Otro caso respondió a un paciente con hemofilia tipo A y hemorragia parenquimatosa con absceso cerebral por *Toxoplasma gondii*. Hubo un cuarto caso, con abscesos cerebrales demostrados en la TCC, que respondió al manejo con píremetamina y sulfadiazina y fue considerado diagnóstico de toxoplasmosis cerebral.

Tres casos cursaron con criptococosis, uno de ellos diseminada y los otros dos con meningitis únicamente, la TCC demostró atrofia cortico-subcortical, edema y en uno de ellos hidrocéfalo. Las características del LCR en los tres casos fueron

pleocitosis e incremento en el contenido de proteínas. La tinción con tinta china fue positiva en todos ellos.

El diagnóstico de histoplasmosis se hizo postmortem, el LCR demostró pleocitosis y la TCC no se realizó por las condiciones graves a su ingreso.

El caso de *Mycobacterium avium intracellulare* correspondió a un hombre quien además tuvo sarcoma de Kaposi en médula ósea. En este último caso la TCC demostró atrofia cortico-subcortical, hidrocefalia y defectos difusos manifestados por densidad disminuida. En el LCR se encontró incremento en el contenido de proteínas, no hubo pleocitosis y las determinaciones de anticuerpos contra toxoplasma por inmunofluorescencia fueron positivas a una dilución baja.

En dos enfermos, se estableció el diagnóstico de encefalitis subaguda, uno comprobado en el estudio de necropsia, ambos mostraron anticuerpos contra el VIH positivos en el LCR y murieron en un plazo menor de dos meses. Uno de estos enfermos además presentó polineuropatía ascendente cervical y torácica, que sugirió mielopatía vacuolar, la TCC sólo practicada en uno, fue compatible con atrofia cortico-subcortical.

La manifestación neurológica más frecuente, fue la cefalea, en el 77% (17 de 22), habitualmente de intensidad moderada y

sin características peculiares. El 59% (12 de 22), presentó fiebre, la afección muscular manifestada por debilidad apareció en la mitad de los casos (11 de 22), los cambios de conducta y en el pensamiento fueron evidentes en 40% (9 de 22), la pérdida de la memoria en 23% (5 de 22) y el retardo psicomotriz manifestado por respuestas disminuidas o retardadas a las preguntas, junto con una torpeza generalizada en sus movimientos se observó en 18% (4 de 22).

Las alteraciones en el estado de alerta, fueron manifestadas en fase terminal, desarrollando sopor y coma en 6 de ellos, en dos se relacionó a sepsis con descontrol metabólico.

Un caso de afasia correspondió al enfermo con hemofilia y hemorragia parenquimatosa. Un caso curso con crisis convulsivas generalizadas, sin embargo el sujeto tenía antecedentes de crisis convulsivas desde la niñez y de una etiología incierta. El caso de hemiparesia izquierda tuvo vasculitis encefálica con infartos múltiples y edema cerebral. Otro enfermo que había mostrado vértigo, disminución de la agudeza visual y trastornos en la deambulación, presentó incontinencia urinaria en fase terminal de su enfermedad, la TCC mostró calcificación única en lóbulo occipital y el LCR tuvo incremento en el contenido de proteínas, así como anticuerpos contra VIH positivos, las tinciones especiales y los anticuerpos practicados fueron negativos.

Se obtuvo LCR en 13 pacientes (59%), en 30% (4 de 13), hubo pleocitosis mayor de 5 células/ml (rango 6 a 58 células/ml); en ninguna de las muestras tomadas se determinó sub población de linfocitos CD4/CD8. Se presentó un incremento en el contenido de proteínas en 23% (3 de 13) y la electroforesis solo realizada en dos casos mostró un incremento de las gamablobulinas como ha sido descrito por otros autores (46).

La determinación de anticuerpos contra VIH, se realizó en 8 pacientes y fue positiva en 7, dos de ellos con diagnóstico final de encefalitis subaguda por VIH (tabla 10).

Los anticuerpos anti-toxoplasma y anti-herpes virus en LCR fueron positivos en un caso, cada uno (datos no mostrados).

De las 13 tomografías computarizadas de cráneo efectuadas, el 46% (6 de 13) no mostró alteraciones, el hallazgo radiológico más frecuente fue la atrofia cortico-subcortical en 30% (4 de 13), seguido de hidrocefalia en 15% (2 de 13), calcificaciones múltiples en otro 15% (2 de 13), edema cerebral 2 casos, hemorragia intraparenquimatosa en 1 y 1 enfermo con zonas hipodensas en la sustancia blanca, que además mostró reforzamiento a la aplicación del medio de contraste (tabla 11).

Tabla 1

SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

23	HOMBRES	65%
12	MUJERES	35%

RELACION H/M FUE DE 1.9 a 1

H.C.S.C.N.

PEMEX



Tabla 2.

SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA  
CASOS POR EDAD Y SEXO

GPO. DE EDAD	H	%	M	%	TOTAL	%
15 - 24	3	8.5	2	5.7	5	14.2
25 - 44	13	37.1	5	14.2	18	51.4
45 - 64	7	20	5	14.2	12	34.2
65 o más	-	-	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>23</b>	<b>66%</b>	<b>12</b>	<b>34%</b>	<b>35</b>	<b>100%</b>

- 30 -

H.C.S.C.N.  
PEMEX

Tabla 3.

SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA  
FACTORES DE RIESGO EN 35 SUJETOS

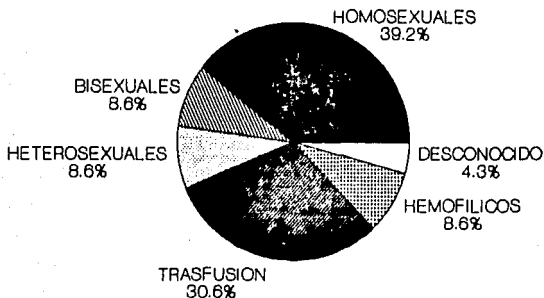
FACTOR DE RIESGO	H	M	TOTAL (%)
Homosexualidad	9	-	9 (25)
Bisexual	2	-	2 (6)
Heterosexual	2	2	4 (11)
<hr/>			
Transmisión sexual	13	2	15 (42%)
<hr/>			
Transfusión sanguínea	7	10	17 (48%)
Hemofílicos	2	--	2 (6)
<hr/>			
Transfusión de sangre o derivados.	9	10	19 (54%)

\* Un caso, la vía de transmisión es desconocida.

H.C.S.C.N.  
PEMEX

Tabla 5.

## SIDA . FACTORES DE RIESGO EN HOMBRES



## SIDA . FACTORES DE RIESGO EN MUJERES

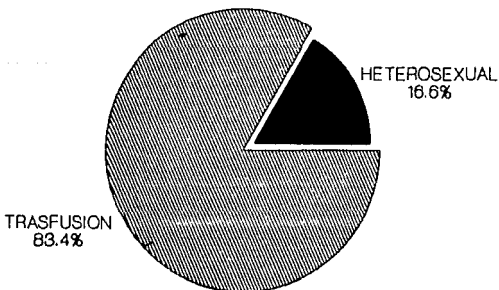


Tabla 6 .

AGENTES INFECCIOSOS IDENTIFICADOS EN LOS 35  
SUJETOS CON SIDA

AGENTE	No.	( % )
Candida sp.	25	(71)
Cryptosporidium	7	(20)
Pneumocystis carinii	7	(20)
Micobacterium *	5	(14)
Citomegalovirus	5	(14)
Toxoplasmosis	3	( 9)
Herpes simple	3	( 9)
Cryptococcus	3	( 9)
Isospora Belli.	2	( 6)
Histoplasma	1	( 3)

\* Se identifico *Micobacterium avium intracelulare* en un caso de autopsia.

H.C.S.C.N.  
PEMEX

Tabla 7.

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS 35 SUJETOS CON  
SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

CARACTERISTICA CLINICA	No.	( % )
Sin manifestaciones neurológicas	13	( 37 )
Con manifestaciones neurológicas	22	( 63 )
- Sintomas Neurológicos	17	( 48 )
- Sintomas psiquiátricos	10	( 28 )
- Anormalidad en el examen neurológico	22	( 63 )
- Se realizó puncion lumbar	13	( 37 )
- Se realizó tomografía Computarizada de Cráneo	13	( 37 )
- Se realizó Electroencefalograma	3	( 9 )

H.C.S.C.N.  
PEMEX

Tabla 8.

COMPLICACIONES NEUROLOGICAS EN LOS 35  
SUJETOS CON SIDA

COMPLICACIONES	HCSCN (casos)	UCSF *(casos)
<b>Síndromes Virales:</b>		
Encefalitis subaguda **	2	35
Encefalitis por Herpes simple	0	8
Leucoencefalopatía multifocal	0	2
<b>Infecciones no virales:</b>		
Toxoplasma gondii ***	4	18
Criptococo neoformans &	3	16
Histoplasma capsulatum &&	1	0
Micobacterias atípicas +	1	1
<b>Neoplasias:</b>		
Linfoma primario de SNC	0	9
Sarcoma de Kaposi	0	2

\* UCSF= Universidad de San Francisco, California (estudio de 352 homose-  
xuales); \*\* un caso de necropsia; \*\*\* tres casos de necropsia; & dos de  
autopsia; && caso de autopsia y + caso de autopsia.

Tabla 9.

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS DE 22 SUJETOS  
CON SIDA

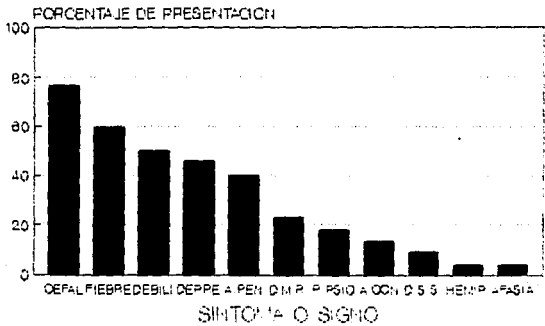
Síntoma o Signo	No.	( % )
Cefalea	17	( 77 )
Fiebre	12	( 59 )
Debilidad	11	( 50 )
Depresión	10	( 46 )
Alteraciones en el pensamiento	9	( 40 )
Disminución de la memoria a hechos recientes,	5	( 23 )
Retardo psicomotriz	4	( 18 )
Alteración en el estado de conciencia*	3	( 13 )
Disminución de la sensibilidad superficial	2	( 9 )
Hemiparesia izquierda de tipo central**	1	( 4 )
Afasia	1	( 4 )

\* Todos ellos en estado de sopor, uno llegó al coma y murió.

\*\* Hemiparesia facial izquierda central

H.C.S.C.N.  
PEMEX

## SIDA MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS



22 pacientes



Tabla 10.

HALLAZGOS EN EL LIQUIDO CEREBROESPINAL DE LOS 13  
SUJETOS CON ALTERACIONES NEUROLOGICAS Y SIDA

HALLAZGO ANORMAL	CASOS (No.)	(%)
Leucocitosis $\geq$ de $5/\text{mm}^3$	4	30
Proteínas totales $\geq$ 40 mg/dl	3	23
- Prealbúmina $\geq$ 6%	1	8
- Albúmina $\leq$ 55%	2	16
- Alfa 2 globulina $\leq$ 4%	2	16
- Beta globulina $\leq$ 8%	2	16
- Gamaglobulina $\geq$ 12%	2	16
Anticuerpos anti-VIH	2	16

Tabla 11 .

HALLAZGOS EN LA TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE CRANEO  
 EN LOS 13 SUJETOS CON MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS Y SIDA

HALLAZGO	NO.	( % )
Atrofia cortico-subcortical	4	( 30 )
Calcificaciones múltiples intraparenquimatosas	2	( 15 )
Edema Cerebral	2	( 15 )
Masa Intraparenquimatosa	2	( 15 )
Hidrocefalia	2	( 15 )
Hemorragia cerebral.	1	( 8 )
Zonas hipodensas substancia blanca	1	( 8 )
Normal	6	( 46 )

Tabla 12

HALLAZGOS DE LAS AUTOPSIAS DE 5 SUJETOS CON SIDA  
Y MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS

No. Pac.	SEXO	EDAD	FACTOR DE RIESGO	DIAGNOSTICO ANATOMOCLINICO
5	M	49	Se desconoce	Micobacterias en pulmón, bazo, hígado y riñón. Depleción linfoide en bazo y ganglios.
8	F	44	Heterosexual	Histoplasmosis generalizada, sarcoma de Kaposi, miocarditis multifocal y CID.
22	M	34	Homosexual	Toxoplasmosis generalizada, vasculitis encefálica con infartos múltiples
30	M	40	Hemotransfusión	Neuroinfección por VIH, candidiasis - esofágica, sarcoma inmunoblástico en pericardio
31	M	19	Hemotransfusión (HEMOFILIA A)	Absceso cerebral por toxoplasma y Micobacterias Atípicas en pulmón y testículo.

#### DISCUSION Y CONCLUSIONES:

Desde el inicio de la epidemia del SIDA, fue aparente que las alteraciones neurológicas eran también frecuentes en estos casos. La verdadera incidencia y extensión de dichas alteraciones, no fue posible sino hasta ahora. Las anormalidades del pensamiento, Sistema Nervioso Central y Periférico así como los síndromes psiquiátricos han sido informados y ampliamente documentados.

Si bien, muchas de estas alteraciones son causadas por infecciones oportunistas, la evidencia actual sugiere que un efecto primario debido al VIH juega un papel fundamental.

En nuestra serie identificamos un 62% de enfermos con SIDA y manifestaciones neurológicas. Levy y colaboradores han informado en su serie de la Universidad de San Francisco, una incidencia de 39%, sin embargo otros grupos como el de McArthur ha mencionado que las alteraciones neurológicas pueden presentarse hasta en un 60% de los casos, siendo aparente clínicamente (48, 69). Las diferencias mostradas en estos estudios, posiblemente se deba a que Levy en su serie incluyó solo aquellos sujetos con manifestaciones significativas (80).

Síntomas neurológicos, como los relacionados a neuropatía periférica, leve o moderada tienden a ser ignorados en pacien-

tes con manifestaciones sistémicas debidas al VIH, lo que sobrestimaría la verdadera incidencia de dichas alteraciones (80). A diferencia de los encontrados en otros estudios (48, 69, 80), en ninguno de nuestros casos, la forma de presentación del SIDA se debió a síndromes neurológicos, posiblemente debido a que no tuvimos enfermos por meningitis aguda aseptica ni radiculitis por Herpes zoster, que habitualmente son las primeras alteraciones vistas.

El 15% de nuestros enfermos presentó encefalitis subaguda, uno de ellos confirmado en la necropsia. Recientemente Ho y colaboradores, han demostrado que esta entidad es la más frecuente en sujetos con SIDA, su incidencia varía de acuerdo al grupo estudiado, sin embargo se encuentra entre 40 a 70% (48, 69). A diferencia de la disfunción cortical donde la afasia y apraxia son comunes, la demencia de tipo subcortical muestra predilección por afectar la sustancia blanca y por lo tanto no mostrar estas alteraciones (69). Los estudios neuropatológicos demuestran que el 90% de los cortes de tejido cerebral observados en casos SIDA, tienen suficientes criterios histológicos para confirmar el diagnóstico de encefalitis subaguda. Evidentemente el diagnóstico clínico es difícil de efectuar, debe escluirse enfermedades por oportunistas, linfoma primario del SNC y enfermedad cerebrovascular. El curso aunque lento es

progresivo y lleva a la muerte. Se ha informado, de alguna mejoría clínica y radiográfica, con el uso de Zidovudine, pero los resultados no son concluyentes.

Las características peculiares del Herpes virus, así como los defectos específicos en la inmunodeficiencia celular con SIDA, sugiere que estas virosis pueden representar una causa significativa de infección por gérmenes oportunistas. A pesar de que ha sido informado, encefalitis por Herpes tipo 1 y 2, no se confirmó en ninguno de nuestros pacientes (75).

La meningoencefalitis por citomegalovirus causa la muerte de más del 50%, de los individuos afectados; en este estudio 2 casos de forma diseminada fueron probados y estuvo relacionada a otra enfermedad no viral en ambos.

La presencia de infección del SNC con virus, está asociada a un pobre pronóstico. A pesar del uso de acyclovir y otros antivirales la mayoría de las muertes ocurren en soló 47 días (48, 69, 80, 81).

La incidencia de toxoplasmosis varía de acuerdo al riesgo y la población estudiada, Levy la ha encontrado entre el 2 a 13% (75). En nuestra serie registramos 18% (4 casos), en enfermos inmunocomprometidos la infección por *Toxoplasma gondii* produce meningoencefalitis focal o difusa, con necrosis celular

e inflamación mononuclear perivascular. La presencia de letargia, convulsiones y debilidad son frecuentes, lesiones profundas en hemisferios cerebrales y con reforzamiento por el medio de contraste en la TCC sugieren el diagnóstico. El uso de pirimetamina y sulfadiazina resulta en una respuesta dramática.

En cuanto a la infección, por *Cryptococcus neoformans*, debemos señalar que es el hongo patógeno más frecuente en enfermos con SIDA. Si bien la enfermedad diseminada puede afectar cualquier órgano, la meningoencefalitis o meningitis son las más comunes (81). Cuck y colaboradores, han demostrado que la infección tiene una incidencia de 7%, siendo la meningitis la principal forma de presentación. Las pruebas serológicas para determinar anticuerpos anti-*Cryptococcus* han demostrado ser más sensibles que las determinaciones en LCR (99%), mientras la tinción de tinta china tiene una sensibilidad de 88% (81). En nuestro estudio la incidencia de criptococosis fue de 13%, en todos ellos de localización a nivel de sistema nervioso central.

La anfotericina sigue siendo el tratamiento de elección, trabajos recientes han demostrado la poca utilidad de la flucitosina en estos casos (81). El tratamiento a largo tiempo, sin embargo, con flucitosina aunque no concluyente, parece mejorar la supervivencia al evitar las recaídas.

## C O N C L U S I O N E S

-Los resultados de este estudio, confirman la frecuencia alta de complicaciones neurológicas en enfermos con SIDA ( 62% de nuestro grupo ), y que es similar a la observada por otros autores que informan una frecuencia mayor al 60%.

-La presentación clínica de los 22 enfermos con SIDA y complicaciones neurológicas es similar a las previamente descritas.

- Los hallazgos citoquímicos en el LCR de los enfermos con SIDA, son inespecíficos, sin embargo, la persistencia de pleocitosis y elevación de proteínas (gamaglobulinas), orientan al diagnóstico de encefalitis subaguda. Consideramos necesario practicar este estudio en todos los pacientes infectados por el VIH, ya que es accesible a nuestro medio.



- Ciertas precauciones deben ser tomadas en la interpretación de los resultados informados en esta serie, debido que la confirmación patológica no fue obtenida en todos los pacientes, sólo hubo 6 casos de necropsia que fueron ampliamente discutidos.

- Consideramos necesario protocolizar a cada uno de los enfermos con SIDA, así como aquellos en estadios más tempranos con la finalidad de establecer un pronóstico y determinar el inició y la causa de las complicaciones neurológicas.

R E F E R E N C I A S

- 1.- Centers for Disease Control. Pneumocystis carinii pneumonia among Homosexual men. M.M.W.R., 1981; 30: 305-308.
- 2.- Kenneth G., Hardy M. Ann, Curran W. James. SIDA: Epidemiología y Factores de riesgo. Clínicas Médicas de Norteamérica, 1986; 3: 675-687.
- 3.- Baré Sinoussi F, Cherman JC., Rey F., et al. Isolation of T-Lymphotropic Retrovirus from a patient at risk for Acquired Immunodeficiency Syndrome(AIDS). Science, 1983; 220: 868-870.
- 4.- Levy A. Jay, Hoffman Anthony, Kramer Susan, et al. Isolation of Lymphocytopathic Retrovirus from San Francisco patients with AIDS. Science, 1984; 225: 840-842.
- 5.- Ppovic Mikulas, Sarngadharan MG., Gallo Robert, et al. Detection, Isolation, and continuous production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and Pre-AIDS. Science, 1984; 224: 497-500.
- 6.- Gallo C. Robert, Slahuddin Z. Syed, Popovic Mikulas et al. Frequent Detection and Isolation of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for - AIDS. Science, 1984; 224: 500-502.

- 7.- Schüpbach Jörg, Popovic Mikulas, Gilden V. Raymond, et al. Serological Analysis of a subgroup of Human T-Lymphotropic Retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. Science, 1984; 224: 503-505.
- 8.- Sarngadharan MG., Popovic M., Bruch Lilian, et al. Antibodies Reactive with Human T-Lymphotropic Retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. Science, 1984; 224: 506-508.
- 9.- Sodroski Joseph, Patarca Robert, Craig Rosen, et al. Location of the Trans-Activating Region on the genome of Human T Cell-Lymphotropic Virus Type III. Science, 1985; 229: 74-77.
- 10.- Arya K. Suresh, Chan Guo, STEVEN f. Josephs, et al. Trans-Activator Gene of Human T-Lymphotropic Virus Type III ( HTLV-III). Science, 1985; 229: 69-73.
- 11.- Gonda A. Matthew, Wong-Staal Flossie, Gallo C. Robert, et al. HTLV-III Infection in Brains of Children and Adults with AIDS Encephalopathy. Science, 1985; 227: 177-180.
- 12.- Quinn C.Thomas, Mann M. Jonathan, Curran W.James, et al. AIDS in Africa. An Epidemiologic Paradigm. Science, 1986; 234: 955-959.

- 13.- Curran W. James, Morgan Meade W., Hardy M. Ann, et al.  
The epidemiology of AIDS; current Status and Future Pros-  
pects. Science, 1985; 229: 1352-1357.
- 14.- Koenig S, Gendelman HE., Orenstein JM., et al. Detection  
of AIDS Virus in macrophages in brain tissue from AIDS  
patients with Encephalopathy. Science, 1986; 233: 1089-93.
- 15.- Hahn BH., Shaw GM., Taylor ME., et al. Genetic variation  
in HTLV-III/LAV over time in patients with AIDS or at  
risk for AIDS. Science, 1986; 232: 1584-1593.
- 16.- McDougal PJ., Kenedy MS., Slish JM., et al. Binding of  
HTLV-III/LAV To T4+ T cells by a complex of the 110 K  
viral protein and the T4 molecule. Science, 1986; 231:  
382-385.
- 17.- Koyanagi Y., Miles S., Mitsuyasu RT., et al. Dual Infec-  
tion of the central nervous system by AIDS viruses with  
distinct cellular tropisms. Science, 1987; 236: 819-822.
- 18.- Piot Peter, Plummer AF., Mhalus SF., et al. AIDS: An In-  
ternational Perspective. Science, 1988; 239: 573-579.

- 19.- Dickens M. Bernard: Legal Rights and Duties in the AIDS Epidemic. Science, 1988; 239:580-585.
- 20.- Price W.Richard, Brew Bruce, Siddis John, et al. The Brain in AIDS: Central Nervous System HIV-1 Infection and AIDS Dementia Complex. Science, 1988; 239: 586-591.
- 21.- Bloom E. David and Carliner Geoffrey. The Economic Impact of AIDS in the United States. Science, 1988; 239: 604-609.
- 22.- Curran W. James, Jaffe W. Harold, Hardy M. Ann, et al. Epidemiology of HIV Infection and AIDS in the United States. Science, 1988; 239: 610-616.
- 23.- Fauci S.Anthony. The Human Immunodeficiency Virus: Infectivity and Mechanisms of Pathogenesis. Science, 1988; 239: 617-622.
- 24.- Gallo C. Robert. The First Human Retrovirus ( Part 1). Scientific American, 1988; 259: 78-88.
- 25.- Gallo C. Robert. The AIDS virus ( Part II ). Scientific American, 1988; 259: 39-48.
- 26.- Gallo C. Robert and Montagnier Luc. AIDS in 1988. Scientific American, 1988; 259: 25-32.
- 27.- Haseltine A. William and Wong-Staal Flossie. The Molecular Biology of the de AIDS. Scientific American, 1988; 259: 34-42.

- 28.- Heyward L. William and Curran W. James. The Epidemiology of AIDS in the United States. Scientific American, 1988; 259: 52-60.
- 29.- Redfield R. Robert and Burke S. Donald. HIV Infection: The Clinical Picture. Scientific American, 1988; 259: 70-76.
- 30.- Jaffe W. Harold, Hardy M. Ann, Morgan Meade, et al. The Acquired Immunodeficiency Syndrome in Gay Men. Annals of Internal Medicine, 1985; 103: 662-664
- 31.- Brunet BJ., Ancelle RA. The International Occurrence of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Annals of Internal Medicine, 1985; 103: 670-674.
- 32.- Gallo C. Robert and Wong-Staal Flossie. A Human T-Lymphotropic Retrovirus(HTLV-III) as the cause of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Annals of Internal Medicine, 1985; 103: 679-689.
- 33.- Eyster ME., Ballard JO., Gail MH., et al. Predictive Markers for the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in hemophiliacs persistence of p24 Antigen and low T4 Cell count. Annals of Internal Medicine, 1989; 110: 963-969.
- 34.- Hollander Harry and Levy A. Jay. Neurologic Abnormalities and Recovery of Human Immunodeficiency Virus from Cerebrospinal Fluid. Annals of Internal Medicine, 1987; 107:383-391.

- 35.- Gabuzda H. Dana, Hirsch S. Martin. Neurologic Manifestations of Infection with Human Immunodeficiency Virus: Clinical Features and Pathogenesis. *Annals of Internal Medicine*, 1987; 107: 383-391.
- 36.- Berger R. Joseph, Kaszovitz CB., Donovan MJ., et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection: A review the Literature with a report of sixteen cases. *Annals of Internal Medicine*, 1987; 107: 78-87.
- 37.- Curran W. James, Lawrence DN., Jaffe Harold, et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Associated with Transfusions. *N Engl J. Med*, 1984; 310: 69-75.
- 38.- Petito K. Carol, Navia A. Bradford, Eun-Sook Cho, et al. Vacuolar Myelopathy pathologically resembling subacute combined Degeneration in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med*, 1985; 312: 874-879.
- 39.- Southern Peter, and Oldstone Michael. Medical consequences of persistent Viral Infection. *N Engl J Med*, 1986; 314: 359-367.
- 40.- Lane HC., Masur H., Edgar LC., et al. Abnormalities of cell-B activation and immunoregulation in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Eng J Med*, 1983; 309: 453-458.

- 41.- Ho DD., Rota TR., Schooley RT., et al. Isolation of HTLV-III from Cerebrospinal Fluid and Neural Tissues of patients with Neurologic Syndromes related to the Acquired Immunodeficiency Syndrome. N Engl J Med, 1985; 313: 1493-1497.
- 42.- Ho DD, Pomerantz Roger, Kplan Joan. Pathogenesis of Infection with Human Immunodeficiency Virus. N Engl J Med, 1987; 317: 278-286.
- 43.- Clavel Francois, Mansinho Kamal, Chamaret Sophie, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 2 Infection associated with AIDS in West Africa. N Engl J Med, 1987; 316: 1180-1185.
- 44.- Haseltine A William. Silent HIV Infections. N Engl J Med, 1989; 320: 1487-1489.
- 45.- Imagawa DT., Lee MH., Wolinnsy SM., et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in Homosexual men who remain seronegative for prolonged periods. N Engl J Med, 1989; 320: 1458-1462.
- 46.- Mc Arthur C. Justin. Neurologic Manifestations of AIDS. Medicine, 1987; 66: 407-438.



- 47.- Black P. HIV, AIDS, and the Brain. N Engl J Med, 1985; 313: 1539-1540.
- 48.- Quinn C. Thomas, Zacarias Fernando, Ronald J., et al. HIV and HTLV-I Infections in the Americas: A Regional Perspective. Medicine, 1989; 68: 189-205.
- 49.- Lesgold Belman, Ultman HM., Dikran Horoupain, et al. Neurological Complications in Infants and Children with Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann Neurol, 1985; 18: 560-566.
- 50.- Cornblath R. David, McArthur C. Justin, Kenedy Peter, et al. Inflammatory Demyelinating Peripheral Neuropathies Associated with Human T-Cell Lymphotropic Virus type III Infection. Ann Neurol, 1987; 21: 32-40.
- 51.- Seligmann M., Chess L., Fahey JL., et al. AIDS: An Immunological reevaluation. N Engl J Med, 1984; 311: 1286-1289.
- 52.- Snider WD., Simpson DM., Nielsen G., et al. Neurological complications of Acquired Immunodeficiency Syndrome: A-nalysis of 50 patients. Ann Neurol, 1983; 14: 403-418.

- 53.- Epstein GL., Goudsmit Jaap, Deborah A., et al. Expression of Human Immunodeficiency Virus in Cerebrospinal Fluid of Children with Progressive Encephalopathy. *Ann Neurol*, 1987; 21: 397-401.
- 54.- Pumorala Suna Tomas, Navia Bradford, Cordon CC., et al. HIV Antigen in the Brains of patients with the AIDS Dementia complex. *Ann Neurol*, 1987; 21: 490-496.
- 55.- Elder GA., Sever JL., AIDS and Neurological Disorders: An Over View. *Ann Neurol*, 1988; 23(suppl): S4-S6.
- 56.- Petitto CK, Cho ES., Lemann W., et al. Neuropathology of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): An autopsy review. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1986; 45: 635-646.
- 57.- So YT., Beckstead JH., Davis RL., et al. Primary Central Nervous System Lymphoma in Acquired Immunodeficiency Syndrome: A clinical and pathological study. *Ann Neurol*, 1986; 20: 566-572.
- 58.- Navia BA., Jordan BD., Price RW. The AIDS Dementia Complex I Clinical Features. *Ann Neurol*, 1986; 19: 517-524.
- 59.- Navia BA., Cho ES., Petitto CK., et al. The AIDS Dementia Complex II. Neuropathology. *Ann Neurol*, 1986;20: 525-535.

- 60.- Dalakas MC., Pezeshkpor GH., Gravel M., et al. Polymyositis associated with AIDS retroviruses. JAMA, 1986; 256: 2381- 2383.
- 61.- Safai B., Sarngadharan MG., Groopman JE, et al. Seroepidemiological studies of human T-Lymphotropic retrovirus type III in Acquired Immunodeficiency Syndrome. Lancet, 1984; 1: 1438-1440.
- 62.- Streicher Howard, Schlar Lisa. Human retrovirus and their associated diseases. Clinics in Chest Medicine, 1988; 9: 363-376.
- 63.- Wofsy Constance, Kaplan Lawrence, Volberding Paul. Clinical and laboratory features of HIV Infection. Abbott Diagnostic Educational Services, 1987.
- 64.- Gotlieb MS., Schroff R., Schanker HM., et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med, 1981; 305: 1425-1430.
- 65.- Masur H., Michelis MA., Greene JB., et al. An outbreak of community acquired Pneumocystis carinii pneumonia. N Engl J Med, 1981; 305: 1431-1438.

- 66.- Boletín Mensual SIDA. Conasida , Junio de 1989; 6: 677-683.
- 67.- Rosenberg and Anthony S. Fauci. The Immunopathogenesis of HIV infection. *Advances in Immunology*, 1989; 47: 377-431.
- 68.- Benneman DE., Westbrook GL., Fitzgerald SP. et al. Abnormalities of cell-B activation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Nature*, 1988; 335: 639-641.
- 69.- Levy A. Jay. Human immunodeficiency viruses and the pathogenesis of AIDS. *JAMA*, 1989; 20: 2997- 3006.
- 70.- Ho D. David et al. The immunopathogenesis of HIV infection. *N Engl J Med*, 1987; 317: 278-286.
- 71.- Hoxie JA., Alpers JD., Rackowski JL., Huebner K., et al. *J Immunol.*, 1988; 140: 786-792.
- 72.- Bedinger P., Moriarty A., Von Borstel, et al. *Nature*, 1988; 334: 162-165.
- 73.- Ho D. David, Bredesen Dale, Vinters Harry, et al. The Acquired Immunodeficiency Syndrome ( AIDS ) Dementia Complex. *Annals of Internal Medicine*, 1989; 111: 405-410.

- 74.- Haverkos W. Harry. Diagnóstico y Tratamiento del SIDA en los Estados Unidos. Bol of Sanit Panam, 1989; 106: 503-511.
- 75.- Levy M. Robert, Bredesen E. Dale, Roseblum L. Mark. Opportunistic Central Nervous System Pathology in patients with AIDS. Ann Neurol, 1988; 23(suppl): S7-S12.
- 76.- Roseblum Mark, Levy M. Robert, Bredesen E. Dale, et al. Primary Central Nervous System Lymphomas in patients with AIDS. Ann Neurol, 1988; 23(suppl): S13-S16.
- 77.- Janssen S. Robert, Andrew JS., Jonathan E. Kaplan, et al. Neurological Symptoms and Neuropsychological abnormalities in Lymphadenopathy Syndrome. Ann Neurol, 1988; 23(suppl); S17-S18.
- 78.- Rubinow R. David, Berrettini H. Christine, Brouwers Pim, et al. Neuropsychiatric consequences of AIDS. Ann Neurol, 1988; 23 (suppl): S24-S26.
- 79.- Gendelman E. Howard, Leonard M., Dutko J. Frank, et al. Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus infection in the central nervous system. Ann Neurol, 1988; 23(suppl): S78-S81.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 80.- Levy M. Robert, Dale PhD., Rosenblum L. Mark. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. J Neurosurg, 1985; 62: 475-495.
- 81.- Chuck L. Steven, Sande D. Merle. Infections with cryptococcus neoformans in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. N Engl J Med, 1989; 321: 794-799.
- 82.- Kieburtz Karl and Sciffer Randolph. Neurologic manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infections. Neurologic Clinics, 1989; 7: 447-467.
- 83.- Grant Igor, Atkinson Hampton, Hesselink John, et al. Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. Annals of Internal Medicine, 1987; 107: 828-836.
- 84.- Pumarola Sune Tomas, Navia Bradford, Cordon Cardo Carlos, et al. Ann Neurol, 1987; 21: 490-496.
- 85.- McArthur Justin, Bruce A. Cohen, Farzedegen Homayoon, et al. Ann Neurol, 1988; 23 (suppl): S34-S37.
- 86.- Epstein G. Leon, Sharer R. Leroy, Goudsmit Jaap. Neurological and Neuropathological features of human immunodeficiency virus infection in children. Ann Neurol, 1988; 23 (suppl): S19-S23.

- 87.- Price W. Richard, Sidtis John, Rosenblum Marc. The AIDS Dementia Complex: Some current questions. *Ann Neurol*, 1988; 23 (suppl): S27-S33.
- 88.- Petito K. Carol. Review of central nervous system pathology in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Ann Neurol*, 1988; 23 (suppl): S54-S57.
- 89.- Dalakas Marinos and Pezeshkpour GH., et al. Neuromuscular Diseases associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Ann Neurol*, 1988; 23 (suppl): S38-S48.
- 90.- Lipkin Ian, Parry Gareth, Kiprof Dobri, et al. Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy. *Neurology*, 1985; 35: 1479-1483.
- 91.- Goldstick L., Mandybur TI., Bode R. Spinal cord degeneration in AIDS. *Neurology*, 1985; 35: 103-106
- 92.- Gareth J. Parry. Peripheral Neuropathies associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Ann Neurol*, 1988; 23 (suppl): S49-S53.
- 93.- Cornblath R. David. Treatment of the Neuromuscular complications of human Immunodeficiency Virus Infection. *Ann Neurol*, 1988; 23 (suppl): S88-S91.

- 94.- Dalakas Marino, Wichmen Alison, Sever John. AIDS and the Nervous System. JAMA, 1989; 261: 2396-2399.
- 95.- De la Monte SM., Schooley RT., Hirsch MS., et al. Sub-acute encephalomyelitis of AIDS and its relation to HTLV-III infection. Neurology, 1987; 37: 562-569.
- 96.- Gyorkey Ferenc, Melnick Joseph and Gyorker Phyllis. Human Immunodeficiency Virus in Brain biopsies of patients with AIDS and progressive encephalopathy. The Journal Infections Diseases, 1987; 155: 870-876.
- 97.- Jakobsen Johanes, Smith Torben, Graub Johanes, et al. Progressive neurological dysfunction during latent HIV infection. BMJ, 1989; 299: 225-228.
- 98.- Janssen S. Robert, Saykin J. Andrew, Kaplan E. Jonathan, et al. Neurologic Complications of Lymphadenopathy Syndrome associated with Human immunodeficiency Virus infection. Neurology, 1987; 37 (suppl): 13.
- 99.- Saykin J. Andrew, Janssen S. Robert, Gwendolyn Sprehen, et al. Neuropsychological Dysfunction in AIDS-related complex. Neurology, 1987; 37 (suppl): 603.