



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

**HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS DEL SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES INFECTADOS CON
VIH/SIDA NAIVE A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
EN LA ERA TARAA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

PRESENTA

RAFAEL HERNÁN NAVARRETE SANDOVAL

ASESOR DE TESIS:

DR. CÉSAR RIVERA BENÍTEZ

COASESOR DE TESIS:

DR. TIBURCIO MARGARITO SANTOS GONZÁLEZ



MEXICO D.F. JULIO 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.

AGRADECIMIENTOS

A quienes se entregan y confían en el actuar médico: los pacientes.

A los médicos del Servicio de Infectología por su cordialidad, instrucción, enseñanza y apoyo; y por mostrarme una especialidad médica que me satisface por completo.

A mis compañeros de residencia médica quienes hicieron día a día amena esta travesía académica.

A mis padres y hermanos.

A Oli, por todo.

**HALLAZGOS IMAGENOLOGICOS DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH/SIDA NAIVE A
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA ERA TARAA.**

ÍNDICE

Introducción.....	5
Resumen.....	6
Planteamiento del problema.....	8
Antecedentes.....	9
Justificación.....	19
Objetivos.....	22
Metodología.....	23
Diseño del estudio.....	23
Lugar.....	23
Población de estudio.....	23
Muestra.....	23
Criterios de inclusión.....	23
Criterios de exclusión y eliminación.....	24
Variables.....	24

Recursos materiales.....	25
Procedimiento.....	25
Análisis estadístico.....	25
Aspectos éticos y de bioseguridad.....	26
Resultados.....	27
Discusión.....	31
Conclusiones.....	35
Perspectivas.....	36
Referencias.....	37
Anexos.....	43

INTRODUCCIÓN

Más de la mitad de las personas infectadas con VIH/SIDA desarrollan alteraciones neurológicas sintomáticas. El involucro del sistema nervioso central ocurre típicamente con inmunosupresión profunda y en la presencia de otras enfermedades definitorias de SIDA; entre 10 y 20% de las personas seropositivas a VIH tienen como primera manifestación de la enfermedad una alteración neurológica.

El Hospital General de México cuenta con una Clínica de VIH que atiende pacientes ambulatorios y hospitalizados, frecuentemente con diagnóstico reciente de la enfermedad; con este estudio describimos las características de los pacientes hospitalizados por alteraciones del sistema nervioso central como manifestación inicial de infección por VIH.

RESUMEN

Introducción: Entre 10 y 20% de las personas seropositivas a VIH tienen como primera manifestación de la enfermedad una alteración neurológica. Las infecciones neurológicas tienen gran impacto socioeconómico en la comunidad. La mayoría de los pacientes se encuentran en edad laboral y muchos de los que sobreviven permanecen con secuelas. La neuroimagenología provee un método no invasivo de evaluación del sistema nervioso central, no expone al paciente a radiaciones, está libre de tendencias culturales y puede usarse en conjunto con pruebas neuropsicológicas y es accesible en varias partes del mundo.

Objetivos: Conocer las características neuroimagenológicas, clínicas, del LCE y la frecuencia con la que las enfermedades del sistema nervioso central se presentan como primera manifestación de la infección por VIH.

Análisis de resultados: Análisis de frecuencia y medidas de tendencia central; comparación de medias entre dos grupos.

Resultados: se incluyeron 25 pacientes, con edad promedio 31.8 años. 36% se presentaron con curso clínico agudo; 48% tuvieron

diagnóstico de tuberculosis meníngea seguido de toxoplasmosis cerebral en 36%. Los hallazgos descritos en la IRM fue lesiones intraparenquimatosas, lesiones con realce en anillo, vasculitis, leptomeningitis y disminución del volumen cerebral.

Conclusiones: La principal manifestación clínica es el estado mental alterado con presentación aguda; el diagnóstico más frecuente es tuberculosis meníngea. El hallazgo imagenológico más común son las lesiones intraparenquimatosas.

Palabras clave: VIH/SIDA, neuroimagen, neuroinfección.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pese a la amplia prevalencia de manifestaciones neurológicas en VIH no ha habido muchos estudios evaluando este aspecto de la enfermedad especialmente en países con recursos limitados.

Conocer la diversidad de enfermedades del sistema nervioso central puede mejorar la atención y tratamiento oportuno de pacientes con VIH y disminuir las secuelas asociadas a estas enfermedades.

ANTECEDENTES

A lo largo de la historia de la humanidad y tan reciente como el siglo XX, las infecciones han matado más gente que todas las guerras combinadas. Las infecciones pueden sobrepasar a los sistemas de salud, causar devastación económica, destruir el tejido social, e incluso desestabilizar gobiernos. Constantemente emergen nuevos patógenos. Muchas de estas infecciones afectan el sistema nervioso, por lo que es extremadamente importante considerar una etiología infecciosa en alteraciones neurológicas no diagnosticadas.¹

El VIH/SIDA es uno de los principales retos mundiales de salud; durante el 2012, 186 países reportaron datos a ONUSIDA. Para finales de 2011 había 34 millones de personas viviendo con VIH. En América Latina se estima 1.4 millones de personas viviendo con VIH y 83 000 nuevas infecciones anualmente.² En México, en 2011 se estimaron 179 478 personas viviendo con VIH; durante 2012 ocurrieron 4 598 casos nuevos de infección por VIH.³

Tanto el sistema nervioso central (SNC) y el periférico son blancos

potenciales de lesión asociada a VIH y enfermedad subsecuente y discapacidad. A pesar de la amplia disponibilidad de tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) a través del mundo desarrollado, estas enfermedades persisten por varias razones poco entendidas.⁴ El sistema nervioso está entre los blancos más frecuentes y serios de la infección por VIH; 40 a 70% de todas las personas con VIH desarrollan alteraciones neurológicas sintomáticas en el curso de la infección. Aunque el involucro del sistema nervioso central ocurre típicamente con inmunosupresión profunda y en la presencia de otras enfermedades definitorias de SIDA, aún así 10 a 20% de las personas seropositivas a VIH tienen como primera manifestación de SIDA una alteración neurológica.^{5,6} Las alteraciones neurológicas asociadas con VIH incluyen infecciones del SNC, neoplasias, complicaciones vasculares, neuropatías periféricas y miopatías, y son un fuerte marcador de mal pronóstico en la infección tardía de VIH.⁷

El desarrollo de un síndrome neurológico identificable en una persona infectada con VIH es la culminación de una cadena de eventos determinada por las características propias del VIH, características genéticas del hospedero, e interacciones con el ambiente. Los

síndromes neurológicos asociados a VIH pueden clasificarse como enfermedad neurológica primaria del VIH (en la cual el virus es necesario y suficiente para provocar la enfermedad), enfermedad neurológica secundaria u oportunista (en la que el VIH interactúa con otros patógenos, resultando en infecciones oportunistas [IOs] y tumores), y enfermedad neurológica relacionada al tratamiento (como el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica [SIRI]).^{6,8,9}

Desde el establecimiento de la TARAA las complicaciones neurológicas asociadas han cambiado de las relacionadas al inmunocompromiso severo, como IOs, a complicaciones asociadas al tratamiento. Algunas complicaciones, como el deterioro neurocognitivo asociado al VIH (HAND) han continuado afectando a los pacientes a pesar de un control virológico satisfactorio.¹⁰

Biología de la enfermedad en sistema nervioso central por VIH.

El VIH es neuroinvasivo (puede entrar al SNC), neurotrópico (puede vivir en el SNC) y neurovirulento (causa enfermedad en el SNC). En adición a la importancia como causa de problemas neurológicos, la

infección del VIH en SNC constituye una seria barrera para el manejo y erradicación del virus. El SNC es parcialmente permeable a los antirretrovirales, resultando en niveles subterapéuticos de muchos antirretrovirales; es parte de un reservorio protegido donde el VIH puede evadir el sistema inmune y provee un ambiente donde el VIH puede replicarse, mutar y reinfectar.⁸

La barrera hematoencefálica es un compartimento cerebral selectivamente permeable que típicamente es resistente a las infecciones de la periferia. Desafortunadamente, el VIH atraviesa la barrera pocos días tras la infección primaria, debido a su tropismo por células CD4+, los linfocitos T y macrófagos actúan como transportadores a través de la membrana. Este mecanismo de "caballo de Troya" ocurre en una barrera hematoencefálica íntegra por lo que la invasión del VIH a SNC es prácticamente inevitable.⁴

El VIH no invade directamente neuronas, pero pueden ser dañadas por diversos mecanismos incluyendo las proteínas neurotóxicas Tat y gp120 o a través de la liberación de citocinas proinflamatorias. Aunque múltiples áreas del cerebro son susceptibles de daño, las más afectadas son los ganglios basales corteza frontal y la sustancia

blanca subcortical.⁴

Pese a los avances en TARAA las enfermedades del cerebro, médula espinal y nervios periféricos se manifiestan como consecuencia directa del virus o secundariamente por neoplasias o IOs; éstas están asociadas a inmunosupresión profunda y usualmente se manifiestan años después de la seroconversión inicial.¹¹

A pesar de la amplia prevalencia de manifestaciones neurológicas en VIH no ha habido muchos estudios evaluando este aspecto de la enfermedad especialmente en países con recursos limitados.⁵

El cerebro puede afectarse por gran variedad de anormalidades asociadas con el VIH. Conocer estas anormalidades y sus características en los estudios de imagen es importante para la detección, diagnóstico y tratamiento apropiado.¹²

La evaluación de pacientes con VIH son una parte considerable del trabajo neuroradiológico de rutina. El espectro de alteraciones neuroradiológicas puede dividirse en tres categorías: 1) lesiones asociadas a VIH, 2) infecciones oportunistas, y 3) neoplasias.^{12,13}

Las infecciones neurológicas tienen gran impacto socioeconómico en la comunidad. La mayoría de los pacientes se encuentran en edad laboral y muchos de los que sobreviven permanecen con secuelas. Estos pacientes requieren hospitalización prolongada, estudios diagnósticos extensos (estudios de imagen y pruebas microbiológicas) y tratamientos costosos por periodos prolongados.¹

Lesiones asociadas a VIH.

La manifestación de SNC mas común del VIH en una condición degenerativa crónica caracterizada por anormalidades cognitivas, motoras centrales y del comportamiento. HAND se estratifica en 1) alteración neurocognitiva asintomática, 2) enfermedad neurocognitiva leve y 3) demencia asociada a VIH.^{7,10,16} El VIH facilita los procesos neurodegenerativos asociados con el envejecimiento. El aumento en la expectativa de vida con el TARA y la neurodegeneración progresiva asociada con la infección por VIH conducen al desarrollo de HAND en 50% de los pacientes.¹⁷

Infecciones oportunistas.

Muchas de las infecciones oportunistas que afectan al SNC son condiciones definitorias de SIDA, como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), tuberculosis de SNC, criptococosis meníngea, toxoplasmosis cerebral, todas asociadas a mortalidad elevada.¹⁴

Las IOs del SNC se deben sospechar en todas las personas con infección avanzada por VIH. Los individuos que no conocen su estado de VIH pueden presentarse por primera vez con infecciones oportunistas del SNC. Las principales características diagnósticas de las infecciones oportunistas del SNC son la presentación clínica, evolución en el tiempo, y hallazgos imagenológicos y en líquido cerebro espinal (LCE). Estas infecciones típicamente se desarrollan cuando la cuenta de linfocitos CD4+ es $<200\text{cel}/\mu\text{L}$.^{14,15}

El espectro de IOs virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias tiene consecuencias catastróficas. Cuando un paciente inicia TARAA hay aumento en la población circulante de linfocitos T que puede conducir a una respuesta inflamatoria aumentada o grave contra la infección.

Las manifestaciones de SIRS-SNC varían significativamente dependiendo de la IO precipitando la respuesta inmune.¹⁰

Neoplasias.

El linfoma primario de SNC es un linfoma de células B no-Hodgkin que ocurre por transformación maligna de linfocitos crónicamente activados por el virus EB. Hasta 6% de los pacientes con SIDA desarrolla linfoma de alto grado de SNC. Presentándose como lesiones multicéntricas o solitarias con la misma frecuencia. Siendo un dilema diagnóstico la diferenciación imagenológica con toxoplasmosis.^{12,15}

Otro aspecto importante es el riesgo de desarrollo de SIRS en este grupo de pacientes en países en vías de desarrollo al momento de iniciar tratamiento antirretroviral.¹⁸

Estudios de imagen.

Los estudios de imagen tienen un papel clave en el diagnóstico y manejo de las enfermedades del sistema nervioso central asociadas a VIH, actualmente, la IRM es la modalidad de imagen de elección.^{9,19}

La neuroimagenología provee un método no invasivo de evaluación del sistema nervioso central, no expone al paciente a radiaciones, está libre de tendencias culturales y puede usarse en conjunto con pruebas neuropsicológicas y es accesible en varias partes del mundo.²⁰

Desde el punto de vista radiológico, son importantes los diagnósticos diferenciales de 5 patrones de imágenes: 1) lesión extra axial; 2) lesión con reforzamiento en anillo; 3) lesión del lóbulo temporal; 4) lesión de los ganglios basales; y 5) anomalías de la sustancia blanca.²¹

Las técnicas de neuroimagen se utilizan en situaciones clínicas y de investigación para ayudar en el diagnóstico y delineación de alteraciones neurológicas o para evaluar secuelas neurológicas. Pueden dividirse en cuatro categorías de acuerdo a lo que

caracterizan: estructuras cerebrales, neuroquímica, neurofisiología, y activación de redes cerebrales. Distintas técnicas están disponibles en cada categoría. La neuroimagen estructural incluye la tomografía computada de rayos X (TC), imágenes estructurales de resonancia magnética (IRM) e IRM de difusión. Los neuroquímicos o neurometabolitos pueden medirse por espectroscopia de resonancia magnética (MRS) y con tomografía por emisión de positrones (PET) usando radiotrazadores. Las técnicas que permiten evaluación de fisiología, como flujo sanguíneo, pueden realizarse mediante IRM de perfusión (o marcaje del spin arterial [ASL]) y metabolismo de la glucosa con PET con fluorodeoxiglucosa. El compuesto Pittsburgh B marcado con carbono 11 se ha utilizado para evaluar las placas de amiloide fibrilar en pacientes con VIH. La activación de redes neuronales se estudian con IRM funcional al emplear imágenes dependientes del oxígeno sanguíneo (BOLD) y ASL.^{17,22,23}

Usualmente la TC es el primer estudio para la evaluación de una infección sospechada de sistema nervioso central debido a su disponibilidad y rápida valoración de complicaciones como hidrocefalia, efecto de masa/herniación y hemorragia. La TC es crítica para identificar estas urgencias neuroquirúrgicas. Sin embargo, la

imagen por resonancia magnética (IRM) es el estudio de elección para mejor caracterización de la infección del SNC, es más sensible para la identificación de leptomeningitis, empiema, ventriculitis y complicaciones como infartos cerebrales, y lesiones estructurales. Las secuencias más importantes son: imagen ponderada en difusión (DWI), recuperación de inversión atenuada por fluido (FLAIR), ponderada en T2, ponderada en T1 post-gadolinio, espectroscopia de resonancia magnética (MRS).^{9,21,23,24}

Estudios de IRM han evaluado el volumen cerebral global y los cambios en volumen y densidad de sustancia blanca y sustancia gris en pacientes con infección por VIH. Mostrando que en la era post TARAA el VIH está ligado a pérdida de volumen en materia gris y blanca independiente a los efectos de la edad.^{16,17,22}

JUSTIFICACION

Entre el 10 a 20% de las personas con SIDA tienen como manifestación inicial alteraciones neurológicas. En México, durante el 2012 ocurrieron 4 598 casos nuevos de infección por VIH.

La IOs del SNC tienen consecuencias catastróficas pues la mayoría de los pacientes se encuentran en edad laboral y muchos de los que sobreviven permanecen con secuelas. Además, estos pacientes requieren hospitalización prolongada, estudios diagnósticos extensos (estudios de imagen y pruebas microbiológicas) y tratamientos costosos por periodos prolongados.

Conocer estas anormalidades y sus características en los estudios de imagen es importante para la detección, diagnóstico y tratamiento apropiado.

A pesar de la amplia prevalencia de manifestaciones neurológicas en VIH no ha habido muchos estudios evaluando este aspecto de la enfermedad especialmente en países con recursos limitados.

OBJETIVOS

Principal: Conocer los hallazgos neuroimagenológicos y la frecuencia con la que se presentan en los pacientes con infección por VIH naive a tratamiento antirretroviral hospitalizados en el Servicio de Infectología del Hospital General de México y que tienen como primera manifestación de la enfermedad alteraciones del sistema nervioso central.

Secundarios: 1) Conocer aspectos demográficos de los pacientes con VIH naive a tratamiento antirretroviral en la era TARAA hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital General de México. 2) Describir los síntomas asociados a la enfermedad del sistema nervioso central más frecuentes. 3) Conocer las características del LCE de estos pacientes.

METODOLOGIA

Diseño del estudio: Estudio transversal, descriptivo, retrospectivo y retrolectivo.

Lugar: Hospital General de México, Servicio de Infectología.

Población de estudio: pacientes que ingresan al servicio de Infectología con enfermedad del sistema nervioso central durante el periodo de 01 de marzo de 2012 a 31 de mayo de 2013.

Muestra: pacientes con diagnóstico de enfermedad del sistema nervioso central hospitalizados entre 01 de marzo de 2012 y 31 de mayo de 2013 a quienes se realizó estudio de resonancia magnética.

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA naive a tratamiento antirretroviral a quienes se realizó punción lumbar y resonancia magnética.

Criterios de exclusión y eliminación: pacientes con expediente incompleto o faltante.

Variables:

Variable	Definición	Medida
Edad	Años cumplidos al momento de la evaluación	Años
Sexo	Género del sujeto	Hombre o Mujer
Tiempo de evolución	Duración en tiempo de las manifestaciones neurológicas	Días
Estancia hospitalaria	Duración en tiempo de la estancia hospitalaria	Días
Motivo de egreso	Situación que motivó el egreso	Mejoría, defunción u otra
Manifestaciones clínicas	Presencia o ausencia de sintomatología compatible con enfermedad de SNC	Presencia o ausencia de cefalea, fiebre, alteración del estado mental, síntomas focalizantes y/o crisis convulsivas
Conteo CD4+	Cantidad de linfocitos CD4+ en sangre periférica	Número de células por μL
Carga viral	Cantidad de copias virales en sangre periférica	Número de copias por mL
Glucosa en LCE	Cantidad de glucosa en LCE	mg/mL
Celularidad LCE	Cantidad de células en LCE	Número de células por μL
Proteínas en LCE	Cantidad de proteínas en LCE	Número de células por μL
ADA en LCE	Cantidad de ADA en LCE	UI/L
Microscopía de LCE	Observación de microorganismos mediante tinciones en el microscopio	Negativo o positivo
PCR en LCE	Resultado de la realización de PCR para M tuberculosis en LCE	Negativo o positivo
Diagnóstico etiológico	Agente causal de la sintomatología del paciente	Nombre de la enfermedad
Hallazgos en IRM	Presencia o ausencia de signos neuroradiológicos asociados	Presencia o ausencia de leptomeningitis, lesiones intraparenquimatosas, lesiones con realce en

		anillo, vasculitis y/o disminución de volumen cerebral
--	--	--

Recursos materiales: Papel, lápiz, computadora.

Procedimiento: Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo de estudio para obtener las variables a estudiar y se registraron en una base de datos digitalizada para posteriormente ser analizados.

Análisis estadístico: medidas de frecuencia y tendencia central; comparación de medias entre dos grupos (T de student de muestras independientes), tomando como valor de significancia estadística $p < 0.05$. El análisis se realizó con el programa SPSS v20.

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Se utilizaron datos provenientes del expediente clínico y no hubo manipulación de muestras biológicas ni exposición de los pacientes a procedimientos fuera del tratamiento habitual, no hay aspectos de bioseguridad para destacarse.

No existen conflictos de interés.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio en el servicio de Infectología, se identificaron 101 ingresos por sintomatología compatible con enfermedades del sistema nervioso central correspondiente a 92 pacientes; de éstos a 58 pacientes se les realizó resonancia magnética de cráneo y se seleccionaron para el estudio. Se excluyeron 19 pacientes que no tuvieron infección por VIH, 9 pacientes con experiencia previa a antirretrovirales y 5 pacientes en quienes no pudo obtenerse el expediente médico para recabar datos. Al final, se analizaron los datos de 25 pacientes (figura 1).

La edad promedio de este grupo de pacientes fue 31.8 años (DE 9.14, rango 19 a 61), la mayoría fueron hombres (68%); tuvieron una evolución de sintomatología previa a su ingreso hospitalario en promedio 31.9 días (DE 43, rango 4 a 180); estos pacientes tuvieron una estancia hospitalaria promedio de 24.1 días (DE 9.2, rango 9 a 48) (tabla 1), 36% de los pacientes se presentaron con un curso clínico de la enfermedad agudo y 64% subagudo/crónico. 22 pacientes 88% tuvieron egreso por mejoría, 2 (8%) por defunción y 1 (4%) fue

trasladado a otro hospital.

Los diagnósticos etiológicos de estos pacientes fueron en orden de frecuencia tuberculosis meníngea 48%, toxoplasmosis cerebral 36%, criptococosis cerebral 4%, LMP 4%, neurosífilis 4% y migraña 4% (figura 2).

El síntoma que se presentó con mayor frecuencia fue alteración del estado mental en 68% de los pacientes, seguido de cefalea en 40%, fiebre 36%, síntomas focalizantes 20% y crisis convulsivas 4% (figura 3).

En el grupo de pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea el síntoma de presentación más frecuente fue alteración del estado mental en 8 (67%) pacientes, seguido de fiebre en 6 (50%), cefalea (33%), síntomas focalizantes 2 (17%) y crisis convulsivas en 1 (8%).

En el grupo de pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis cerebral el síntoma de presentación más frecuente fue alteración del estado mental en 7 (78%), seguido de cefalea en 4 (44%), síntomas focalizantes en 3 (33%), fiebre en 2 (22%), y crisis convulsivas en 1 (11%). El paciente con diagnóstico de criptococosis cerebral se

presentó únicamente con cefalea; el paciente con neurosífilis con fiebre y alteraciones del estado mental; el paciente con LMP con alteración del estado mental; y el paciente con migraña con cefalea (figura 4).

En cuanto a los estudios realizados en LCE el promedio de glucosa fue 42.8 mg/dL (DE 17.1), celularidad promedio 29.8 cel/mm³ (DE 46.1), proteínas 297.3 (DE 710), ADA 9.4 U/L (DE 6.5). Los estudios de microscopía únicamente fueron positivos en un paciente cuyo diagnóstico fue criptococosis meníngea; ningún paciente tuvo BAAR positivo en LCE. La PCR para *Mycobacterium tuberculosis* fue positiva en 4 (16%) pacientes.

Los hallazgos en IRM reportados fueron, en orden de frecuencia, lesión intraparenquimatosa en 56%, lesión con realce en anillo en 32%, datos sugerentes de vasculitis 32%, leptomeningitis 24%, sin alteraciones 12%, y disminución de volumen 10% (figura 5) En la figura 6 se muestran los hallazgos en IRM del grupo de pacientes con tuberculosis meníngea y con toxoplasmosis; los hallazgos en IRM del paciente con diagnóstico de migraña fue normal, del paciente con neurosífilis vasculitis; del paciente con LMP disminución del volumen

cerebral; y del paciente con criptococosis cerebral lesión intraparenquimatosa.

El valor promedio del conteo de linfocitos CD4+ fue 167 cel/mm³ (DE 238) y la carga viral promedio en log₁₀ 5.4 (DE 0.83); 84% de los pacientes tuvieron conteo CD4+ <200 cel/mm³. De los pacientes con enfermedades definitorias de SIDA 2 tuvieron conteo de linfocitos CD4+ >200 cel/mm³ (un paciente con tuberculosis meníngea y uno con toxoplasmosis cerebral), los pacientes con diagnóstico de migraña y neurosífilis tuvieron CD4+ >200 cel/mm³ (tabla 2).

Ya que la tuberculosis meníngea fue la enfermedad más frecuente, se realizó un análisis para comparar entre el grupo de tuberculosis meníngea vs toxoplasmosis y entre el grupo de tuberculosis meníngea vs el resto de los diagnósticos, los promedios de las variables edad, tiempo de evolución, estancia hospitalaria, linfocitos CD4+, carga viral, glucosa en LCE, celularidad en LCE, proteínas en LCE, y ADA en LCE; encontrando únicamente diferencia estadística en los valores de ADA del grupo de tuberculosis meníngea vs el resto de los diagnósticos (6.69 vs 4.14 U/L, p=0.034).

DISCUSION

En nuestro estudio la proporción de hombres observada (68%) es consistente con otros reportes que muestran predominancia del sexo masculino.^{1,5,7}

De nuestra muestra inicial (59 pacientes), 40 (67%) tenían VIH, proporción que difiere de lo reportado por Tan *et al* quienes encontraron en una serie de 116 casos de neuroinfección que la proporción de pacientes con VIH fue 24%.¹ Además, ellos reportan que 68% de los pacientes se presentan con curso clínico agudo y en nuestro estudio únicamente el 36% se presentaron en esta condición. El tiempo de evolución de la sintomatología promedio que encontramos fue de 31.9 días, que es similar a lo reportado por Berhe *et al* en Etiopia quien reportó 30.6 días.⁶ Este mismo autor menciona estancia hospitalaria promedio de 21.9 días que también es similar a los 24.1 días que nosotros encontramos.

La mortalidad global que encontramos fue 8%; estudios realizados en otras partes del mundo reportan mortalidad en neuroinfección que varían de 12 a 45%.^{1,7} Quizá nuestra mortalidad es menor a lo

reportado por problemas de sesgo, pues los 5 pacientes eliminados por falta de datos son pacientes que fallecieron, si estos pacientes se hubieran incluido, la mortalidad global sería 23% y estaría en el rango de lo reportado por otros autores.

De las manifestaciones clínicas evaluadas, la más frecuente fue la alteración del estado mental en 68% de los pacientes; lo cuál es distinto en un estudio londinense de pacientes con VIH y síntomas neurológicos agudos que reportó como síntoma más frecuente los síntomas focalizantes.²³

Un estudio realizado en Bathinda, India, encontró que la principal alteración neurológica en pacientes con VIH fue HAND (33.65%) seguida de infecciones (21.63%); la infección más frecuente fue tuberculosis (65.5%), después criptococosis (27.78%) y únicamente 0.72% tuvieron toxoplasmosis.⁵ Esos resultados contrastan con nuestros hallazgos, de manera similar la infección más frecuente fue tuberculosis, seguida de toxoplasmosis y únicamente un paciente en nuestro estudio tuvo criptococosis; esto podría deberse a que es probable que muchos pacientes a quienes se diagnostica criptococosis meníngea no se les realiza IRM y por esto no se

incluyeron en el estudio.

Nosotros mostramos que el 84% de los pacientes tuvo un conteo de linfocitos CD4+ <200cel/mm³, cifra que es considerablemente mayor a lo reportado por Singh *et al* y similar a lo reportado por Berhe *et al* con porcentajes de 8.23% y 89.7%, respectivamente.^{5,7}

Dentro del grupo de pacientes con tuberculosis meníngea, el hallazgo de neuroimagen más frecuente fue la vasculitis, seguido por lesiones intraparenquimatosas y por leptomeningitis, lo cuál es distinto a lo reportado en la literatura que menciona como hallazgo más frecuente el reforzamiento meníngeo en 36 a 61% de los casos de meningitis tuberculosa seguido de afectación a los vasos que atraviesan el espacio subaracnoideo que resulta en oclusión e infarto subsecuente.¹² En el estudio de Wilson *et al*, se reportó como hallazgo mas frecuente las lesiones hiperintensas en la sustancia blanca ²³, lo cuál concuerda con nuestro estudio en el que las lesiones intraparenquimatosas fue el hallazgo más frecuentemente observado (56%). Únicamente se reportó disminución del volumen cerebral en 8% de los pacientes; sin embargo hay reportes que muestran que los pacientes con VIH tienen disminución volumétrica en áreas cerebrales

específicas (sustancia gris, sustancia blanca, y tálamo).²⁰ Incluso hay métodos automatizados y semiautomatizados para realizar dichas mediciones como lo reportado en el estudio de Küper *et al*, en el de Du *et al* y de Dewey *et al*.^{22,25,26}

El estudio de LCE incluyó estudio citológico y citoquímico, microscopía y realización de PCR para M tuberculosis. Es importante mencionar que se han estudiado algunos biomarcadores del LCE, cuya concentración alterada se ha asociado con procesos neurodegenerativos, incluyen cadena ligera de neurofilamento, t-tau, p-tau, precursores solubles de amiloide proteína- α y - β , y amiloide- β soluble 42. Estos marcadores son anormales en HAND. Se ha monitorizado el daño mediante el análisis de anomalías en metabolitos como N-acetil aspartato y glutamato con MRS. Un estudio de pacientes con infección reciente por VIH, mostró elevación en LCE de cadena ligera de neurofilamento, de p-tau, de amiloide- β soluble 42, y mayor celularidad que en sujetos sanos. Sin encontrar diferencias en las concentraciones de t-tau, ni en precursores solubles de amiloide proteína-alfa y -beta.²⁷ En un estudio de 226 pacientes con VIH y TARAA mostró disminución en las concentraciones de neurometabolitos en MRS.²⁸

CONCLUSIONES

En los pacientes con infección por VIH SIDA que son hospitalizados por alteraciones relacionadas a SNC la principal manifestación clínica es el estado mental alterado con presentación aguda; el diagnóstico más frecuente es tuberculosis meníngea, seguido de toxoplasmosis. La alteración más frecuentemente encontrada en los estudios de IRM de este grupo de pacientes es la lesión intraparenquimatosa. Estas alteraciones tiene elevada mortalidad y se presentan en pacientes con enfermedad avanzada y como manifestación inicial de SIDA.

La manifestaciones neurológicas de VIH/SIDA son comunes y variadas e incluyen infecciones y el espectro de HAND. El uso de pruebas neurocognitivas y el empleo de estudios de imagen del SNC son cruciales en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con VIH y alteraciones del SNC.

PERSPECTIVAS

El hecho de ser un estudio retrospectivo le confiere distintos sesgos. Un aspecto importante es el sesgo de información, pues la interpretación de los estudios de imagen, al ser operador dependiente, genera reportes heterogéneos. Es necesario realizar estudios prospectivos que provean un registro estandarizado de los hallazgos.

El abordaje diagnóstico de los pacientes con alteraciones neurológicas en el contexto de infección por VIH debe ser amplio y sistemático incluyendo estudios diagnósticos microbiológicos (microscopía, cultivos, estudios de biología molecular, biomarcadores) y estudios de imagen con resonancia magnética en sus distintas modalidades para evaluar lesiones estructurales y debiera incluir mediciones volumétricas estandarizadas de sustancia gris y sustancia blanca, además valoración de neurometabolitos y de fisiología cerebral. Esto permitirá una mejor atención a los pacientes con seguimiento adecuado y tratamientos oportunos con la posibilidad de menores secuelas neurológicas.

REFERENCIAS

1. Tan K, Patel S, Gandhi N, Chow F, et al. Burden of neuroinfectious diseases on the neurology service in a tertiary care center. *Neurology* 2008;71:1160-1166.
2. UNAIDS REPORT ON THE GLOBAL AIDS EPIDEMIC 2012.
3. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización a Diciembre del 2012 (CENSIDA).
4. McArthur J, Smith B. Neurologic Complications and Considerations in HIV-Infected Persons. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15:61-66.
5. Singh R, Kaur M, Arora D. Neurological complications in late-stage hospitalized patients with HIV disease. *Ann Indian Acad Neurol* 2011, 14(3):172-177.
6. Spudich SS, Ances BM. Neurologic Complications of HIV Infection.

Top Antivir Med 2012;20(2):41-47.

7. Berhe T, Melkamu Y, Amare A. The pattern and predictors of mortality of HIV/AIDS patients with neurologic manifestations in Ethiopia: a retrospective study. AIDS Reserch Ther 2012;9:11.

8. Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A. Neurologic Presentations of AIDS. Neurol Clin 2010;28:253-275.

9. Basavaprabhu A, Soundarya M, Deepak M, Satish R. CNS Toxoplasmosis Presenting with Obstructive Hydrocephalus in Patients of Retroviral Disease-A Case Series. Med J Malaysia 2012;67(2):214-216.

10. Kranick SM, Nath A. Neurologic Complications of HIV-1 Infection and Its Treatment in the Era of Antiretroviral Therapy. Continuum Lifelong Learning Neurol 2012;18(6):1319-1337.

11. Boska MD, Mosley RL, Nawab M, Nelson JA, et al. Advances in Neuroimaging for HIV-1 Associated Neurological Dysfunction: Clues to the Diagnosis, Pathogenesis and Therapeutic Monitoring. Curr HIV

Res 2004;2:61-78.

12. Thurnher MM, Donovan Post MJ. Neuroimaging in the brain in HIV-1-infected patients. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008;18:93-117.

13. Pott H, Castelo A. Isolated cerebellar toxoplasmosis as a complication of HIV infection. *Int J STD AIDS* 2013;24:[Epub ahead of print].

14. Tan IL, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol* 2012;11:605-617.

15. Alkali NH, Bwala SA, Nyandaiti YW, Danesi MA. NeuroAIDS in sub-Saharan Africa: A clinical review. *Ann Afr Med* 2013;12:1-10.

16. Tucker K, Robertson K, Lin W, Smith JK, et al. Neuroimaging in human immunodeficiency virus infection. *J Neuroimmunol* 2004;157:153-162.

17. Holt J, Kraft-Terry SD, Chang L. Neuroimaging studies of the aging

HIV-1-infected brain. *J Neurovirol* 2012;18:291-302.

18. Guevara-Silva EA, Ramírez-Crescencio MA, Soto-Hernández JL, Cárdenas G. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS: Experience of a Mexican neurological centre. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:852-861.

19. Saravanan M, Turnbull IW. Brain: non-infective and non-neoplastic manifestations of HIV. *Br J Radiol* 2008;82:956-965.

20. Heaps JM, Joska J, Hoare J, Ortega M, et al. Neuroimaging markers of human immunodeficiency virus infection in South Africa. *J Neurovirol* 2012;18:151-156.

21. Aiken A. Central Nervous System Infection. *Neuroimag Clin N am* 2010;20:557-580.

22. Dewey J, Hana G, Russell T, Price J, et al. Reliability and validity of MRI-based automated volumetry software relative to auto-assisted manual measurement of subcortical structures in HIV-infected patients from a multisite study. *NeuroImage* 2010;51:1334-1344.

23. Wilson AJ, Sayer RA, Edwards SG, Cartledge JD, et al. A comparison of computed tomography and magnetic resonance brain imaging in HIV-positive patients with neurological symptoms. *Int J STD AIDS* 2010;21:198-201.

24. Berger JR, Nath A. A Careful Neurologic Examination Should Precede Neuroimaging Studies in HIV-Infected Patients with Headache. *Am J Neuroradiol* 2000;21(3):441-442.

25. Küper M, Rabe K, Esser S, Gizewski ER, et al. Structural gray and white matter changes in patients with HIV. *J Neurol* 2011;258:1066-1075.

26. Du H, Wu Y, Ochs R, Edelman RR, et al. A comparative evaluation of quantitative neuroimaging measurements of brain status in HIV infection. *Psych Res* 2012;203:95-99.

27. Peluso MJ, Meyerhoff DJ, Price RW, Peterson J, et al. Cerebrospinal Fluid and Neuroimaging Biomarker Abnormalities Suggest Early Neurological Injury in a Subset of Individuals During

Primary HIV Infection. J Infect Dis 2013;207:1703-12.

28. Gongvatana A, Harezlak, Buchtal S, Daar E, et al. Progressive cerebral injury in the setting of chronic HIV infection and antiretroviral therapy. J Neurovirol 2013;19:209-218.

ANEXOS

Figura 1. Proceso de selección de pacientes.

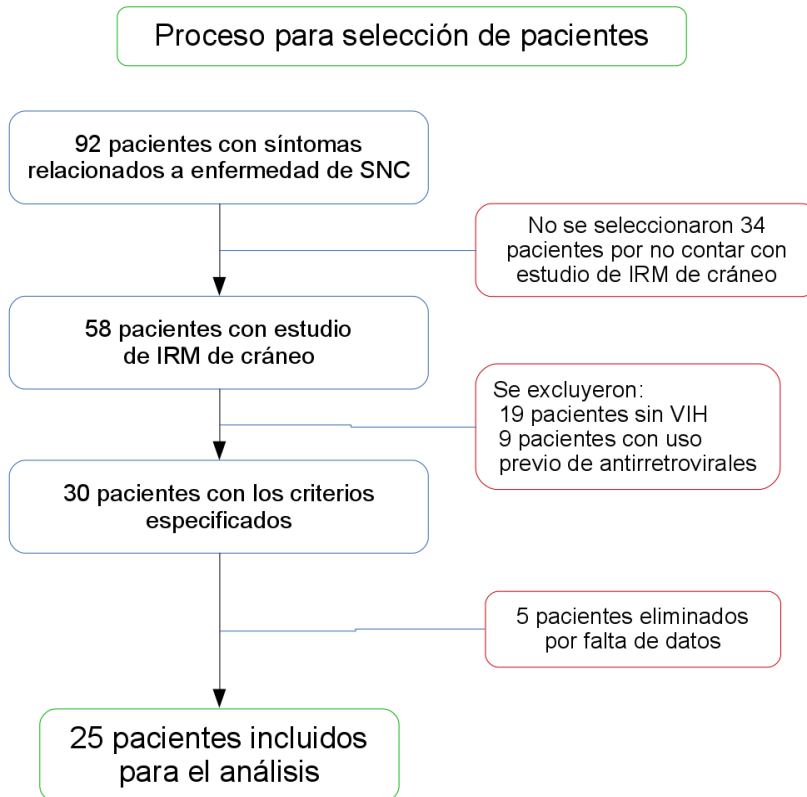


Tabla 1. Características de los pacientes.

Variable	Valor*
Edad	31.8 (\pm 9.41)
Sexo	
Hombre	17 (68%)
Mujer	8 (32%)
Tiempo de evolución de sintomatología (días)	31.9 (\pm 43)
Estancia hospitalaria (días)	24.1 (\pm 9.2)
Linfocitos CD4+	167 (\pm 238)
Carga viral (Log10)	5.4 (\pm 0.83)

*Todos los valores se expresan como promedio (\pm DE) o recuento (%).

Figura 2. Diagnósticos etiológicos de alteraciones neurológicas.

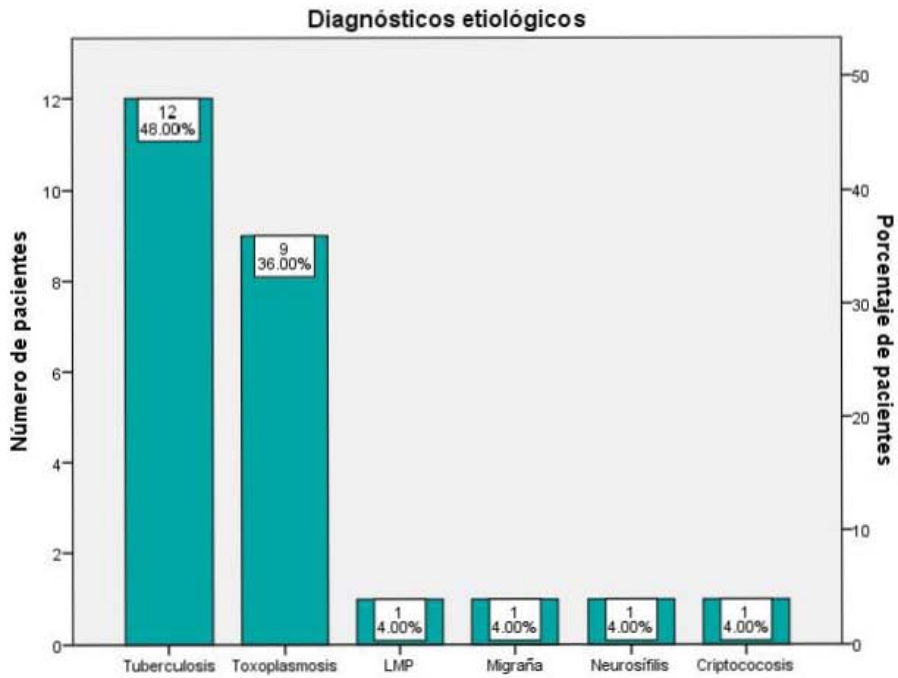


Figura 3. Síntomas de presentación.

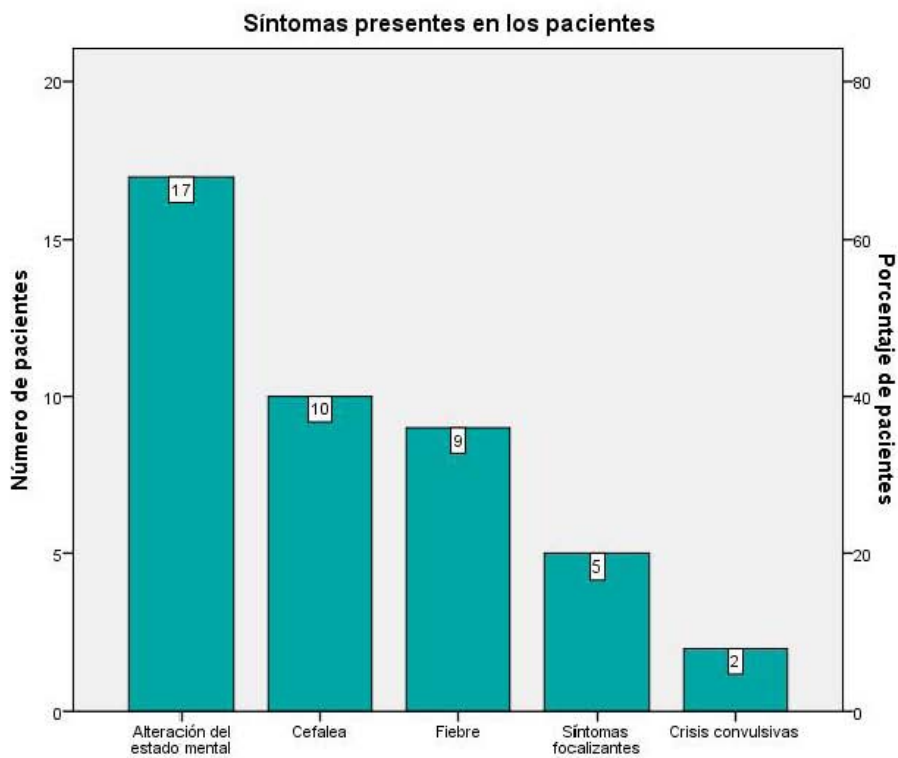


Figura 4. Síntomas en tuberculosis y toxoplasmosis.

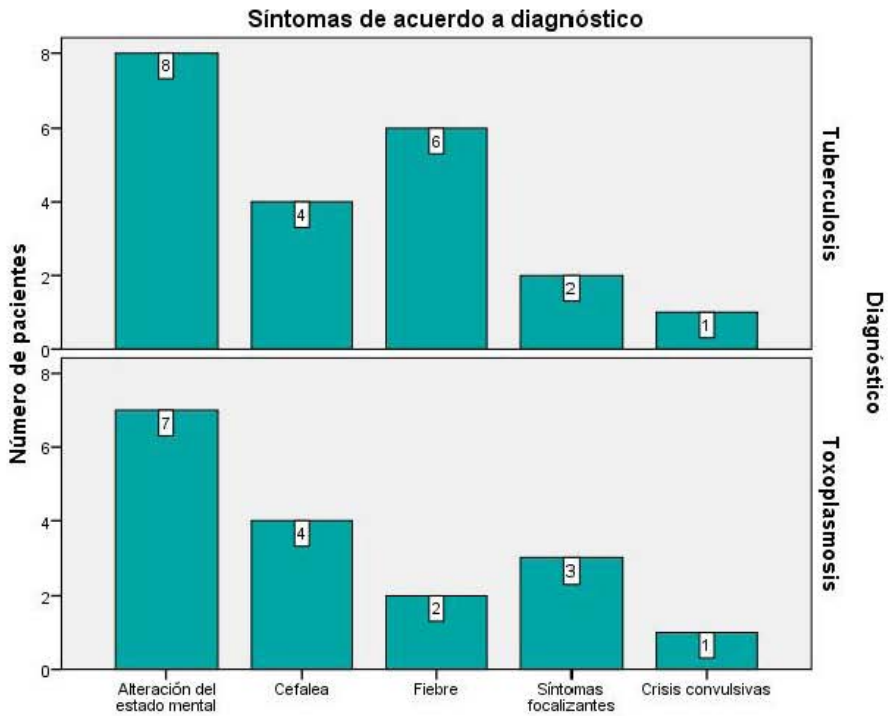


Figura 5. Hallazgos imagenológicos en IRM.

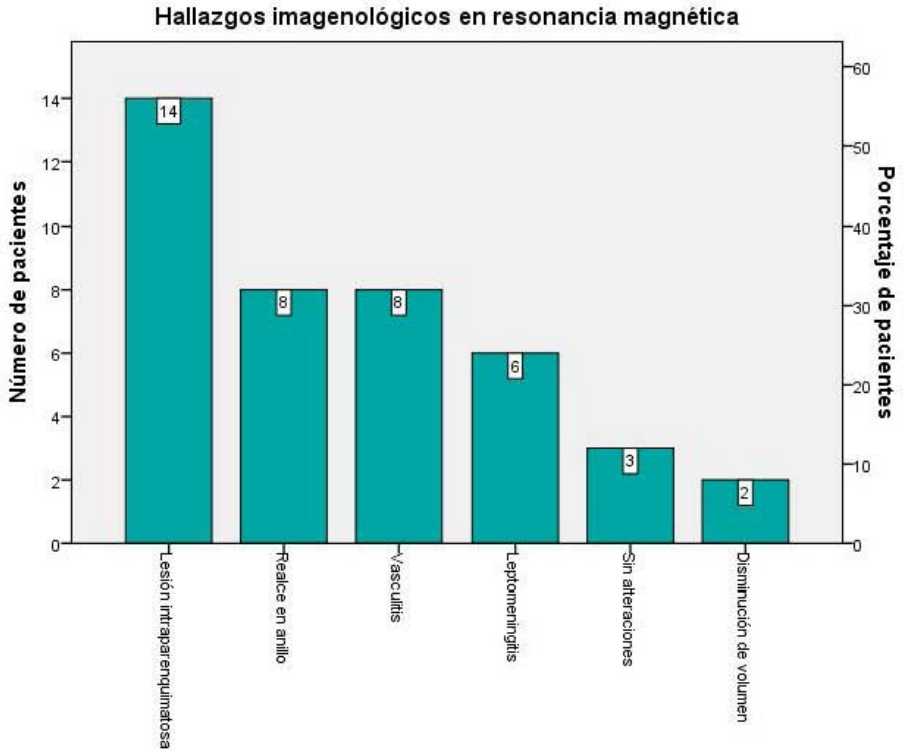


Figura 6. Hallazgos imagenológicos en tuberculosis y toxoplasmosis.

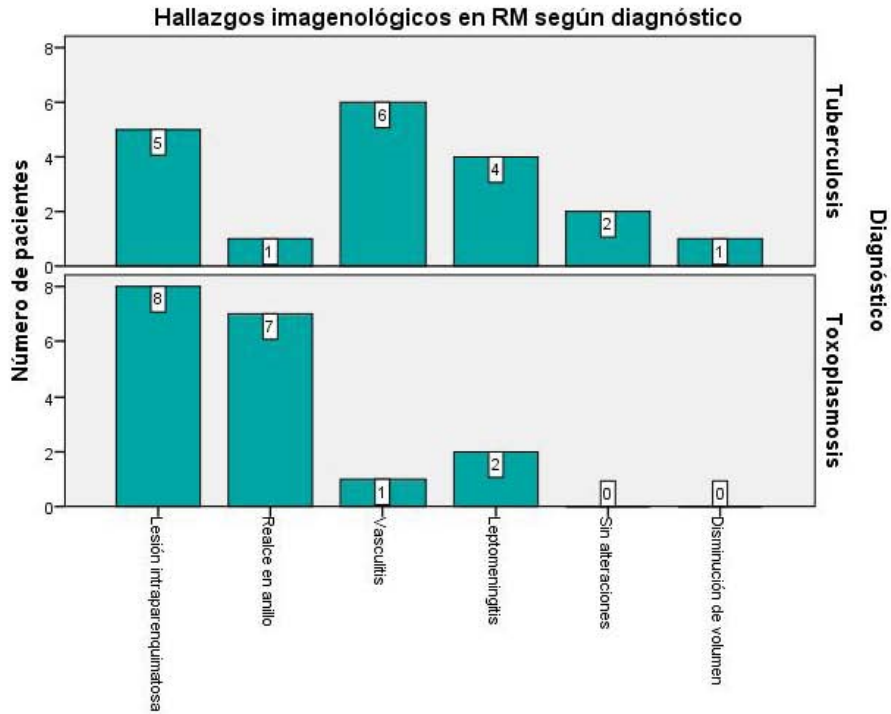


Tabla 2. Clasificación clínica e inmunológica de los pacientes.

Diagnóstico	Categoría CDC								
	A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3
Tuberculosis	-	-	-	-	-	-	1	-	11
Toxoplasmosis	-	-	-	-	-	-	1	-	8
Criptococosis	-	-	-	-	-	-	-	-	1
LMP	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Neurosífilis	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Migraña	1	-	-	-	-	-	-	-	-

