

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

**PERFIL ELECTROFISIOLÓGICO DE LA NEUROPATÍA EN
PACIENTES VIH/SIDA Y ASOCIADA A TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL.**

**TESIS PARA OBTENER TÍTULO DE
NEURÓLOGO, PRESENTA**

DR. RAFAEL ALEJANDRO CID GUTIÉRREZ

TUTORES:

**DR. EDWIN STEVEN VARGAS CAÑAS
DRA. MÓNICA SARAY RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ
DR. GREGORIO AMIN CERVANTES ARRIAGA
DR. GUSTAVO REYES TERÁN**

MÉXICO, D.F. 2013.



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.

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

**PERFIL ELECTROFISIOLÓGICO DE LA
POLINEUROPATÍA EN PACIENTES VIH/SIDA ASOCIADA
A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.**

**TESIS
SERVICIO DE NEUROLOGÍA**

Dr. Edwin Steven Vargas Cañas
Dra. Mónica Saray Rodríguez Rodríguez
Dr. Gregorio Amín Cervantes Arriaga
Dr. Gustavo Reyes Terán
TUTORES DE TESIS

Dr. Nicasio Arriada Mendicoa
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Dr. Fernando Zermeño Pohls
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

México, D.F. enero 2013.

AGRADECIMIENTOS

A Ma, Pa, Abue, Hermanita, por todo el amor y apoyo; a mi Familia y los que no lo son pero ahí están, ayudándome a levantarme cuando me caigo.

A la Familia González, quienes altruístamente me han dado facilidades y felicidades.

Al Dr. Steven Vargas y la Dra. Mónica Rodríguez, que sin ellos, este trabajo no hubiera sido posible.

ÍNDICE

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIÓN	13
HIPÓTESIS	14
OBJETIVOS	15
METODOLOGÍA	16
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIÓN	20
BIBLIOGRAFÍA	21

INTRODUCCIÓN

El involucro del sistema nervioso periférico (SNP) en la infección por VIH ha sido un aspecto muy importante en la epidemia de SIDA. Con el advenimiento de los fármacos antirretrovirales altamente efectivos, se han controlado de una mejor manera las infecciones oportunistas y la demencia por VIH, quedando entonces, la neuropatía como la complicación neurológica más frecuente en los pacientes con SIDA. Ya se por el resultado de una disregulación inmunológica producida por el VIH mismo, infecciones por oportunistas, antirretrovirales neurotóxicos, el SNP se ve afectado en distintas etapas de la enfermedad, con características clínicas, electrofisiológicas y neuropatológicas características.

Las neuropatías asociadas a VIH se pueden clasificar según el momento en que se presentan, además de su curso clínico y síntomas predominantes. Algunos tipos de neuropatías periféricas parecen ser más frecuentes durante estadios particulares del VIH, presentando características clínicas particulares, progresión, mecanismos inmunopatogénicos y respuesta a tratamiento.

La principal neuropatía asociada a VIH es la neuropatía distal sensitiva (NDS), un desorden caracterizado principalmente por síntomas sensitivos positivos, manifestados como dolor espontáneo o evocado, con un curso subagudo o crónico, usualmente asociado a estadios avanzados de SIDA. Los estudios clínicos y electrofisiológicos sugieren que la NDS es predominantemente del tipo axonal. En algunos pacientes, la NDS puede coexistir con una neuropatía tóxica asociada al uso de antirretrovirales, principalmente del tipo nucleósido. A menudo son difíciles de diagnosticar debido a que comparten características clínicas. Los análogos de dideoxynucleósidos (ddC, ddI y d4T) se han relacionado con toxicidad mitocondrial a través de inhibición selectiva de la polimerasa gamma de DNA. Ocasionalmente la toxicidad se manifiesta como acidosis láctica o neuropatía sensitiva aguda.

Las polineuropatías desmielinizantes inflamatorias agudas y crónicas (AIDP y CIDP, respectivamente) son entidades menos frecuentes pero pueden ocurrir al establecerse la infección por VIH, habitualmente al momento de la seroconversión, antes del SIDA o la inmunosupresión. El hallazgo electrofisiológico prominente es la presencia de un proceso neuropático desmielinizante, pero con frecuencia conlleva también un componente axonal. Tiene tanto un curso agudo o crónico, con manifestaciones tanto motoras como sensitivas.

Las infecciones oportunistas tales como la CMV o VZV pueden involucrar el SNP, preponderantemente en los estadios intermedios o avanzados del SIDA. Las polirradiculopatías progresivas se asocian más frecuentemente a la infección por CMV, cuando el conteo de linfocitos T CD4 cae por debajo de 50 células por milímetro cúbico. La infección por VZV en el SNP se manifiesta principalmente como una ganglionitis sensitiva y mielorradiculitis, a menudo caracterizada por síntomas sensitivos y dolor. La mononeuritis múltiple (MM) se puede presentar en los estadios iniciales del SIDA como manifestación de una neuropatía vasculítica (algunas veces asociada a hepatitis B o C). Finalmente, puede también haber neuropatías asociadas a déficits nutricionales tales como deficiencia de vitamina B12, o en el contexto de alcoholismo.

Patología del nervio periférico.

Polineuropatía distal sensitiva (PDS). Esta forma de neuropatía asociada a VIH ocurre clínicamente en estados intermedios o tardíos del SIDA, aunque puede haber evidencia subclínica y neuropatológica previamente. La característica patológica más característica es la degeneración axonal de axones largos en regiones distales. El daño axonal sigue un patrón de “dying back”. En la PDS la densidad de tanto las fibras mielinizadas pequeñas como las grandes, se encuentra reducida, pero particularmente la densidad de las fibras no mielinizadas se encuentran reducidas. Los estudios inmunopatológicos han mostrado activación prominente de macrófagos, con liberación de citocinas proinflamatorias en áreas de degeneración axonal. En algunos casos también hay una sutil infiltración de linfocitos del epineuro.

Neuropatías asociadas a tratamiento antirretroviral (NTA). Son indistinguibles de la PDS a excepción de la evidente exposición a medicamentos antirretrovirales tipo nucleósido como factor de riesgo. Los estudios neuropatológicos sugieren que tanto la PDS y la NTA comparten características histopatológicas, lo cual incluye degeneración axonal y pérdida prominente de fibras no mielinizadas. Se piensa que también está asociada cierta toxicidad mitocondrial, a través de la afectación de la síntesis de su ADN. Los cambios en la mielina incluyen fragmentación de la mielina y edema perineural.

Neuropatías desmielinizantes inflamatorias. Aunque son menos comunes que las comentadas previamente, la CIDP y la AIDP ocurren típicamente durante los primeros estadios de la infección por VIH. La patología del nervio sural en casos de CIDP asociada a VIH es idéntica a la de pacientes no VIH. En fases tempranas de la CIDP, los cambios patológicos se caracterizan por infiltración linfocítica y de macrófagos, así como de desmielinización. En estadios más tardíos, hay perfiles de remielinización, presencia de “cabezas de cebolla” y menor infiltración de linfocitos, así como una reducción en la densidad de fibras mielinizadas pequeñas y fibras amielínicas, principalmente. Por el contrario, el perfil patológico de la AIDP asociada a VIH parece ser más complejo y heterogéneo, similar al síndrome de Guillain Barré en pacientes no VIH. Se identifican dos variantes clínico-patológicas de la AIDP; una es la forma desmielinizante, la cual es la más común, y la axonal. En la AIDP asociada a VIH del tipo desmielinizante, sucede un ataque autoinmunitario a las células de Schwann o la estructura de la mielina, aparentemente mediada por macrófagos. En tales casos, y contrario a lo que pasa en el SGB en pacientes no VIH, la infiltración inflamatoria del nervio periférico y sus raíces, se compone principalmente de linfocitos CD8. Además, la infiltración y activación de los macrófagos es prominente, según estudios hechos con inmunohistoquímica. Se han estudiado neuropatológicamente pocos casos de AIDP asociada a VIH, donde se muestra degeneración Walleriana, mínima inflamación y no hay desmielinización.

Mononeuritis múltiple (MM). La MM se ha descrito en pacientes con infección por VIH o en estadios iniciales de SIDA. Esta entidad parece ser secundaria a vasculitis, según estudios de biopsia en nervio sural. Se ha propuesto la participación de complejos inmunes asociados a hepatitis B y C, o crioglobulinas como mediadores inmunopatológicos. La infección por CMV también se ha asociado a MM en estadios avanzados de SIDA. Patológicamente se caracteriza por inclusiones de CMV en células endoteliales, desmielinización focal y degeneración Walleriana.

Infecciones por oportunistas. Las polirradiculopatías progresivas asociadas a CMV son comunes en estadios avanzados de SIDA. La extensión de los efectos citopáticos del CMV involucran a las células endoteliales y de Schwann en las raíces y los nervios, además del ganglio de la raíz dorsal y la médula espinal.

Patología de la fibra nerviosa epidérmica.

La reciente introducción del análisis por técnicas inmunocitoquímicas usando marcadores panaxonales PGP 9.5 (protein gene product 9.5), una hidrolasa neuronal de ubiquitina, ha contribuido la investigación de las enfermedades del SMP. Esta técnica permite el estudio de las fibras epidérmicas de pequeño calibre (tipo C) y A-delta. Los estudios de biopsias de piel de pacientes con neuropatía sensitiva asociada a VIH desarrollada durante el tratamiento con Didanosina o Zalcitabina, muestran reducción en el número de fibras epidérmicas en áreas distales de las extremidades inferiores, con una correlación inversa entre la intensidad del dolor neuropático y la densidad de fibras nerviosas epidérmicas. En algunos de dichos pacientes, hubo un incremento en la frecuencia de fibras varicosas y fragmentación en la dermis, la cual se considera representativa de la degeneración de fibras y ausencia de fibras PGP 9.5 en la epidermis. Incluso hay algunos pacientes cuyas biopsias mostraron menos fibras epidérmicas en comparación con los controles seronegativos, lo cual sugiere que la pérdida de innervación de la epidermis, puede ocurrir incluso antes de comenzar a dar síntomas.

ANTECEDENTES

La neuropatía periférica se ha convertido en la principal complicación neurológica en los pacientes con VIH.

La forma más común es la Polineuropatía Distal Sensitiva (PDS), afecta el 35% de pacientes con SIDA.

Se han identificado dos formas de PS-VIH: Polineuropatía Sensitiva Distal (PSD) y la Neuropatía Tóxica Inducida por Antirretrovirales (NTA), caracterizadas por dolor, parestesias, ataxia sensitiva y disfunción autonómica.

La PS-VIH se caracteriza por pérdida axonal de pequeño calibre, seguido de un proceso de “dying-back” secundario a un proceso inflamatorio local dentro del nervio y el ganglio de la raíz dorsal, ocasionando daño neuronal.

Múltiples características demográficas y clínicas se asocian con el desarrollo de PS, tales como edad avanzada, carga viral alta y cuenta baja de CD4.

El uso de antirretrovirales específicos se ha asociado con el desarrollo de NTIA, lo cual se relaciona con el uso de Inhibidores de la Transcriptasa Reversa tipo Análogos de Nucléosidos (ITRN), tales como Didanosina, Zalcitabina y Estavudina.

NTA es indistinguible de la PDS a la exploración física, excepto por la historia de uso reciente de ITRN.

Los axones de pequeño calibre de la sensibilidad nociceptiva y su respectivo soma en el ganglio de la raíz dorsal son las principales estructuras celulares afectadas en la neuropatía asociada a VIH o a su tratamiento. Sin embargo, la NTA puede ser una consecuencia del sinergismo entre la infección por VIH y los fármacos antirretrovirales, ya que de manera experimental en animales no infectados tratados con dichos fármacos, no se desarrolla el fenotipo NTA.

El tratamiento de la PDS es con neuromoduladores y fármacos antiepilépticos que mejoran la sintomatología; por el contrario, el tratamiento de la NTA es la suspensión o disminución de las dosis de los fármacos involucrados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La polineuropatía asociada a tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH/SIDA es una entidad nosológica claramente definida, pero clínicamente indistinguible de la polineuropatía por el VIH mismo; la maniobra terapéutica para ambos casos es completamente diferente, por lo que se requiere de estudios complementarios que permitan diferenciar ambos diagnósticos.

El perfil clínico y electrofisiológico en la población mexicana no está muy bien caracterizado, lo que dificulta diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

JUSTIFICACION

La polineuropatía es la complicación neurológica mas frecuente en paciente VIH, por lo que disponer información del comportamiento epidemiológico resulta de vital importancia. De igual manera, con el advenimiento de la terapia antiretroviral altamente efectiva y su mayor disponibilidad para su aplicación, los potenciales efectos adversos deben ser reconocidos a la brevedad y motivar, de ser necesario, un cambio de conducta terapéutica.

HIPÓTESIS.

Nula: No existe un perfil epidemiológico ni patrón electrofisiológico que describa la Neuropatía asociada a tratamiento Antirretroviral en el paciente con VIH/SIDA.

Alterna:

Existe un perfil epidemiológico y un patrón electrofisiológico que describa la Neuropatía asociada a tratamiento Antirretroviral en el paciente con VIH/SIDA.

BIBLIOGRAFÍA.

- HIV neuropathy: Insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease; Journal of th Peripheral Nervous System 6:21-27 (2011).
- Clinical and Electrophysiologic Evaluation of Peripheral Neuropathy in a Group of HIV-Infected Patients in Thailand; J Med Assoc Thai 2007; 90 (4): 774-81
- Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed.
- Simplification of the Research Diagnosis of HIV-Associated Sensory Neuropathy; HIV Clin Trials. 2008 ; 9(6): 434–439. doi:10.1310/hct0906-434.
- Sensory Neuropathy in Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immunodeficiency Syndrome Patients: Protease Inhibitor–Mediated Neurotoxicity; Ann Neurol 2006;59:816–824
- Acetyl-L-Carnitine and NRTI-associated neuropathy in HIV- infection; HIV Med. 2009 February ; 10(2): 103–110. doi:10.1111/j.1468-1293.2008.00658.x.
- The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology; Brain (2008), 131, 1912^1925

**PERFIL EPIDEMIOLOGICO Y PATRON ELECTROFISIOLÓGICO
DE LA NEUROPATÍA EN PACIENTES VIH/SIDA Y LA
ASOCIADA A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.**

OBJETIVO GENERAL.

Describir el perfil epidemiológico y patrón electrofisiológico de la Neuropatía por VIH/SIDA y la asociada a tratamiento Antirretroviral.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Describir las características clínicas (frecuencia, tiempo de exposición, dosis, fármacos) asociados a la Terapia Antirretroviral.

METODOLOGÍA

Diseño: observacional retrospectivo.

Población y muestra: pacientes con diagnóstico de VIH y paciente VIH/SIDA bajo esquema de terapia antirretroviral atendidos en el Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo del 2008 al 2012.

Criterios de selección del estudio:

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Diagnóstico de VIH, ambos géneros, mayores de 15 años, con cuenta de CD4 y Carga Viral, con diagnóstico clínico de polineuropatía y estudios neurofisiológicos completos.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con padecimientos asociados a neuropatía periférica (diabetes, consumo de alcohol, fármacos), pacientes con expedientes incompletos.

Se redactó una hoja de recolección de datos donde se integró de cada expediente la siguiente información: nombre, expediente, fecha de nacimiento, edad, género, lateralidad manual, lugar de nacimiento y residencia, escolaridad, ocupación, consumo de alcohol, diagnóstico neurológico, fecha de diagnóstico de VIH, tratamiento antirretroviral actual y previo, conteo de CD4 (nadir y actual), carga viral (nadir y actual), fecha de inicio de síntomas neurológicos, tratamiento médico, índice de masa corporal, índice de Karnofsky, escala de Rankin, tipo de neuropatía, patrón de neuroconducción y severidad de la neuropatía.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 34 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, siendo hombres 28 (82%) y 6 mujeres (18%); dos tercios de la muestra estudiada por debajo de los 40 años, siendo el grupo etario entre 30 a 40 años el más frecuentemente afectado. El 80% desarrolla la neuropatía en los primeros 5 años de la enfermedad. El índice de masa corporal de los pacientes fue en el 88.2% entre 20 a 25 Kg/m², en tanto que 5.9% estuvieron por debajo de 20 Kg/m² y arriba de 25 Kg/m².

De la muestra, 22 pacientes (64.7%) desarrollaron neuropatía por VIH y 12 pacientes (35.3%) asociado a terapia antirretroviral.

En el grupo de neuropatía asociada a VIH el patrón clínico más frecuente fue polineuropatía (81%), seguido de mononeuropatía (19%). El patrón electrofisiológico fue axonal en el 81% y desmielinizante en el 19% graduada desde el punto de vista electrofisiológico como leve en el 63%, moderada y severa en 18%. Llama la atención que la forma sensitiva - motora es la más frecuente en un 81%, en tanto que sensitiva pura fue de 13% y 6% motora pura. En tanto que en el grupo de neuropatía asociada a terapia antirretroviral, el patrón clínico más común es igualmente la polineuropatía (91.6%) sensitivo-motora (66%), motora pura (16.5%) y sensitiva pura (16.5%), axonal (83%) y el resto normal (17%), reportadas electrofisiológicamente como leve (75%), moderado (8.3) y severo (16.6).

Los diferentes esquemas de combinación de fármacos por frecuencia fueron: Atripla (Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir) o Truvada (Emtricitabina y Tenofovir) con Efavirenz, los cuales solo cambian en cuanto a la presentación del fármaco. Se encontró dicho esquema en 20 pacientes (58%). El siguiente esquema en frecuencia de presentación fue Truvada/Ritonavir/Atazanavir en 4 pacientes (11.7%), seguido de Efavirenz/Combivir (Lamivudina y Zidovudina) en 3 pacientes (8.8%).

Hubo seis esquemas de tratamiento con un paciente cada uno (Lamivudina/Abacavir/Ritonavir/Saquinavir; Truvada/Zidovudina/Ritonavir; Atripla/Lamivudina; Truvada/Nevirapina; Truvada/Kaletra; Kaletra/Nevirapina/Didanosina), correspondiendo de manera individual al 2.9% de la muestra. Un paciente no tenía tratamiento antirretroviral (2.9%).

Al hacer un análisis de regresión logística no se demostró que un fármaco en particular se asociara con el desarrollo de neuropatía por terapia antirretroviral, sin embargo Emtricitabina, Efavirenz y Tenofovir mostraron una leve tendencia a relacionarse con esta complicación.

DISCUSIÓN

Con los datos obtenidos del presente estudio se evidenció que la neuropatía periférica es una complicación frecuente tanto del VIH/SIDA como del tratamiento antirretroviral, sin embargo, con diferencias respecto a lo descrito previamente en la literatura se encontraron algunas diferencias:

1. La mayoría de los pacientes desarrollan síntomas neuropáticos dentro de los primeros cinco años del diagnóstico de VIH.
2. Si bien el dolor distal (parestesias dolorosas) es un síntoma frecuente, no es tan habitual como se describe en otros trabajos.

La variedad sensitivo-motora de la polineuropatía fue la más frecuentemente encontrada en el presente estudio, a diferencia de lo descrito que corresponde a neuropatía sensitiva, aunque la clínica se manifiesta principalmente como alteraciones sensitivas (hipoestesia) y como hallazgo electrofisiológico la afección motora.

No se encontró la asociación particular de algún fármaco con la polineuropatía, aunque tres fármacos (Emtricitabina, Efavirenz y Tenofovir) presentaron una tendencia a relacionarse con dicha afección, Es de hacer notar que también fueron los fármacos más utilizados tanto en el grupo de la polineuropatía por VIH/SIDA como de la secundaria a tratamiento antirretroviral.

En cuanto a la severidad del cuadro de los pacientes con polineuropatía por ARV, la mayoría fue catalogada como leve, por lo que, dada la naturaleza de la enfermedad, es preferible tratar el síntoma neuropático que cambiar el fármaco antirretroviral, ya que, a nuestro parecer, la prioridad en estos casos es tratar la infección. Se deben individualizar los casos en los pacientes con mayor severidad de la polineuropatía, aunque es recomendable, de igual manera, tratar de atender el síntoma y en caso de no haber respuesta clínica, plantear cuidadosamente el ajuste del tratamiento antirretroviral.

CONCLUSIÓN

El complejo VIH/SIDA sigue siendo un reto de atención para los sistemas de salud, no solo por su polifacética presentación fenotípica, sino porque, como sucede en un número importantes de enfermedades sus tratamientos no están exentos de efectos adversos, algunos de ellos relevantes que obligan a cambiar la maniobra terapéutica.

Para el caso de la neuropatía asociada a antirretrovirales, a diferencia de lo descrito en la literatura la población mexicana presenta un fenotipo donde el dolor es un síntoma poco grave y la mayor parte refiere parestesias negativas, en tanto que el comportamiento electrofisiológico demuestra menor gravedad, lo que se traduce en poca repercusión en las actividades de la vida cotidiana, por lo que a partir de este estudio se recomienda un estudio prospectivo que fortalezca la apreciación de estos resultados y la recomendación de mantener la terapia antirretroviral con un manejo óptimo de los síntomas sensitivos, a salvedad de un patrón electrofisiológico mas grave o de repercusión en actividades de la vida diaria.