

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E  
INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



3 de 2 100  
200 200 100

**PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS  
CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES  
CON ENCEFALITIS POR TOXOPLASMA Y  
SIDA. EXPERIENCIA A 5 AÑOS**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA EL DOCTOR**

**GUILLERMO BARRAZA ROMERO**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DRA. GABRIELA MIRALRÍO GÓMEZ**



MÉXICO, D.F

FEBRERO 2005

5

m348407



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

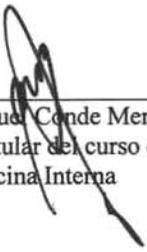
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

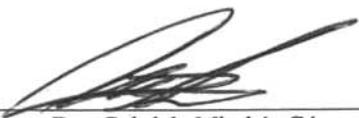


HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO  
DIVISION DE ENSEÑANZA

  
Dr. Jorge Alberto del Castillo Medina  
Jefe de Depto. de Enseñanza

  
Dr. José Manuel Conde Mercado  
Profesor titular del curso de  
Medicina Interna



  
Dra. Gabriela Miralrío Gómez  
Director de tesis

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Guillermo Barros Romo

FECHA: 28 - Septiembre - 2021

FIRMA: 

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia quienes me han apoyado siempre y a quienes debo cada uno de mis logros.

## ÍNDICE

Introducción.....	1
Delimitación del problema.....	15
Hipótesis.....	16
Hipótesis nula.....	16
Objetivo general.....	17
Objetivos específicos.....	17
Material y métodos.....	18
Tamaño de la muestra.....	20
Diseño de estudio.....	20
Criterios de inclusión.....	21
Criterios de exclusión.....	21
Criterios de eliminación.....	21
Determinación de variables.....	22
Acciones a ejecutar.....	24
Resultados.....	25
Discusión.....	29
Conclusiones.....	32
Bibliografía.....	33
Anexos.....	37

## INTRODUCCIÓN

Si bien *Toxoplasma gondii* es un protozoo que infecta a un gran número de población, es una causa poco común de enfermedad. En pacientes inmunodeficientes, la toxoplasmosis ocurre más frecuentemente en personas con defectos en la inmunidad mediada por células T tales como aquellos pacientes con neoplasias hematológicas, transplantados, o con inmunodeficiencia adquirida.

## ETIOLOGÍA

*Toxoplasma gondii* es un protozoo perteneciente al orden de las Coccidias, familia Sarcocystidae que mide de 4 a 6 micras de longitud. Se encuentra en la naturaleza como parásito del gato y algunos felinos, que son sus hospederos normales. Existen tres formas: el ovoquiste (el cual libera esporozoítos), el quiste tisular (el cual contiene y puede liberar bradizoítos), y el taquizoíto.

En su ciclo vital existen dos fases diferenciadas: un ciclo no felino y un ciclo felino. En el primero los quistes tisulares que contienen bradizoítos u ovoquistes esporulados son ingeridos por un hospedero intermediario (p. Ej. Ser humano, ratón, oveja o cerdo). Los quistes son digeridos rápidamente por las secreciones gástricas, que poseen pH ácido. Los bradizoítos o esporozoítos se liberan y atraviesan el epitelio del intestino delgado, para transformarse en taquizoítos, que se multiplican rápidamente y que son capaces de infectar y de replicarse en todas las células de los mamíferos, salvo en los eritrocitos. Una vez unido a la célula del hospedador, el parásito penetra en ellas y forma una vacuola parasitófora, dentro de la cual se divide. La replicación del parásito continúa hasta que el número de parásitos en el interior de las células se aproxima a la masa crítica y la célula se rompe, liberando los parásitos que infectan a las células adyacentes.

Como consecuencia de este proceso, el órgano infectado pronto muestra signos de proceso citopático. La mayor parte de los taquizoítos se eliminan gracias a las respuestas inmunitarias humoral y celular del hospedador. Los quistes tisulares, que contienen abundantes bradizoítos, aparecen de 7 a 10 días después de la infección diseminada por los taquizoítos. Estos quistes afectan a diversos órganos del hospedador pero persisten sobre todo en el sistema nervioso central y el músculo. La aparición de esta fase crónica completa la parte del ciclo vital que no tiene lugar en los felinos. La infección activa del hospedador inmunodeficiente se debe en la mayoría de los casos, a la liberación espontánea de parásitos enquistados. En el SNC sufren una rápida transformación a taquizoítos.

La fase principal del ciclo vital del parásito tiene lugar en el gato (el hospedador definitivo) y en sus presas. La fase sexual del parásito se define por la formación de ovoquistes dentro del felino hospedador. Este ciclo entero-epitelial se inicia con la ingestión de quistes tisulares de bradizoítos y culmina, después de varias fases intermedias, con la producción de gametos. La fusión de los gametos produce un cigoto, que se envuelve a sí mismo en una pared rígida y se excreta en las heces como un ovoquiste no esporulado.

Después de 2 a 3 días al aire libre y a temperatura ambiente, el ovoquiste no infeccioso esporula para producir una progenie de 8 esporozoítos. El ovoquiste esporulado puede ser ingerido por un hospedador intermediario, es en este hospedador intermediario en donde el parásito completa su ciclo vital.

La infección en el ser humano ocurre tras la ingestión de carne cruda o mal cocida que contiene quistes, tras la ingestión de agua o alimento contaminado con ovoquistes, o congénitamente de forma transplacentaria de una madre quien adquirió la infección durante la gestación. Menos frecuentemente se transmite por el trasplante de un órgano, o por la transfusión de células sanguíneas contaminadas. La transmisión también puede ocurrir por accidentes laborales con agujas o a través de la exposición con lesiones abiertas o superficies mucosas que contienen el parásito. Los invertebrados coprófagos incluyendo cucarachas, moscas, caracoles, lombrices pueden servir como huéspedes transportadores para el ovoquiste para alcanzar el tracto gastrointestinal de animales y humanos.

Debido a que el ciclo sexual de el parásito toma lugar en el intestino de los miembros de la familia de los gatos, los gatos juegan un rol significativo como amplificadores de la infección en la naturaleza. Estudios epidemiológicos han revelado que en muchas áreas del mundo, la presencia de gatos es de primordial importancia para la transmisión del parásito. La infección por *T. Gondii* en humanos esta ausente en estudios de áreas geográficas donde no existen gatos. La excreción de ovoquistes ha sido reportada que ocurre en aproximadamente 1% de los gatos en diversas áreas del mundo.

Aunque el aislamiento de taquizoítos en secreciones de pacientes infectados ha sido documentado, la transmisión de humano a humano por esta vía no se ha logrado documentar.

## **EPIDEMIOLOGIA**

En humanos la incidencia de anticuerpos contra *T. gondii* se incrementa con la edad; esta no varía significativamente entre ambos géneros, tiende a ser menor en climas fríos, en áreas calientes y áridas, así como en grandes alturas. Los trabajadores de mataderos presentan alto riesgo de infección. En general la frecuencia de la infección varía con el área geográfica y el tipo de población.

La incidencia de Encefalitis por *Toxoplasma* entre individuos infectados por VIH se correlaciona directamente con la prevalencia de anticuerpos contra *T. gondii* en un población determinada, el grado de inmunosupresión en individuos infectados por VIH y la aplicación de regímenes de tratamiento profiláctico efectivo contra el desarrollo de encefalitis por toxoplasma. En E.U.A, la seropositividad para *T.gondii* entre pacientes infectados por VIH varía de un 10 a un 45%. En contraste con el rango de seropositividad en ciertas áreas del oeste de Europa y África donde es de un 72.2%. En E.U.A, la encefalitis por toxoplasma ha sido reportada en 1 a 5% de los pacientes con SIDA. Estos hallazgos son considerablemente altos en áreas geográficas donde la población tiene alta prevalencia de seropositividad para *T. gondii*. Estos datos probablemente subestimen la verdadera prevalencia de toxoplasmosis en pacientes con SIDA debido a que frecuentemente no se incluyen todos las enfermedades relacionadas con el SIDA en un mismo paciente.

Se estima que 20 a 47% de los pacientes con VIH, con seropositividad para *T. gondii* finalmente desarrollaran encefalitis por toxoplasma. Además en áreas geográficas con una alta seroprevalencia para *T. gondii*, 25 a 50% de todos los pacientes con SIDA que no reciben tratamiento profiláctico apropiado para este padecimiento desarrollaran encefalitis por toxoplasma.

El riesgo de desarrollar toxoplasmosis entre individuos con SIDA y que presentan anticuerpos contra *T. gondii* puede ser estimada por la cuenta de células T CD4. En un estudio en Francia, en pacientes que no recibieron profilaxis contra *T. gondii* y en quienes la cuenta de CD4 fue mayor de  $100/\text{mm}^3$ , 18% desarrollaron toxoplasmosis en un periodo de 12 meses y 28% a 18 meses. En contraste un 47 y 70% respectivamente de los pacientes que tuvieron cuentas de CD4 menores a  $100/\text{mm}^3$  desarrollaron toxoplasmosis.

La infección por *T. gondii* puede ser adquirida después de la adquisición de infección por VIH. Los rangos de seroconversión oscilan entre 2 y 5.5 % en paciente seguidos a 28 meses.<sup>(2,3)</sup>

### **PATOGÉNESIS E INMUNIDAD.**

*T. gondii* se multiplica intracelularmente en el sitio de invasión (el tracto gastrointestinal es el sitio inicial de la infección en la naturaleza); los bradizoítos se liberan de los quistes tisulares o los esporozoítos se liberan del ovoquiste penetrando y multiplicándose dentro de las células epiteliales intestinales. El microorganismo puede extenderse primero a los ganglios linfáticos mesentéricos y luego a los órganos distantes por invasión a través de los linfáticos o a través de la sangre. *T. gondii* infecta todo tipo de células dicha invasión ocurre como un proceso activo. La supervivencia de los taquizoítos se debe a la formación de una vacuola parasitófora que lo protege contra la fusión lisosomal evitando que se lleve a cabo el proceso de acidificación del parásito. La invasión de los macrófagos por los taquizoítos no dispara el mecanismo de defensa oxidativo. Con la aparición de inmunidad celular y humoral solo los parásitos protegidos por un hábitat intracelular o dentro de los quistes sobreviven. Una respuesta inmune efectiva reduce significativamente el número de taquizoítos en todos los tejidos. Los taquizoítos son destruidos por radicales libres de oxígeno, acidificación, fluctuaciones osmóticas, radicales libres de nitrógeno, depleción de triptofano intracelular, y anticuerpos específicos combinados con complemento. Después de esto los taquizoítos son poco demostrables histológicamente en tejidos humanos infectados.

La formación de quistes toma lugar en múltiples órganos y tejidos durante la primera semana de infección. A pesar de la habilidad para aislar *T. gondii* de tejido cerebral de humanos infectados crónicamente, las formas quísticas son raramente observadas en preparaciones histológicas. Las formas quísticas son responsables de infección residual ( crónica o latente) en tejido cerebral, músculo esquelético, cardíaco y globo ocular.

Es poco claro si *T. gondii* penetra al cerebro más fácilmente que a otros órganos o si es más difícil de erradicar por el organismo durante la infección aguda

inicial y una vez que se ha establecido infección residual debido a que es un sitio inmunológicamente privilegiado.

Si bien la toxoplasmosis en individuos inmunodeficientes puede ser causada por infección primaria, la mayoría de las veces esta se da como resultado de la reactivación de una infección latente. Esta reactivación se debe a la ruptura de las formas quísticas seguida por la proliferación incontrolable de los microorganismos y destrucción tisular. En individuos con deficiencia de inmunidad celular, la rápida proliferación incontrolada de *Toxoplasma gondii* resulta en lesiones necróticas progresivas. Se ha postulado que el daño en cualquier órgano de estos pacientes incluyendo globos oculares, tejido cerebral, cardíaco, músculo esquelético, pancreático y gastrointestinal se presenta a partir de la ruptura del quiste en el parénquima del mismo órgano o por la ruptura del quiste en otro órgano para posteriormente diseminarse a dicho órgano. La diseminación hematogena se encuentra apoyada por la observación del desarrollo de lesiones en el tejido cerebral y por la presencia de parasitemia del 14 al 38% de los pacientes. Los linfocitos obtenidos de pacientes con SIDA presentan una disminución en la producción de interferón gamma, y de IL-2 en respuesta a la estimulación del antígeno con *T. gondii*. Los niveles séricos de interferón gamma se encuentran disminuidos en pacientes con SIDA con infección por toxoplasmosis, a diferencia de lo que ocurre en pacientes inmunocompetentes con linfadenopatía por toxoplasma en los que se encuentran en niveles normales. Además se ha observado que la coinfección con otros patógenos oportunistas puede predisponer a la reactivación (la infección por citomegalovirus produce reactivación de la infección latente por toxoplasmosis en el tejido pulmonar<sup>(4,6,7)</sup>).

La infección por *T. gondii* induce respuesta inmunitaria humoral y celular. Una respuesta inmune efectiva es la responsable de la desaparición temprana del *T. gondii* de sangre periférica durante la infección aguda y limita la diseminación en otros órganos. La inmunidad en el huésped inmunocompetente es de por vida y la reinfección, que probablemente ocurre en humanos, no es clínicamente significativa.

La respuesta inmunitaria mediada por células T (principalmente las Th-1) confiere resistencia contra *T. gondii*. Las células CD-8 son los responsables de esta resistencia, aunque las células CD-4 también confieren protección significativa<sup>(5)</sup>.

Tanto los astrositos como las células de microglia juegan un papel importante en la respuesta inmunológica contra el desarrollo del *Toxoplasma* en el sistema nervioso central. En las etapas tempranas de la encefalitis por toxoplasma se presenta una proliferación importante de astrositos delimitando las áreas en las cuales se puede detectar el parásito. Así como el *T. gondii* puede invadir, sobrevivir y multiplicarse dentro de los astrositos estos mismo pueden ser destruidos por las células de microglia activadas.

## SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

Se ha postulado que el HLA-DQ3 parece ser un marcador genético susceptible al desarrollo de encefalitis en pacientes con SIDA, y el DQ1 puede ser un marcador de resistencia. Estas asociaciones de HLA con la enfermedad sugieren que el desarrollo de encefalitis en pacientes infectados por VIH se encuentra regulada por genes en o cerca de dicho complejo<sup>(8)</sup>.

## PATOLOGÍA

El daño al sistema nervioso central (SNC) por el *T. gondii* se encuentra caracterizado por múltiples focos de crecimiento necrótico y nódulos en la microglia. La necrosis es el rasgo predominante de la enfermedad debido a la afectación vascular de las lesiones. Las áreas necróticas se pueden calcificar y llevar a hallazgos radiológicos sugestivos pero no patognomónicos de la toxoplasmosis. La hidrocefalia se puede presentar como resultado de la obstrucción del acueducto de Silvio o del agujero de Monro. Los taquizoítos y los quistes se observan adyacentes a los focos necróticos en nódulos gliales, en regiones perivasculares y en el tejido cerebral no involucrado por los cambios inflamatorios. La vasculitis periacueductal y periventricular se ha descrito como patognomónica de la toxoplasmosis. El tejido cerebral necrótico se autolisa y es gradualmente transportado hacia los ventrículos.

La presencia de múltiples abscesos cerebrales es el rasgo característico de encefalitis en pacientes severamente inmunocomprometidos y particularmente característico en pacientes con SIDA. Los abscesos cerebrales se caracterizan por presentar tres zonas histológicas. El área central es avascular. El tejido circundante es una área intermedia hiperémica con un infiltrado inflamatorio y perivascular de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Muchos taquizoítos y algunas veces quistes aparecen en los márgenes de las áreas necróticas, la zona periférica contiene quistes de toxoplasma. Alrededor de los abscesos se puede encontrar edema, vasculitis, hemorragia, e infarto cerebral secundario al compromiso vascular. Algunos rasgos asociados de manera importante son la presencia de arteritis, infiltrado perivascular y astrocitosis. Se han observado además áreas de crecimiento mal delimitadas y confluentes de necrosis con mínima respuesta inflamatoria. La identificación de taquizoítos es patognomónica pero su visualización puede ser difícil con la tinción de hematoxilina y eosina. La tinción con inmunoperoxidasa mejora de manera notoria la identificación tanto de quistes como de trofozoítos y denota la presencia de antígenos, para toxoplasma. El DNA del toxoplasma puede ser amplificado del líquido cefalorraquídeo o de biopsia cerebral en pacientes con encefalitis por toxoplasma<sup>(9)</sup>.

En la autopsia de pacientes con SIDA que presentaron encefalitis existe una afectación universal de los hemisferios cerebrales y una predilección por los ganglios basales.

Se ha descrito una forma difusa de encefalitis con hallazgos histopatológicos de crecimiento de nódulos microgliales sin formación de abscesos en la materia gris del cerebro, cerebelo y tallo cerebral. En la encefalitis difusa el curso clínico

progresa rápidamente hacia la muerte. Se ha postulado que en dichos casos la ausencia de hallazgos característico en la tomografía computada o en la imagen de resonancia magnética es debida al tiempo insuficiente para la formación de abscesos antes de que ocurra la muerte. La leptomeningitis es infrecuente y cuando se encuentra presente se detecta en áreas adyacentes a la encefalitis. Las lesiones necrotizantes de la médula espinal se han observado en el 6% de las autopsias de pacientes con toxoplasmosis<sup>(11,12)</sup>.

## CUADRO CLÍNICO

El curso de la toxoplasmosis en el paciente inmunocompetente es en la mayoría de los casos benigno sin embargo en el paciente inmunocomprometido generalmente se trata de un padecimiento grave que pone en riesgo la vida.

La encefalitis por toxoplasma es la forma de presentación más común de toxoplasmosis en pacientes con SIDA y frecuentemente ocasiona lesiones focales en el sistema nervioso central. Dentro de la amplia gama de manifestaciones clínicas se encuentran, alteraciones en el estado mental, convulsiones, debilidad, alteraciones de los nervios craneales, anormalidades en la sensibilidad, manifestaciones cerebelosas, meningismo, movimientos anormales y manifestaciones neuropsiquiátricas. La forma de presentación más característica consiste en una presentación subaguda con datos de focalización lo cual se presenta en 58 a 89% de los pacientes. Sin embargo en un 15 a 25% de los casos se presenta de forma más abrupta con convulsiones o hemorragia cerebral. Más comúnmente se presenta como hemiparesia, anormalidades en el habla o ambas. El involucro del tallo cerebral generalmente provoca lesión de los nervios craneales, y muchos pacientes presentan datos de disfunción cerebral con desorientación, alteración en el estado mental, letargia y coma. Menos comúnmente se presenta parkinsonismo, distonía focal, movimientos anormales, hemicorea-hemibalismo, panhipopituitarismo, diabetes insípida, o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. En algunos pacientes los síntomas neuropsiquiátricos tales como psicosis paranoide, demencia, ansiedad y agitación predominan en el cuadro clínico.

La encefalitis difusa por toxoplasma en pacientes con SIDA se ha reportado relativamente en pocos pacientes y su incidencia es actualmente desconocida. Esta forma de encefalitis por toxoplasma puede manifestarse como una patología aguda y puede tener un curso fatalmente progresivo; la disfunción cerebral generalizada sin signos de focalización es la forma más común de presentación, la tomografía computada puede encontrarse dentro de límites normales o revelar atrofia cerebral<sup>(14)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Debido a que las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis suelen ser poco específicas esta entidad debe de considerarse dentro del diagnóstico diferencial de una variedad amplia de presentaciones clínicas. El test de laboratorio debe siempre interpretarse de la forma más correcta en correlación con las manifestaciones clínicas del paciente.

La infección aguda es diagnosticada por el aislamiento de *T. gondii* o por amplificación de DNA en sangre o en diferentes fluidos, la demostración de los taquizoítos en preparaciones histológicas o en preparaciones citológicas de fluido; la demostración de alteraciones características en nódulos linfáticos y por alteraciones serológicas características.

Dentro de los estudios de laboratorio y gabinete utilizados se encuentran:

#### **Aislamiento de *T. gondii*.**

El aislamiento de *T. gondii* en sangre o en fluidos corporales establece que la infección es aguda. El aislamiento del parásito puede realizarse por inoculación en ratones, o inoculación en cultivos celulares. En los cultivos celulares las células infestadas de parásitos pueden ser observadas con tinciones apropiadas en las cuales pueden observarse fácilmente los taquizoítos. Los cultivos celulares tienen la desventaja de no estar disponibles en la mayoría de laboratorios<sup>(14)</sup>.

#### **Diagnóstico histológico**

La demostración de taquizoítos en el tejido o en las muestras de fluido corporal (p. ej. líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico o en lavado broncoalveolar) establece el diagnóstico de infección aguda. La existencia de múltiples quistes tisulares cercanos a lesiones necróticas inflamatorias establece el diagnóstico probable. Es frecuente la dificultad para demostrar taquizoítos en las tinciones de secciones de tejido analizado. Puede ser útil la identificación de anticuerpos mediante fluorescencia sin embargo este método generalmente arroja resultados poco específicos. La técnica de inmunoperoxidasa ha probado ser específica y sensible, esta ha sido usada para demostrar la existencia del microorganismo en muestras de líquido cefalorraquídeo en pacientes con SIDA. Tanto la inmunoperoxidasa como la inmunofluorescencia son métodos que se pueden aplicar en muestras de tejido no fijadas, o fijadas en formaldehído o parafina. Se ha reportado que la prueba de ELISA puede ser útil en la detección de *T. gondii* en muestras de tejido no fijadas. El uso de técnicas con anticuerpos monoclonales observados a través de microscopía electrónica se utiliza cada vez con mayor frecuencia para el diagnóstico de encefalitis por toxoplasma.

Una técnica rápida y simple es el método de detección de *T. gondii* mediante tinciones de Wright-Giemsa en el sedimento de líquido cefalorraquídeo centrifugado o en muestras de tejido biopsiado.

#### **Alteraciones en el líquido cefalorraquídeo.**

Las alteraciones encontradas en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con encefalitis por toxoplasma son poco específicas, se pueden observar frecuentemente pleocitosis de mononucleares moderadamente elevadas, así como elevaciones moderadas de las proteínas, la hipoglicorraquia es poco común. La existencia de IgG específica para *T. gondii* en el líquido cefalorraquídeo soporta el diagnóstico de

encefalitis por toxoplasma. Aún no está claro si este método es útil cuando se utilizan otros métodos serológicos tales como la prueba de Sabin y Feldman<sup>(18,19)</sup>.

### **Pruebas serológicas.**

#### *Reacción en cadena de polimerasa (PCR).*

La PCR para la detección de DNA de *T. gondii* en líquidos corporales y tejidos se ha utilizado en el diagnóstico de toxoplasmosis congénita, ocular, cerebral y diseminada. Este método tiene utilidad en la detección de DNA de *T. gondii* en tejido cerebral, líquido cefalorraquídeo, líquido corporales, lavado bronco alveolar, y sangre en pacientes con SIDA. La sensibilidad de la PCR en líquido cefalorraquídeo varía entre un 11 a un 77% mientras que la especificidad se encuentra cercana al 100%. La sensibilidad de la PCR en muestras de leucocitos se encuentra entre un 15 a un 85%. La PCR en muestras sanguíneas es una herramienta valiosa en pacientes con toxoplasmosis diseminada, sin embargo es menos sensible en la detección de encefalitis por toxoplasma en pacientes con SIDA debido a que estos tienen un bajo porcentaje de presentar parasitemia. El tratamiento para toxoplasmosis parece influir en la sensibilidad de la prueba ya que la sensibilidad es más alta en líquido cefalorraquídeo y en sangre cuando se toma la muestra dentro de la primera semana o antes de iniciada la terapia<sup>(17,20,21)</sup>.

#### *Pruebas serológicas en la demostración de anticuerpos.*

El uso de pruebas serológicas para la demostración de anticuerpos específicos contra *T. gondii* es el método de diagnóstico inicial. El problema con el diagnóstico serológico es que una gran parte de la población presenta anticuerpos contra *T. gondii*. Estos títulos de anticuerpos pueden permanecer altos durante años en personas sanas. Se han descrito un gran número de estas pruebas algunas de las cuales aún se encuentran en fase de experimentación y algunas otras solo están disponibles en pocos centros especializados de diagnóstico. Diferentes pruebas serológicas determinan diferentes anticuerpos que poseen patrones únicos de elevación y disminución con el tiempo después de ocurrida la infección. Los falsos positivos y falsos negativos son un problema con determinados kits de diagnóstico tanto en E.U.A. como en Europa. Además no existe una prueba serológica única que pueda ser utilizada para el diagnóstico de infección crónica o aguda por *T. gondii*.

Generalmente se utiliza todo un panel de pruebas serológicas en el diagnóstico de Toxoplasmosis el cual incluye prueba de Sabin-Feldman, determinación de IgG, IgM, IgA, IgE-ELISA, pruebas de aglutinación por inmunoabsorbencia para IgE, así como diferentes pruebas de aglutinación ( la medición de anticuerpos IgG por esta técnica es conocida también con el nombre de AC/AF). Todos los anteriores se utilizan con la finalidad de conocer si la infección se adquirió recientemente o en el pasado<sup>(16)</sup>.

### *Anticuerpos IgG.*

Las pruebas más frecuentemente utilizadas para la determinación de anticuerpos IgG son, la prueba de Sabin-Feldman, ELISA, inmunofluorescencia indirecta y la aglutinación directa modificada. Con este tipo de técnicas los anticuerpos IgG aparecen generalmente dentro de las primeras 1 a 2 semanas de adquirida la infección, el pico aparece dentro de los dos primeros meses, y el descenso presenta rangos muy variables, además de manera usual pueden persistir durante toda la vida.

Un resultado negativo prácticamente descarta una exposición previa a *T. gondii*. Sin embargo existen casos reportados de encefalitis por toxoplasma y de coriorretinitis en los cuales se han presentado falsos negativos.

### *Anticuerpos de tipo IgM.*

Los anticuerpos de tipo IgM aparecen más tempranamente y declinan más rápidamente que los de tipo IgG. Su determinación se ha utilizado para el diagnóstico de infección aguda y para determinar si la mujer embarazada ha sido infectada durante la gestación o antes de la concepción. Sin embargo se ha demostrado que los niveles de IgM pueden permanecer persistentemente elevados durante años después de una infección aguda. Se pueden determinar a través de inmunofluorescencia indirecta (IFI), ELISA. Aglutinación inmunoabsorbente (ISAGA)

### *Anticuerpos de tipo IgA.*

La IgA puede ser detectada en el suero de pacientes infectados de forma aguda y en pacientes pediátricos infectados congénitamente utilizando técnicas de ELISA e ISAGA. Los anticuerpos IgA pueden persistir elevados durante meses o incluso por más de un año. Por tal motivo estos son de ayuda adicional para el diagnóstico de infección aguda en el adulto, sin embargo este tipo de anticuerpos son raramente detectados en pacientes con SIDA y encefalitis por toxoplasma.

### *Anticuerpos IgE*

Los anticuerpos IgE son detectados mediante ELISA en el suero de pacientes con infección aguda, pacientes pediátricos infectados congénitamente y en niños con coriorretinitis congénita. La duración de la seropositividad de la IgE es breve en comparación con los IgM e IgA y parece tener utilidad para identificar infecciones recientemente adquiridas. Anticuerpos IgE específicos para *T. gondii* han sido detectados en pacientes con encefalitis por toxoplasma los cuales puede utilizarse como marcador de dicha enfermedad.

### **Métodos radiológicos**

Los estudios radiológicos son de particular importancia en pacientes con toxoplasmosis del sistema nervioso central (SNC).

En la mayoría de los pacientes inmunodeficientes con encefalitis por toxoplasma, la tomografía computada de cráneo (TAC) muestra lesiones cerebrales bilaterales múltiples. Aunque esto es lo más común, también pueden presentarse lesiones solitarias; una simple lesión solitaria no debe de excluir el diagnóstico de encefalitis por toxoplasma. Cabe recordar que la toxoplasmosis puede manifestarse como una encefalitis difusa, en tal caso los estudios de neuroimagen aparecerán normales o pueden revelar hallazgos sugestivos de encefalopatía por HIV.

La TAC en pacientes con encefalitis por toxoplasma revela lesiones con un anillo reforzado en el 70 al 80% de los casos. En pacientes con SIDA en los que se encuentran niveles detectables de IgG y con múltiples lesiones con anillo reforzado en la TAC o en la resonancia magnética (IRM) el valor predictivo para encefalitis por toxoplasma es del 80%. Las lesiones tienden a presentarse en la unión cortico-medular (frecuentemente involucran los ganglios basales) y son característicamente hipodensas. Frecuentemente el número de lesiones se subestima con la TAC, aunque la administración de una doble dosis de contraste intravenoso suele mejorar la sensibilidad de este estudio. La existencia de una lesión hipodensa agrandada que no refuerza con el medio de contraste se considera un signo de mal pronóstico.

Las lesiones de encefalitis por toxoplasma en IRM se observan como imágenes hipo intensas con un anillo de reforzamiento. La IRM tiene una sensibilidad superior a la TAC (particularmente si se utiliza gadolínico como contraste) y frecuentemente muestra más lesiones o más extensión de la enfermedad que la TAC. La IRM debe ser utilizada como el estudio radiológico inicial siempre que sea posible su utilización ( se debe utilizar especialmente si en la TAC se demuestra una lesión única y cuando las lesiones observadas en la TAC no son características de la enfermedad. No obstante incluso las lesiones características en la TAC o en la IRM no son patognomónicas de encefalitis por toxoplasma. La existencia de una lesión focal en los estudios de imagen obliga a realizar diagnóstico diferencial principalmente con el linfoma de SNC, el cual además se puede manifestar como múltiples lesiones en el 40% de los casos. La probabilidad diagnóstica de encefalitis por toxoplasma es menor que la probabilidad de linfoma cuando se encuentra una lesión única en la IRM. En tales casos se necesita de una biopsia de tejido cerebral para obtener un diagnóstico definitivo<sup>(22,23)</sup>.

En pacientes con encefalitis por toxoplasma la TAC presenta mejoría de las lesiones en más del 90% de los pacientes después de 2 a 3 semanas de tratamiento. La resolución completa toma de 6 semanas a 6 meses, las lesiones periféricas se resuelven más rápidamente que las lesiones con localizaciones más profundas. Las lesiones pequeñas usualmente muestran datos de resolución completa en la IRM dentro de las 3 a 5 semanas, y las lesiones grandes con efecto de masa se resuelven más lentamente e incluso pueden dejar pequeñas lesiones residuales. Los pacientes habitualmente presentan primero mejoría clínica y posteriormente mejoría radiológica.

Se han utilizado otros estudios radiológicos tales como la tomografía por emisión de positrones, estudios con radionuclidos y otras técnicas de resonancia magnética para evaluar a los pacientes con SIDA y con lesiones focales del SNC y específicamente para diferenciar entre toxoplasmosis y linfoma primario del SNC. Los

estudios con radionúclidos también se han utilizado para diferenciar entre toxoplasmosis y linfoma del SNC.

Los linfomas presentan incremento en la captación de talio 201 tanto en las fases tempranas como en las tardías de la prueba. Los estudios de resonancia magnética por espectroscopia han sido utilizados en un pequeño grupo de pacientes. En tales estudios los pacientes con encefalitis por toxoplasma revelan una elevación en el lactato y en el contenido de lípidos así como una disminución en los niveles de colina. En contraste los pacientes con linfoma del SNC revelan niveles medios de colina<sup>(24)</sup>.

#### **Consideraciones especiales en el diagnóstico.**

Debido a que la reactivación de una infección crónica es la causa más común de toxoplasmosis en pacientes con SIDA, la evaluación inicial de estos pacientes debe incluir la determinación de anticuerpos IgG anti *T. gondii*. Los pacientes con resultados positivos presentan riesgo de reactivación de la infección; los que tienen resultados negativos deben ser instruidos sobre la manera como pueden prevenir la adquisición de la infección. Los pacientes con riesgo alto (p. Ej. pacientes infectados por VIH o con SIDA) que en la evaluación inicial son seronegativos deberán realizarse pruebas anuales para determinar el momento de la seroconversión.

En pacientes con SIDA y toxoplasmosis, el título de IgG puede ser relativamente bajo, y los niveles de IgA, e IgE pueden ser negativos. En pacientes infectados por VIH y con cuentas de CD4 menores de 200 cel/mm<sup>3</sup>, el nivel de IgG es pronóstico para el desarrollo de encefalitis por toxoplasma, con niveles mayores de 150UI/ml el riesgo es mayor.

El diagnóstico definitivo de toxoplasmosis en el paciente inmunodeficiente se realiza mediante la demostración del parásito, usualmente en asociación con un proceso inflamatorio. La presencia de taquizoítos establece el diagnóstico de infección activa. La presencia de un quiste solitario de *T. gondii* puede solamente reflejar infección crónica a menos que se encuentre asociado con un área de inflamación. La existencia de múltiples quistes de *T. gondii* la mayoría de las veces refleja la existencia de una infección activa. En estos pacientes, se pueden utilizar otros medios de diagnóstico como la detección del DNA de *T. gondii* mediante PCR o por el aislamiento del parásito.

Cuando los signos clínicos sugieren daño en el SNC o en la médula espinal, el estudio incluye la realización de TAC o de IRM del cerebro. Estos estudios deben realizarse incluso si el examen neurológico no revela déficit focales.

La terapia empírica contra *T. gondii* es aceptada en pacientes en los que la IRM muestra lesiones hipo intensas múltiples con anillo de reforzamiento, con anticuerpos IgG positivos y con inmunodeficiencia avanzada (con cuentas de CD4 menores de 200 cel/mm<sup>3</sup>), además una respuesta favorable tanto clínica como radiológica a la terapia específica para *T. gondii* se considera como diagnóstico de encefalitis por toxoplasma.

La biopsia de cerebro se debe considerar en pacientes inmunodeficientes con diagnóstico presuntivo de encefalitis por toxoplasma en los que presenta una lesión única en IRM, tienen niveles de IgG negativos, presentan una respuesta inadecuada al tratamiento óptimo para *T. gondii* o en aquellos que han recibido terapia profiláctica efectiva contra *T. gondii*. Se puede realizar un frotis de la biopsia de cerebro para su análisis inmediato en busca de la presencia de taquizoítos utilizando tinciones convencionales de Wright-Giemsa. Posteriormente la muestra de tejido cerebral debe ser enviada al patólogo y microbiólogo para su adecuado estudio. Además de la tinción de hematoxilina-eosina se debe realizar tinción de inmunoperoxidasa específica para *T. gondii*. Siempre que se ha posible se deberá enviar parte de la muestra de tejido cerebral para inoculación en ratones. Además la técnica de PCR se ha utilizado en el tejido cerebral para el diagnóstico de encefalitis por toxoplasma.

Si los estudio serológicos y radiológicos no son concluyentes o no existe evidencia suficiente como para iniciar terapia empírica específica, y no es posible la realización de una biopsia de cerebro, se deberá realizar punción lumbar; se deberá determinar PCR en la muestra de líquido cefalorraquídeo. El líquido cefalorraquídeo también puede utilizarse para estudios de inoculación, aunque *T. gondii* generalmente no se puede aislar del LCR de estos pacientes. La PCR en LCR también puede utilizarse en la detección del virus de Epstein-Barr, virus JC, o CMV en pacientes en quienes el linfoma primario de SNC, leucoencefalopatía multifocal progresiva, ventriculitis por CMV, se ha considerado como parte del diagnóstico diferencial. La producción intratecal de anticuerpos específicos para *T. gondii* y su detección en LCR también se pueden utilizar para confirmar el diagnóstico de encefalitis por toxoplasma<sup>(19)</sup>.

## TRATAMIENTO.

La toxoplasmosis no tratada en el paciente inmunodeficiente es generalmente mortal. El tratamiento se recomienda por 4 a 6 semanas después de la resolución de todos los signos y síntomas (frecuentemente por 6 meses o más). En un estudio, 80% de los pacientes inmunodeficientes sin SIDA y con toxoplasmosis mejoraron con la terapia específica. Este porcentaje de mejoría es similar en los pacientes tratados de forma apropiada con SIDA y encefalitis por toxoplasma. La infección crónica asintomática en pacientes inmunodeficientes no debe ser tratada.

Se han desarrollado algoritmos para el tratamiento empírico de la encefalitis por toxoplasma debido a que el diagnóstico definitivo de la enfermedad se realiza mediante la toma de biopsia cerebral, procedimiento que presenta complicaciones y que no siempre es posible realizar.

El tratamiento de la toxoplasmosis en pacientes con SIDA incluye terapia aguda ( de inducción o primaria), tratamiento de mantenimiento ( profilaxis secundaria), y profilaxis primaria. Debido a que las recaídas ocurren en más del 80% de los casos, después del término de la terapia primaria, se recomienda una terapia de mantenimiento de por vida. No existen aún estudios realizados de forma adecuada que apoyen la monoterapia para la inducción, mantenimiento o profilaxis primaria<sup>(14,20)</sup>.

La terapia de inducción tiene una duración de al menos 3 semanas, y durante 6 semanas o más en pacientes severamente enfermos en quienes no se logra una respuesta completa. La pirimetamina combinada con sulfadiazina y ácido fólico es la terapia de elección para pacientes con SIDA y toxoplasmosis y es la terapia de referencia con la cual se deben comparar otros regímenes terapéuticos. Este régimen se asocia con una respuesta clínica favorable en 68% a 95% de los pacientes con encefalitis por toxoplasma. Desafortunadamente el 40% de los pacientes desarrollan efectos colaterales a una o más de las drogas utilizadas en este esquema de tratamiento siendo necesaria la discontinuación de la terapia. La pirimetamina con clindamicina y ácido fólico tiene una eficacia similar a la pirimetamina-sulfadiazina, pero esta combinación tiene rangos de toxicidad similar<sup>(24,25,26)</sup>.

El uso de esteroides es generalmente utilizado en pacientes con encefalitis por toxoplasma para la reducción del edema cerebral y mejora de la presión intracraneal. La respuesta clínica y la supervivencia en pacientes con encefalitis por toxoplasma quienes recibieron esteroide aunado a la terapia antimicrobiana no es diferente de aquellos que recibieron solo la terapia antimicrobiana. El uso de estos agentes puede confundir la interpretación de la respuesta a la terapia empírica de la encefalitis por toxoplasma debido a la mejoría parcial tanto clínica como radiológica esto por la reducción en el edema cerebral y en la inflamación por sí solas, o como respuesta a un linfoma primario de SNC.

El tiempo en la respuesta clínica en pacientes con SIDA y encefalitis por toxoplasma en quienes recibieron tratamiento apropiado contra *T. gondii* se ha evaluado en diferentes estudios. De los pacientes con buena respuesta, el 91% mejora en al menos la mitad de sus anomalías básicas en el día 14. Los pacientes con SIDA con diagnóstico presuntivo de encefalitis por toxoplasma presentan algún grado de mejoría dentro de los primeros 7 a 10 días de iniciada la terapia. En contraste, un número significativo de pacientes con un diagnóstico alternativo, incluyendo linfoma, exhiben signos de deterioro neurológico tan temprano como a los 3 a 5 días de iniciada la terapia empírica para encefalitis por toxoplasma. La cefalea y las convulsiones tuvieron una baja sensibilidad como indicadores de respuesta a la terapia. En algunos casos, la toxoplasmosis progresa hacia la muerte.

Después de la utilización de la terapia primaria, la dosis de los fármacos deben disminuirse para una terapia de mantenimiento de por vida. Las recaídas de la encefalitis por toxoplasma ocurren en aproximadamente 20 a 30% de los pacientes que reciben terapia de mantenimiento, en parte debido a la no-adherencia al tratamiento y a la intolerancia al mismo. Los regímenes de tratamiento de mantenimiento, sus dosis, el intervalo entre las dosis no se han estudiados de forma sistemática<sup>(27,30)</sup>.

La pirimetamina (25 mg/día) más sulfadiazina (500mgrs cuatro veces al día) así como ácido fólico (15 mgrs al día) se han asociado con un rango menor de recaídas y es el esquema recomendado a menos que exista alguna contraindicación. Los pacientes que reciben la combinación de pirimetamina con sulfadiazina generalmente no requieren de otro régimen de profilaxis contra neumonía por *P.carinii* (NPC). Mientras que el 25% de los pacientes que recibieron pirimetamina con clindamicina desarrollaron

subsecuentemente NPC, ningún paciente que recibió pirimetamina-sulfadiazina desarrollo NPC. Debido a la toxicidad de los fármacos, muchos pacientes no pueden continuar tomando esta combinación de pirimetamina-sulfadiazina como terapia de mantenimiento. Se ha reportado un alto índice de recaída con el uso de pirimetamina-clindamicina comparado con pirimetamina-sulfadiazina como profilaxis secundaria para encefalitis por toxoplasma; se recomienda que la dosis de clindamicina sea de al menos 1200 mgrs al día. Se han reportado otros resultados más alentadores con otros tipos de drogas. Estos incluyen Fasindar (pirimetamina-sulfadoxina), y pirimetamina-dapsona. La vida media más prolongada de estos agentes permite intervalos de toma más prolongada<sup>(28,31)</sup>.

La profilaxis primaria contra *T. gondii* en pacientes con SIDA ha sido efectiva en la prevención de encefalitis por toxoplasma. Además el uso de nuevas terapias antirretrovirales altamente efectivas en pacientes infectados por VIH ha tenido un profundo efecto en la disminución de la incidencia de encefalitis por toxoplasma. La profilaxis primaria se recomienda para pacientes en quienes presentan anticuerpos IgG contra *T. gondii* y en quienes presentan cuentas de células CD4 menores de  $100/\text{mm}^3$  (algunos expertos recomiendan dar la profilaxis con cuentas de CD4 menores de  $200/\text{mm}^3$ ) sin tener en cuenta la carga viral. Aún no está claro si la recuperación de los CD4 con niveles mayores de  $100/\text{mm}^3$ , observado en un gran número de pacientes después de recibir la terapia antirretroviral, puede constituir una indicación para suspender la terapia profiláctica. El TMP-SMX (una tableta de dosis doble o una tableta de dosis simple), la dapsona (50mg/día) más pirimetamina (50mgr/semana) y Fasindar han sido efectivos en prevenir el primer episodio de encefalitis por toxoplasma<sup>(32,33,34)</sup>.

La Roxitromicina administrada a dosis de 90 mgrs una vez a la semana ( se puede administrar en tres dosis divididas) ha sido efectiva como profilaxis primaria.

Las convulsiones se presentan hasta en el 35% de los pacientes con encefalitis por toxoplasma. Un estudio retrospectivo demostró poca mejoría en aquellos pacientes que recibieron terapia anticonvulsivante en relación con aquellos que no la recibieron. El hecho de que este resultado represente un efecto real del medicamento o no es poco claro. Los agentes anticonvulsivantes pueden ser responsables de numerosos efectos colaterales e interacciones medicamentosas.

La toxicidad hematológica asociada con zidovudina y dosis altas de pirimetamina para el tratamiento de enfermos con encefalitis por toxoplasma son aditivas.

## **DELIMITACION DEL PROBLEMA**

¿Es la toxoplasmosis cerebral la infección oportunista del sistema nervioso central más común en el paciente con SIDA?

¿Las manifestaciones clínicas más frecuentes y la evolución de la encefalitis por toxoplasma en pacientes con SIDA hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México de Enero de 2000 a Diciembre de 2004 son similares a los reportados en la literatura mundial?.

## **HIPÓTESIS**

La prevalencia, manifestaciones clínicas y evolución de los pacientes infectados por VIH y encefalitis por toxoplasma hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México de Enero de 2000 a Diciembre de 2004 son similares a los reportados por la literatura mundial.

## **HIPÓTESIS NULA**

La prevalencia, manifestaciones clínicas y evolución de los pacientes infectados por VIH y encefalitis por toxoplasma hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México de Enero de 2000 a Diciembre de 2004 son diferentes a los reportados por la literatura mundial.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia, características clínicas de presentación y evolución de la encefalitis por toxoplasma en pacientes con SIDA hospitalizados en el servicio de Infectología en el periodo comprendido del 01 de Enero de 2000 al 31 de Diciembre de 2004.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Describir las características demográficas de los pacientes con encefalitis por toxoplasma incluidos en este estudio.
- b) Identificar las manifestaciones clínicas más frecuentes de la encefalitis por toxoplasma en este grupo de estudio
- c) Catalogar la evolución de los pacientes con encefalitis por toxoplasma incluidos en el estudio.
- d) Identificar las complicaciones presentadas por encefalitis por toxoplasma en el grupo de estudio.

## MATERIAL Y METODOS.

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo en el cual se incluyeron a todos los pacientes ingresados en el servicio de Infectología del hospital Juárez de México en el periodo comprendido del 1 de Enero de 2000 al 31 de Diciembre de 2004 en quienes tuvieron el diagnóstico mediante clínica, pruebas serológicas, estudios de radiología e imagen o prueba terapéutica de encefalitis por toxoplasma e infección por VIH.

Se revisó cada uno de los expedientes recabándose los datos mediante una hoja de recolección de datos la cual incluyó, ficha de identificación, antecedente de diagnóstico previo de infección por VIH, antecedentes de tratamiento antirretroviral, antecedente de tratamiento profiláctico previo para toxoplasmosis, características clínicas de presentación, niveles de IgG e IgM para toxoplasma en líquido cefalorraquídeo y en sangre, estudios radiológicos al ingreso, respuesta al tratamiento, y complicaciones.

A través de las notas del expediente clínico se determinó cuales fueron las características clínicas más frecuentes e importantes de presentación de la encefalitis por toxoplasma así como cual fue el método por el cual se llegó a el diagnóstico de dicha enfermedad.

La evolución de cada paciente se evaluó durante su estancia hospitalaria considerándola como buena cuando el paciente presento mejoría clínica evidente durante el tratamiento y como mala cuando el paciente no presento respuesta favorable al tratamiento o desarrollo algún tipo de complicación secundaria a la propia historia natural de la enfermedad o como consecuencia de las intervenciones diagnósticas o terapéuticas.

En todos los casos se realizaron estudios de imagen ya sea tomografía axial computarizada, resonancia magnética de cráneo o ambos a través de las cuales se determinaron el número, características y la localización de las lesiones atribuidas a la encefalitis por toxoplasma.

De los estudios de laboratorio se le tomo mayor importancia a el nivel de linfocitos T CD4, el cual es un indicador del estado de inmunosupresión de cada paciente en el momento del ingreso, así como el nivel tanto de IgG como de IgM para toxoplasma en sangre y en líquido cefalorraquídeo esto último con fines diagnósticos.

Se determino el esquema de tratamiento antimicrobiano suministrado a cada paciente, las dosis utilizadas en cada caso y se evaluó la respuesta al mismo durante su estancia hospitalaria así como la presencia de efectos adversos y la magnitud de los mismos derivados del tratamiento, se considero como buena respuesta cuando el paciente presento mejoría clínica evidente al cabo de las tres primeras semanas de tratamiento y como poca o mala respuesta cuando no presento mejoría de las manifestaciones clínicas presentadas al

ingreso al cabo del mismo tiempo o bien fallecieron durante la evolución de la encefalitis por toxoplasma.

Finalmente se determinaron cuales fueron las secuelas presentadas como consecuencia directa de la encefalitis por toxoplasma.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluyen en el estudio pacientes diagnosticados con encefalitis por toxoplasma e infección por VIH mediante serología, estudios de imagen, o mediante prueba terapéutica del 01 de Enero de 2000 a 31 de Diciembre de 2004.

## **DISEÑO DE ESTUDIO**

Diseño del estudio: retrospectivo, observacional, descriptivo.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Enfermos de ambos sexos
- Enfermos mayores de 16 años.
- Enfermos con diagnóstico serológico de infección por VIH o SIDA
- Enfermos con el diagnóstico de SIDA que se presentaron con datos de alteración a nivel del sistema nervioso central.
- Enfermos con el diagnóstico clínico, serológico, radiológico o mediante prueba terapéutica de encefalitis por toxoplasma ingresados en el servicio de infectología del 01 de Enero de 2000 al 31 diciembre de 2004.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Enfermos menores de 15 años.
- Enfermos en quienes durante su estancia en el servicio de Infectología se les descarto encefalitis por toxoplasma.
- Enfermos egresados de forma voluntaria del hospital

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Enfermos que no contaron con expediente completo.

## DETERMINACIÓN DE VARIABLES

### 1.- Edad.

- Definición conceptual: Se refiere al tiempo que ha vivido un individuo.
- Definición operacional: Es el tiempo que ha vivido cada paciente expresado en años el cual se tomo de la historia clínica asentada en el expediente.
- Tipo de variable: cuantitativa continua.

### 2.- Género.

- Definición conceptual: Se refiere a las características fenotípicas y genotípicas de cada individuo.
- Definición operacional: Características fenotípicas de cada paciente, el cual se tomo de la historia clínica asentada en el expediente.
- Tipo de variable: cualitativa nominal.

### 3.- Prevalencia.

- Definición conceptual: Se refiere al número de casos presentados de una enfermedad en un lapso de tiempo determinado.
- Definición operacional: Son los casos presentados de encefalitis por toxoplasma presentados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de Enero de 2000 a Diciembre de 2004.
- Tipo de variable: cuantitativa continua.

### 4.- Características clínicas.

- Definición conceptual: Son todos aquellos signos y síntomas atribuibles a una enfermedad.
- Definición operacional: A través de las notas de evolución se recaban aquellos signos y síntomas que presento el paciente a su ingreso y durante su estancia hospitalaria atribuidos a la encefalitis por toxoplasma.
- Tipo de variable: cualitativa nominal.

## 5.- Evolución.

- Definición conceptual: Es el curso clínico de los pacientes durante la hospitalización correspondiente a la etapa aguda de la enfermedad.
- Definición operacional: Por medio de las notas de evolución , se da seguimiento al curso clínico del paciente durante el tratamiento y la respuesta al mismo.
- Tipo de variable: cualitativa nominal.

## 6.- Complicaciones

- Definición conceptual: Efectos imprevistos perjudiciales derivados de la historia natural de la enfermedad o como consecuencia del uso de procedimientos diagnósticos o terapéuticos.
- Definición operacional: A través de las notas consignadas en el expediente clínico se investigo todas aquellas situaciones clínicas imprevistas y perjudiciales derivadas de la encefalitis por toxoplasma o debidas a el uso de procedimiento diagnósticos o terapéuticos.
- Tipo de variable: cualitativa nominal.

## ACCIONES A EJECUTAR

- 1.- Solicitud de expedientes de pacientes al archivo del hospital
- 2.- Revisión de expedientes de pacientes incluidos en el estudio
- 3.- Análisis y clasificación de la información
- 4.- Registro de resultados.
- 5.- Realización de conclusiones y sugerencias

## RESULTADOS

De 357 ingresos en el servicio de Infectología con el diagnóstico de infección por VIH de Enero de 2000 a Diciembre de 2004, 79 (22.1%) presentaron algún tipo de neuroinfección respecto a estos último la encefalitis por toxoplasmosis represento el 26.5% y el 5.8% del total de ingresos.

De 21 pacientes ingresados en el servicio de Infectología de Enero de 2000 a Diciembre de 2004 con el diagnóstico de encefalitis por toxoplasma e infección por VIH se excluyeron del estudio 5 pacientes por no contar con expediente completo.

De los 16 pacientes incluidos 15 fueron de género masculino (93.7%), y 1 del género femenino (6.25%), con un promedio de edad de 37.2 años ( rango de 24 a 58 años).

De los 16 pacientes, 7 se conocían con diagnóstico previo de infección por VIH en el momento del ingreso con un promedio de evolución de 13 meses ( rango de 7 días a 5 años), de estos 7 ninguno recibió terapia antirretroviral previa, ni terapia profiláctica contra *T. gondii*.

En cuanto a las características clínicas de presentación, 8 (50%) presentaron fiebre, 13 (81.2%) presento alteraciones en el estado mental, 12 ( 75%) presento datos de focalización siendo el más frecuente la hemiparesia izquierda (58%), 9 pacientes ( 56.2%) presentaron cefalea, 4 ( 25%) presentaron crisis convulsivas de tipo tónico clónicas generalizadas, 8 presentaron afectación de algún par craneal ( 50%) siendo el más afectado el VII par ( 75%) seguido del segundo par con 1 caso y el III también con 1 caso, 5 pacientes presentaron síndrome meníngeo al ingreso (31.2%).

Las alteraciones psiquiátricas se observaron en 3 pacientes ( 18.7%), 8 pacientes presentaron alteraciones en el estado de alerta (50%) con deterioro de Glasgow presentándose en promedio con una puntuación en la escala de coma de Glasgow de 10 puntos.

Dos pacientes (12.5%) presentaron manifestaciones de compromiso cerebeloso uno de ellos presento disdiadococinesia y dismetría, y el otro paciente presento datos de corea. (Fig. 1)

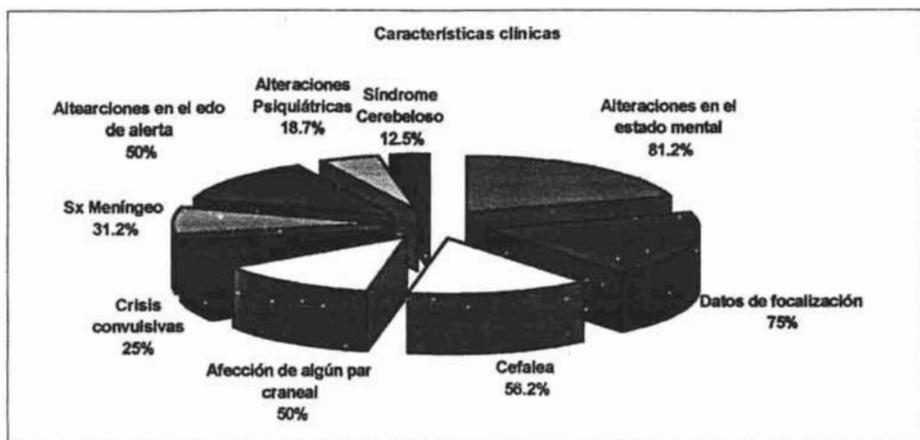


Fig 1. Prevalencia de características clínicas.

Respecto a los hallazgos de laboratorio 11 pacientes ( 68.7%) presentaron nivel de IgG en suero positivas para toxoplasmosis con niveles en promedio de 82UI/dl ( rango de 4.5 UI/dl hasta más de 300 UI/dl), ningún paciente presento niveles de IgM positivos en suero para *T. gondii*. En líquido cefalorraquídeo solo 4 pacientes (25%) presento niveles positivos de IgG, con niveles en promedio de 13. 8UI /dl ( rango 5.0 UI/dl a 29.8UI/dl).

El nivel de CD4 al momento de su ingreso fue en promedio de 26.6 células ( rango 4 células a 64 cels). (Fig. 2)

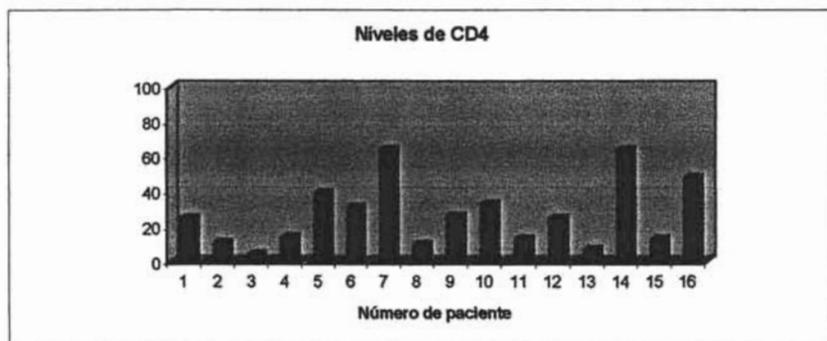


Fig 2 Niveles de CD4.

Del número de lesiones en los estudios de imagen ( TAC o IRM), 13 pacientes ( 81.25%) presentaron lesiones múltiples y solo 3 pacientes (18.75%) lesiones únicas, cabe mencionar que el diagnóstico de encefalitis por toxoplasma en estos pacientes que presentaron lesiones únicas se realizó por la presencia de títulos positivos para IgG en el líquido cefalorraquídeo el resto de paciente el diagnóstico se realizó por la presencia de las imágenes características en los estudio de imagen y por la respuesta al tratamiento anti toxoplasma.

Sobre la localización de las lesiones el área cerebral más comúnmente afectada fueron los ganglios basales en 10 pacientes ( 62.5%) seguida por el lóbulo parietal 7 pacientes ( 43.7%), lóbulo frontal 4 ( 25%), lóbulo occipital 4 (25%), lóbulo temporal 3 ( 18.75%), paraventriculares 3 ( 18.75%), y por último en dos pacientes en hemisferios cerebelosos (12.5%). En 8 ( 50%) pacientes el lado afectado del cerebro fue exclusivamente el izquierdo, en 3 ( 18.75%) lo fue el derecho y en 5 pacientes (31.25%) presentaron lesiones a ambos lados de la línea media. (Fig. 3)



Fig 3 . Localización de las lesiones cerebrales.

De los 16 pacientes en el momento del ingreso 14 de ellos ( 87.5%) presentaron alguna coinfección, siendo la más común la candidiasis oral (62.5%), seguida por síndrome diarreico agudo en 3 pacientes ( 18.75%), infección por CMV en 1 paciente ( 6.25%), herpes genital en 1 ( 6.25%) y neumonía adquirida en comunidad grave en 1 paciente (6.25%).

En cuanto al tipo de tratamiento establecido los 16 pacientes recibieron esquema antimicrobiano a base de pirimetamina + clindamicina+ ac. Folínico. De los cuales 4 pacientes ( 25%) desarrollo algún efecto adverso al medicamento, 1 ( 25%) presento

trombocitopenia esta última no fue severa y 3 más (75%) presentaron neutropenia la cual en ninguno de los casos fue severa, tampoco se tuvo que suspender la administración de los medicamentos y solo se mantuvieron en vigilancia.

Respecto a la evolución 13 pacientes ( 81.25%) presento respuesta clínica de mejoría antes de las tres semanas de tratamiento , en promedio presentaron mejoría al termino de la primera semana de tratamiento. De los tres pacientes restantes en dos de ellos no fue posible valorar la respuesta al tratamiento ya que fallecieron antes de la primera semana en estos dos casos la causa de muerte se atribuyo directamente a la encefalitis por toxoplasma debido a la diseminación tan importante que existía a nivel del sistema nervioso central, el otro caso correspondió a un paciente que falleció por neumonía adquirida en comunidad grave a los 5 días de iniciado el tratamiento. En general se presentaron 4 muertes (25%). Tres de ellas por las causas ya comentadas y la restante se trato de un pacientes que presento mejoría al tratamiento antimicrobiano a la semana de iniciado el esquema sin embargo posteriormente desarrollo neumonía de focos múltiples falleciendo por esta causa al cabo de tres semanas posteriores a su ingreso. (Fig. 4)

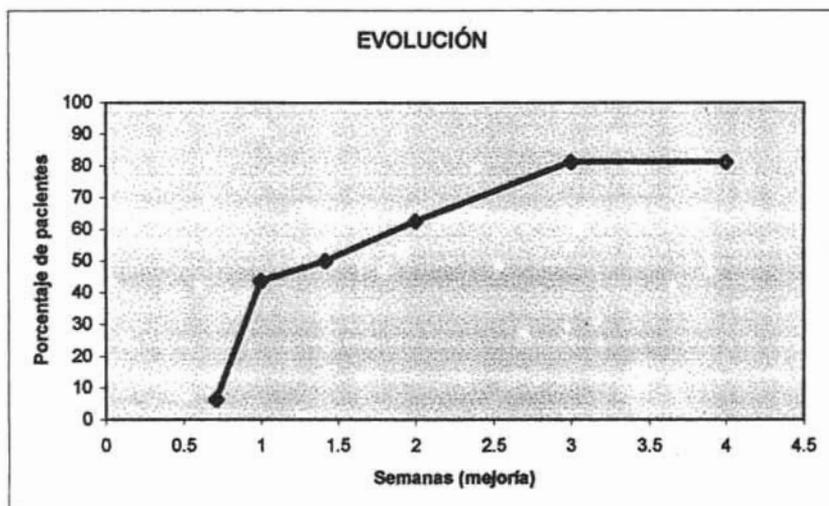


Fig. 4 Evolución.

Por lo que la mortalidad como causa directa de la encefalitis por toxoplasma se observo en 2 pacientes ( 12.5%).

Por último cabe mencionar que de los pacientes que sobrevivieron 4 (25%) presentaron secuelas neurológicas y de estos los cuatro con hemiparesia izquierda.

## DISCUSIÓN

La encefalitis por toxoplasma en el paciente con infección por VIH constituye una de las infecciones oportunistas más frecuentes, se estima que aparece en alrededor del 40% de los enfermos con SIDA y junto con el linfoma del SNC, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la criptococosis meníngea constituyen las causas más comunes de alteraciones a nivel del sistema nervioso central en este tipo de pacientes, lo cual se corroboró en este estudio ya que esta patología representó el 26.5% de los pacientes con infección por VIH y que se presentaron con alguna manifestación de tipo neurológica.

La encefalitis por toxoplasma en la mayor parte de los casos es debida a una reactivación de una infección crónica que con la disfunción progresiva de la inmunidad desarrollada por este tipo de pacientes ocasiona tales cuadros. Así la incidencia está directamente relacionada con, la prevalencia de anticuerpos contra *T.gondii* en una determinada población y los estadios de infección por VIH en los individuos de dicha población, en este estudio no fue posible determinar la incidencia de anticuerpos contra *T. gondii* en estos pacientes previo al cuadro agudo ya que en todos los casos los pacientes se presentaron de primera vez en el servicio de Infectología ya con el cuadro agudo de la infección además de que de los 7 pacientes que se conocían con infección por VIH ninguno de ellos llevaba control o seguimiento de su enfermedad y los 9 restantes al momento del ingreso no se conocían con infección por VIH realizándose el diagnóstico durante su internamiento.

En general la incidencia y prevalencia de la toxoplasmosis cerebral puede ser modificada a través del tratamiento antirretroviral previo al cuadro agudo así como por terapia profiláctica en pacientes que presentan cuentas de CD4 inferiores a 100 cel /mm<sup>3</sup>, en nuestro estudio ninguno de los pacientes incluidos recibía terapia antirretroviral previa y por supuesto tampoco recibían ningún tipo de tratamiento profiláctico.

En general las manifestaciones clínicas observadas en los pacientes incluidos en el estudio son similares a los reportados en la literatura mundial siendo las principales manifestaciones clínicas las alteraciones en el estado mental, datos de focalización, la fiebre, cefalea, la existencia de crisis convulsivas, y la lesión de algún par craneal de los cuales el más frecuentemente afectado fue el VII par. Llama la atención que en un 31.2% se presentaron con datos de meníngismo algo que es poco común en este tipo de pacientes ya que las lesiones se localizan en el tejido cerebral. También se presentaron algunas otras manifestaciones menos comunes como son las de tipo cerebeloso las cuales se observaron en 2 pacientes (12.5%). No se observó ningún tipo de manifestación neuro endocrina.

La infección por *T. gondii* se presenta en pacientes con VIH-SIDA cuando el nivel de CD4 es inferior a 100 cels/mm<sup>3</sup> lo cual se corroboró en este estudio ya que el

promedio de células por mm<sup>3</sup> observadas en estos pacientes fue de solo 26.6 con un rango de 4 a 64 céls mm<sup>3</sup>.

En cuanto al diagnóstico de encefalitis por toxoplasma en estos pacientes se realizó por las características clínicas, radiográficas y por la existencia de anticuerpos en suero o en líquido cefalorraquídeo, en ningún caso se realizó toma de biopsia cerebral. De la determinación de anticuerpos 11 pacientes (68.7%) presentaron títulos positivos para IgG en suero lo cual habla solo de infección pasada más no de infección aguda sin embargo si se correlaciona con los datos clínicos y radiográficos se puede establecer el diagnóstico de encefalitis por toxoplasma, lo cual en la literatura se reporta que alcanza hasta un 80% de valor predictivo. Ningún paciente presentó títulos positivos para IgM similar a lo reportado en la literatura donde se comenta que en general no suelen demostrarse niveles séricos de este tipo de anticuerpos ya que aparecen en fases muy iniciales de la infección por *T. gondii*.

De las manifestaciones radiológicas en encefalitis por toxoplasma lo más frecuente es que en la TAC de contraste de doble dosis suelen demostrarse lesiones múltiples con halo de reforzamiento. En nuestros pacientes el 81.2% presentaron este tipo de lesiones, en un 18.75% se observaron lesiones únicas que si bien esto en general representa dificultades en el diagnóstico inicial de encefalitis por toxoplasma, ya que debe de realizarse el diagnóstico diferencial sobre todo con el linfoma primario de SNC, en estos paciente se demostró la existencia de anticuerpos IgG positivos en el estudio de LCR lo cual finalmente estableció el diagnóstico no siendo necesaria la realización de la biopsia cerebral. De esta última cabe mencionar que es el estándar de oro en el diagnóstico de encefalitis por toxoplasma en general no se realiza debido a las dificultades y posibles complicaciones en el procedimiento. En los pacientes incluidos en el estudio a ninguno se realizó dicho procedimiento diagnóstico. Por último cabe mencionar que la frecuencia en la que se localizaron las lesiones en el sistema nervioso central son similares a las reportadas por la literatura siendo los sitios más frecuentes de asentamiento de las lesiones los ganglios basales y los lóbulos cerebrales, y en menor frecuencia a nivel de cerebelo.

Del tratamiento a todos los pacientes se les dio esquema antimicrobiano a base de clindamicina, pirimetamina y ácido fólico con lo cual la mayoría de los pacientes respondió de forma adecuada a el tratamiento.

En cuanto a la evolución el 81.25% de los pacientes presentaron mejoría antes de las tres semanas de tratamiento de ellos todos tuvieron evidencia clínica de tal mejoría a la semana de tratamiento, dicho porcentaje se encuentra un poco por debajo de lo reportado por la literatura mundial en donde se comenta que el 90% de los pacientes desarrollan mejoría hacia la primera semana de tratamiento. Esto último se puede explicar ya que hubo tres muertes antes de la primera semana de tratamiento dos de ellas directamente relacionada con la encefalitis por toxoplasma y la otra como causa de neumonía grave que

el paciente ya presentaba al momento del ingreso. De las dos muertes atribuidas a la encefalitis por toxoplasma en ambos casos los pacientes se encontraban en estadios muy avanzados de la enfermedad con un sin número de lesiones a nivel del SNC además de que el estado de inmunocopromiso era muy importante ya que tan solo uno de los pacientes presento cuentas de células CD4 de 6 cél/mm<sup>3</sup>. Además existió una muerte más en el curso de la evolución de un paciente, este último con mejoría de la encefalitis por toxoplasmosis a la semana de iniciada la terapia sin embargo posteriormente desarrollo neumonía nosocomial de focos múltiples siendo esta la causa directa de muerte.

Finalmente cabe mencionar del total de pacientes que sobrevivieron 4 (25%) quedaron con secuelas neurológicas de la encefalitis por toxoplasma el resto de pacientes tuvieron recuperación completa de las manifestaciones clínicas presentadas en el momento del ingreso.

## CONCLUSIONES

En conclusión los hallazgos encontrados en este estudio en cuanto a los pacientes con encefalitis por toxoplasma corroboran lo señalado en la hipótesis ya que la prevalencia, las manifestaciones clínicas y la evolución de estos pacientes fue similar a la reportada por la literatura mundial.

Es importante señalar que en la totalidad de los pacientes ninguno recibía tratamiento antirretroviral previo y mucho menos terapia profiláctica para infecciones oportunistas por lo que se es un reto importante para el sector salud realizar esfuerzos para que este tipo de pacientes reciban tratamientos y seguimientos adecuados con la finalidad de reducir en lo posible la incidencia y prevalencia no solo de encefalitis por toxoplasma sino también de otras infecciones oportunistas que afectan a los pacientes con inmunocopromiso y que son causa de mortalidad o de secuelas importantes sobre todo porque estamos hablando de enfermos jóvenes ya que como se demostró en este estudio el promedio de edad es de 37.2 años.

Por último no hay que olvidar que en el paciente que ya presentó un cuadro agudo de encefalitis por toxoplasma es imperativo continuar con una terapia de profilaxis secundaria ya que las reactivaciones de la enfermedad son la regla sin no se administra dicha terapéutica y finalmente son la causa de muerte de la mayoría de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nissapatorn V. Toxoplasmosis in AIDS patients: a current situation. *Jpn J Infect Dis* -01-AUG-2004; 57(4): 160-5.
2. Antinori A. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* - 1-DEC-2004; 39(11): 1681-91.
3. Nascimento LV. Risk factors for toxoplasmic encephalitis in HIV- infected patients: a case control study in Brazil. *Ann Trop Med Parasitol* - 01-SEP-2001; 95(6): 587-93.
4. Suzuki Y. Immunopathogenesis of cerebral toxoplasmosis. *J Infect Dis* - 1-DEC-2002; 186 Suppl 2: S234-40.
5. Malla N. Antigenaemia and antibody response to *Toxoplasma gondii* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Br J Biomed Sci* - 01-JAN-2005; 62(1): 1923.
6. Sarciron ME. Cytokines involved in Toxoplasmic encephalitis. *Scand J Immunol* 01 DEC-2000; 52(6): 534-43 2004.
7. Sarciron, M. E.; Gherardi, A. Cytokines Involved in Toxoplasmic encephalitis. *Scandinavian Journal of Immunology*. 52(6):534-543, December 2000.
8. Habegger de Sorrentino A. HLA class II involvement in HIV-associated Toxoplasmic encephalitis development. *Clin Immunol* - 01-MAY-2005; 115(2): 133-7.
9. Wilson EH. The role of astrocytes in the immunopathogenesis of toxoplasmic encephalitis. *Int J Parasitol* - 01-APR-2004; 34(5): 543-8.
10. Kang H. Requirement of non-T cells that produce gamma interferon for prevention of reactivation of *Toxoplasma gondii* infection in the brain. *Infect Immun* - 01-MAY-2001; 69(5): 2920-7.
11. Ammassari A. AIDS-related focal brain lesions in the era of highly active antiretroviral therapy. *Neurology* - 24-OCT-2000; 55(8): 1194-200.

12. Suzuki Y .Host resistance in the brain against *Toxoplasma gondii*. *J Infect Dis* - 15-FEB-2002; 185 Suppl 1: S58-65.
13. Portegies, P. a; Solod, L. b; Cinque, P. c; Chaudhuri, A. d; Begovac, J. e; Overall, I. f; Weber, T. g; Bojar, M. h; Martinez-Martin, P. i; Kennedy, P. G. E. d Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *European Journal of Neurology*. 11(5):297-304, May 2004.
14. Góngora-Rivera F .The clinical spectrum of neurological manifestations in AIDS patients in Mexico. *Arch Med Res* - 01-JUL-2000; 31(4): 393-8.
15. Martinez, E.; Carmelo, E.; Alonso, R.; Ortega, A.; Pinero, J.; del Castillo, A.; Valladares, B. Development of a rapid polymerase chain reaction-ELISA assay using polystyrene beads for the detection of *Toxoplasma gondii* DNA. *Letters in Applied Microbiology*. 36(1):30-34, 2003..
16. Borges AS .Detection of anti-*Toxoplasma gondii* IgG, IgM and IgA immunoglobulins in the serum, cerebrospinal fluid and saliva of patients with acquired immunodeficiency syndrome and neurotoxoplasmosis. *Arg Neuropsiquiatr* - 01-DEC-2004; 62(4): 1033-7.
17. Julander I. Polymerase chain reaction for diagnosis of cerebral toxoplasmosis in cerebrospinal fluid in HIV-positive patients. *Scand J Infect Dis* - 01-JAN-2001; 33(7): 538-41.
18. Collazos J. .Opportunistic infections of the CNS in patients with AIDS: diagnosis and management. *CNS Drugs* - 01-JAN-2003; 17(12): 869-87.
19. Portegies P.Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol* - 01-MAY-2004; 11(5): 297-304.
20. Cultrera R.Efficacy of novel reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) for detecting *Toxoplasma gondii* bradyzoite gene expression in human clinical specimens. *Mol Cell Probes* - 01-FEB-2002; 16(1): 31-9.
21. Joseph P.Optimization and evaluation of a PCR assay for detecting toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *J Clin Microbiol* - 01-DEC-2002; 40(12): 4499-503.
22. Giancola ML Reduced value of thallium-201 single-photon emission computed tomography in the management of HIV-related focal brain lesions in the era of

- highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* - 01-JUN-2004; 20(6): 584-8.
23. Chong-Han CH. Diffusion-weighted MRI of cerebral toxoplasma abscess. *AJR Am J Roentgenol* - 01-DEC-2003; 181(6): 1711-4.
  24. Jacobson, Jeffrey M. a; Hafner, Richard b; Remington, Jack c; Farthing, Charles d; Holden-Wiltse, Jeanne e; Bosler, Elizabeth M. h; Harris, Carol f; Jayaweera, Dushyantha T. g; Roque, Clemente h; Luft, Benjamin J. \*; and Members of the ACTG 156 Study Team Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS*. 15(5):583-589, March 30, 2001.
  25. Schürmann D. Effectiveness of twice-weekly pyrimethamine-sulfadoxine as primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in patients with advanced HIV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* - 01-MAY-2002; 21(5): 353-61.
  26. Podzamczar D. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* - 01-FEB-2000; 19(2): 89-95.
  27. Mussini C. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis* - 01-MAY-2000; 181(5): 1635-42.
  28. Langmann P Drug monitoring of pyrimethamine during maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with advanced HIV infection during HAART. *Med Sci Monit* - 01-MAY-2004; 10(5): PI65-9.
  29. Jacobson JM Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS* - 30-MAR-2001; 15(5): 583-9.
  30. Guex AC. Discontinuation of secondary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus infection after immune restoration with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* - 01-MAR-2000; 30(3): 602-3.
  31. Tsai HC. Treatment of *Toxoplasma* brain abscess with clindamycin and sulfadiazine in an AIDS patient with concurrent atypical *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Formos Med Assoc* - 01-SEP-2002; 101(9): 646-9.

32. Francis P. Oral trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients--a prospective study. *S Afr Med J* - 01-JAN-2004; 94(1): 51-3.
33. Furrer H. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* - 24-JUN-2000; 355(9222): 2217-8.
34. Reiter-Owona I. Is stage conversion the initiating event for reactivation of *Toxoplasma gondii* in brain tissue of AIDS patients?. *J Parasitol* - 01-JUN-2000; 86(3): 531-6

## ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Número caso:

Nombre:

No. De expediente:

Cama:

Edad:

Sexo:

Antecedentes de importancia:

si no

Diagnóstico previo de infección por VIH

( ) ( )

Tiempo de evolución:

( ) ( )

Terapia antiretroviral previa

( ) ( )

Tiempo:

( ) ( )

Tratamiento profiláctico previo para T. gondii

( ) ( )

Tiempo de tratamiento

( ) ( )

Características clínicas:

Alteraciones en el estado mental

( ) ( )

Datos de focalización

( ) ( )

Que datos de focalización:

Cefalea

( ) ( )

Convulsiones

( ) ( )

Alteración de pares craneales

( ) ( )

Cuales:

Manifestaciones neuropsiquiátricas

( ) ( )

Manifestaciones cerebelosas

( ) ( )

Meningismo

( ) ( )

Manifestaciones neuroendocrinas

( ) ( )

Coma/letargia

( ) ( )

Nivel de IgG para T. gondii en suero

( ) ( )

Nivel de IgM para T. gondii en suero

( ) ( )

Nivel de IgG para T. gondii en LCR

( ) ( )

Nivel de IgM para T. gondii en LCR

( ) ( )

Número de CD4

( ) ( )

Número de lesiones en la TAC:		
Lesión única	( )	( )
Más de una lesión	( )	( )
Localización de las lesiones:		
Toma de biopsia	( )	( )
Resultado:		
Tratamiento:		
Pirimetamina	( )	( )
Clindamicina:	( )	( )
Respuesta al tratamiento:		
A las 3 semanas	( )	( )
A las 6 semanas.	( )	( )
Sin respuesta	( )	( )
Coinfecciones	( )	( )
Cuales		
Complicaciones	( )	( )
Cuales		
Déficit focal permanente	( )	( )
De que tipo		
Deterioro en Glasgow	( )	( )
Hipertensión endocraneana	( )	( )
Muerte:	( )	( )
Complicaciones por la terapia	( )	( )
Cuales:		