



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN
NEUROINFECCIÓN DE PACIENTES CON VIH EN EL HOSPITAL DE TERCER NIVEL
DE MÉXICO

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. GISELA ELIZABETH CASILLAS RAMOS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA.

ASESOR:

DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL.



México D. F.

Febrero 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

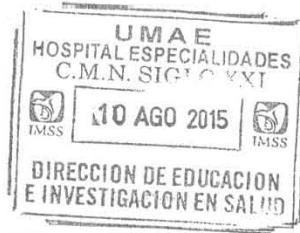


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI, IMSS

DR. MIGUEL GUILLERMO FLORES PADILLA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI, IMSS

DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL
ASESOR CLÍNICO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI, IMSS



Secretaría de Salud - Secretaría de Salud
Unidad de Registro, Investigación y Políticas de Salud
Comisión de Investigación en Salud



2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón.

Dictamen de Autorizado

Comisión de Investigación y Ética en Investigación en Salud
COMITÉ LOCAL DE ESPECIALIDADES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES GINECOLOGÍA, OBSTETRICIA, CENTRO PÚBLICO NACIONAL ISOLA JALISCO, S.P. S.R.L.

FECHA 21/07/2015

DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN NEUROINFECCIÓN DE PACIENTES CON VIH EN EL HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE MÉXICO

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con los recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la finalidad metodológica y los requerimientos de Ética e Investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2015-3601-148

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

AGRADECIMIENTOS.

A Dios y a mi madre por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo y su amor.

A mi padrino Dr. Mario Villaseñor por el apoyo en toda mi carrera.

Dra. Jimena Ramírez de Aguilar por su amor y apoyo a mi carrera.

A Cristina K. y César K. por acompañarme en este camino y ser verdaderos amigos.

A mi asesora, por su gran apoyo y motivación para la culminación de mis estudios profesionales y para la elaboración de esta tesis.

A mis amigos, que nos apoyamos mutuamente en nuestra formación profesional y que marcaron cada etapa de nuestro camino profesional.

INDICE

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	5
3. MARCO TEORICO	7
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
5. HIPOTESIS	24
6. JUSTIFICACIÓN	25
7. OBJETIVOS	26
8. MATERIAL Y METODOS	27
9. ASPECTOS ETICOS	40
10.RECURSOS Y FINANCIAMIENTOS	41
11.RESULTADOS	42
12.DISCUCIÓN	47
13.CONCLUSIONES	47
14.BIBLIOGRAFÍA	49
15.ANEXOS	54

I.RESUMEN.

Antecedentes. Las infecciones oportunistas en SNC en pacientes con VIH son variadas e incluyen principalmente toxoplasmosis, tuberculosis, criptococosis y Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). El linfoma primario del SNC debe incluirse en el diagnóstico diferencial de todos los casos con lesiones focales. El desarrollo de manifestaciones neurológicas depende de una variedad de factores, incluyendo la terapia antirretroviral y el grado de inmunosupresión del paciente. Los hallazgos neurorradiológicos en la infección por VIH varían, dependiendo de la etiología subyacente.

Objetivo: Describir las principales características clínicas, paraclínicas y radiológicas de pacientes con neuroinfección y VIH/SIDA.

Método: Estudio de tipo cohorte retrospectiva, como universo se toma la totalidad de pacientes ingresados en la unidad durante el lapso de 4 gestiones (2011 al 2014), siendo la muestra la totalidad de pacientes con diagnóstico de infección del SNC y VIH. La variable dependiente fue el diagnóstico de infección de VIH, las variables independientes son: Etiología de la neuroinfección, edad, sexo, tiempo desde el diagnóstico de VIH, conteo de células CD4, carga viral, uso de TARGA, cuadro clínico de presentación, presencia de fiebre, serología para infecciones oportunistas, cultivo de LCR, características del LCR, mortalidad, hallazgos imagenológicos en TAC, RMN y SPECT cerebral y biopsia cerebral.

Se obtuvo el registro de casos de los censos diarios del servicio de Medicina Interna y se revisó el expediente de cada caso para obtener los datos de cada variable.

RESULTADOS

Total de los casos, 25 (58%) con diagnóstico de neuroinfección. En total 11 pacientes (44%) del total presentó un conteo de menos de 50 células/mm³, 4 pacientes (16%) un conteo entre 51 y 100 células CD4/mm³, 2 pacientes (8%) un recuento entre 101 y 200 células/mm³ y finalmente 8 pacientes (32%) un total de células mayor a las 200 por mm³ de sangre. Los diagnósticos más frecuentes de neuroinfección fue el de Toxoplasmosis cerebral con 5 casos (20%) e infección por Herpes/CMV/EB 5 casos (20%).

I. CONCLUSIONES

El sexo masculino y el no estar bajo tratamiento antirretroviral está asociado a mayor mortalidad en pacientes con neuroinfección. El estudio de imagen es importante para considerar diagnóstico de neuroinfección e inicio de tratamiento empírico principalmente en toxoplasmosis. Del total de los 25 pacientes solo 5 contaron con estudio de imagen y reporte histopatológico.

DATOS DEL ALUMNO

Casillas

Gisela Elizabeth

5554575294

Universidad Nacional Autónoma de Mexico

Facultad de Medicina

Medicina Interna

Matricula: 98384033

DATOS DE LOS ASESORES

Loza

Jalil

Suria Elizabeth

5518568200

suria_loza@yahoo.com

Flores

Padilla

Miguel Guillermo

56276900 ext.21909

gmf368@yahoo.com

DATOS DE LA TESIS

CARACTERISTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN
NEUROINFECCIÓN DE PACIENTES CON VIH EN EL HOSPITAL DE TERCER NIVEL
DE MÉXICO

61p

2015

R-2015-3601-148

II. INTRODUCCIÓN

La infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) continua siendo un grave problema de salud en el mundo, con reporte para 2013 de 2.1 millones de nuevos casos, con 35 millones de personas que viven con el virus en todo el mundo. Se estima que cerca de 12.9 millones de personas infectadas con VIH recibieron tratamiento antirretroviral (TAR) y 1.5 millones de personas han fallecido por enfermedades relacionadas al Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA) en el 2013. Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. En 2004 la Organización Mundial de la Salud (OMS), reportó 340.000 muertes en todo el mundo relacionadas con meningitis, con una incidencia de 700.000 casos. En América se reportaron 13.000 muertes atribuidas a meningitis, que afecta principalmente a personas de bajos y medianos ingresos en proporción 12:1, en comparación con poblaciones con altos ingresos ^{8,9}. El VIH es un retrovirus que, además de afectar directamente el sistema inmune con su actividad citopática sobre linfocitos T CD4+, se considera neurotrópico afectando desde fases tempranas de la infección al SNC ¹⁰. Se considera que hasta un 60% de los pacientes con SIDA tendrán manifestaciones neurológicas. Previo a la era del uso de TAR, la enfermedad neurológica fue la primera manifestación clínica de infección por VIH en un 10 a 20% de los pacientes. Las complicaciones neurológicas en estos pacientes se relacionan a la propia infección por VIH, infecciones oportunistas, neoplasias y a efectos secundarios de medicamentos antirretrovirales ¹¹.

III. MARCO TEÓRICO

Las infecciones oportunistas en SNC en pacientes con VIH son variadas e incluyen principalmente toxoplasmosis, tuberculosis, criptococosis y Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). El linfoma primario del SNC debe incluirse en el diagnóstico diferencial de todos los casos con lesiones focales. El desarrollo de manifestaciones neurológicas depende de una variedad de factores, incluyendo la terapia antirretroviral y el grado de inmunosupresión del paciente. La disminución de los linfocitos T CD4+ es el mejor predictor del desarrollo potencial de infecciones oportunistas, siendo más vulnerable con recuento de CD4+ menor de 200 células / μ L. Después del tratamiento de la fase aguda de la infección oportunista, la terapia antirretroviral de mantenimiento durante toda la vida es necesario para prevenir recurrencias de Infecciones Oportunistas ^{5, 11}.

Los hallazgos neurorradiológicos en la infección por VIH varían, dependiendo de la etiología subyacente. El conocimiento de los hallazgos de las imágenes asociadas a los diversos agentes infecciosos que afectan al sistema nervioso central en pacientes infectados por el VIH, así como el impacto del tratamiento sobre ellos, es importante para guiar la terapia. En la mayoría de los casos, es imposible para el radiólogo identificar con certeza un organismo específico como la causa de una anomalía radiográfica observada en el SNC. Sin embargo, la geografía, las exposiciones, la estación y la información clínica suministrada en la historia clínica pueden ayudar significativamente en diagnóstico diferencial específico ¹².

El diagnóstico definitivo se realiza actualmente mediante la combinación de técnicas como estudios moleculares de líquido cefalorraquídeo, respuesta terapéutica, estudios de neuroimagen como tomografía axial computarizada (TAC), resonancia

magnética (RM), tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET). La biopsia estereotáxia se indica en casos de lesiones atípicas o falta de respuesta a los tratamientos recomendados ¹³.

Después del inicio del TAR, algunos pacientes pueden desarrollar un empeoramiento clínico de algunas infecciones oportunistas con o sin manifestaciones atípicas de neuroimagen. Este empeoramiento paradójico es conocido como el síndrome de reconstitución inmune inflamatoria (IRIS) y es el resultado de la reconstitución de la capacidad del sistema inmunitario para reconocer patógenos / antígenos en pacientes con infecciones oportunistas antes y recuentos de células T CD4+ bajos. En este contexto, IRIS se puede ver en pacientes con criptococosis, tuberculosis, o LMP ^{13, 14}.

El panorama de las infecciones oportunistas (IO) en México no es diferente. La frecuencia de IO en series publicadas en los primeros años de la epidemia fue de 76 a 95%, reportando un promedio de 1.4 episodios de IO por paciente por año entre 1983 y 1988 ¹⁵. Estas principalmente involucran el sistema nervioso central, como causadas por infección con *Cryptosporidium sp.*, con 12% en promedio de todas las series. La meningitis por *Cryptococcus neoformans* con 2.8% a 20.1% de prevalencia y toxoplasmosis cerebral desde 2,2% hasta 32% se reportó en estos estudios en el caso de neuroinfecciones ¹⁶.

Los estudios de autopsias realizados en México en pacientes con SIDA entre 1984 y 1991 mostraron que las principales causas de muerte fueron enfermedad por CMV, tuberculosis, neumonía por *P. jirovecii* y toxoplasmosis cerebral ¹⁷.

La epidemiología de las IO en cuanto a compromiso orgánico ha permanecido estable, reportando afección el aparato respiratorio en un 42%, seguido del aparato digestivo con 29%, sistema linfático con 25% y SNC con 11% ¹⁷. Las IO que causan enfermedad neurológica se relacionan con mayor morbilidad y mortalidad ^{5, 16}.

En estudio de Guevara y cols, se realizó seguimiento a 142 pacientes con infección por VIH, que iniciaron TAR entre enero de 2002 hasta diciembre de 2007, hospitalizados en un centro neurológico de referencia en la ciudad de México. Estos pacientes fueron hospitalizados por signos neurológicos, 64 recibieron TAR previamente, documentando IRIS en SNC en 6 de ellos (9.3%), de estos, 2 casos fueron diagnosticados con tuberculosis meníngea, 1 con toxoplasmosis cerebral y un posible caso de LMP. Se reportó IRIS dentro de las 12 semanas después del inicio de TAR en 5 pacientes. No se encontraron casos de tumores malignos o neoplasias relacionadas con IRIS. Los estudios clínicos y de neuroimagen apoyaron fuertemente el diagnóstico y tratamiento. Los factores de riesgo encontrados fueron similares a los descritos en la literatura ¹⁹.

Recientemente en estudio de Escárcega y cols, se revisaron 30 expedientes clínicos y radiológicos de pacientes con infección por VIH y diagnóstico de neuroinfección registrados entre enero de 2007 y diciembre de 2011 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la ciudad de México. Se describieron hallazgos tomográficos compatibles con meningitis en 46.6% de los casos con *M. tuberculosis* como agente causal más frecuente con 69% de los casos. Los hallazgos tomográficos sugestivos de neuroinfección fueron: meningitis en 14 pacientes (46.6%), 5 pacientes con imágenes normales (16.6%), 3 pacientes con

tuberculoma y LMP (10%) y 2 pacientes con criptococoma (6.6%), 2 pacientes encefalitis por VIH (6.6%) y 1 paciente mostró toxoplasmosis (3%). Se encontraron hallazgos positivos en TAC para neuroinfección en más de 80% de los casos, aunque se describe a la RMN como el estudio de elección para estos casos ²⁰.

La enfermedad neurológica relacionada con el VIH se clasifica en complicaciones directas e indirectas. Las primeras son las complicaciones causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana, como el complejo de demencia del SIDA, convulsiones relacionadas con el VIH, meningitis aséptica, y polineuropatía sensorial distal simétrica. Las complicaciones indirectas incluyen fenómenos autoinmunes, infecciones oportunistas, tumores como los linfomas y condiciones relacionados con el TAR. Las técnicas de neuroimagen se han convertido en herramienta fundamental como complemento diagnóstico y tratamiento de las complicaciones relacionadas con el VIH y el SIDA ²¹.

Además de lesiones focales y datos meníngeos, el VIH causa cambios en SNC observados en el flujo sanguíneo cerebral, metabolismo, la estructura y difusión. Actualmente las técnicas de imagen ofrecen posibilidades de evaluar y evidenciar alteraciones subyacentes al VIH en SNC, así como un posible medio de seguimiento de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento ²².

Si bien el sistema nervioso constituye uno de los principales escenarios anatómicos para la persistencia de la infección por VIH. Estudios de anatomía patológica han demostrado la presencia de partículas virales principalmente a nivel de la astroglia, microglia, oligodendrocitos y en menor proporción en las neuronas. ²³ Estos hallazgos también se han reflejado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) donde se ha

demostrado una importante afinidad entre los macrófagos que logran penetrar los plexos coroideos. Las complicaciones neurológicas existentes durante el estadio temprano de la infección por VIH (conteo de linfocitos T CD4+ mayor de 500 células / μ L) se caracterizan por ser producto de la infección por el virus o por la acción de múltiples procesos biológicos mediados por el sistema inmune. En el estadio intermedio de la infección (conteo de linfocitos T CD4+ entre 200 y 499 / μ L) las complicaciones neurológicas son resultado de acciones indirectas del sistema inmune y del efecto metabólico de los medicamentos antirretrovirales y el último estadio donde el conteo de linfocitos T CD4+ es menor de 200 células/ μ L, las complicaciones neurológicas son la resultante de los factores mencionados en conjunto con la acción de entidades oportunistas de tipo infeccioso o tumoral. ²⁴

Los principales datos clínicos, radiológicos y patológicos de neuroinfección en VIH/SIDA, diferentes al propio virus por VIH son:

Toxoplasmosis Cerebral (TE)

El escenario para la toxoplasmosis cerebral lo constituye el último estadio de la infección por VIH donde el conteo linfocitario T CD4+ se encuentra por debajo de 100 células / μ L. Infección por el protozooario *Toxoplasma Gondii* es la infección del SNC más común entre los pacientes con inmunosupresión por el VIH que se manifiesta clínicamente como una lesión ocupante de espacio en el SNC. Este proceso patológico es en la mayoría de los casos es una reactivación de una infección latente adquirida a través del consumo de carne no preparada de manera adecuada y de agua contaminada por heces de gatos.

Manifestaciones clínicas

Generalmente el cuadro clínico comprende un síndrome de hipertensión intracraneal con signos de focalización al examen neurológico. El 25 % de los pacientes con toxoplasmosis cerebral debutan clínicamente con un episodio convulsivo y en determinadas ocasiones presentan un signo que sugiere compromiso del sistema extrapiramidal. En raras oportunidades los pacientes presentan como primer síntoma alteración de la vía visual (explicada por retinocoroiditis toxoplásmica) o con signos que sugieran un compromiso mielopático.²⁵

Patología

Los organismos son teñidos con hematoxilina y eosina; sin embargo, la tinción con inmunoperoxidasa puede aumentar la sensibilidad de diagnóstico. Los taquizoítos también se pueden ver en muestras de fluidos, incluyendo citocentrifugadas muestras de líquido cefalorraquídeo. La sensibilidad de la biopsia cerebral es tan alta como del 93 %.

Características de imagen y diagnóstico

El examen clínico en conjunto con el estudio de imagen por resonancia magnética cerebral simple y con gadolinio constituye el punto de partida para el diagnóstico de esta enfermedad. Usualmente se presentan más de 2 lesiones intra axiales cuyo aspecto se asemeja al de un absceso. La ubicación generalmente es subcortical con un marcado tropismo hacia los ganglios basales. El realce del medio de contraste (gadolinio) sugiere daño de la integridad de la barrera hemato-encefálica y usualmente se presenta como un anillo perilesional de contorno bien definido. Sin embargo el interior de las lesiones puede presentar transformación hemorrágica y detritus celulares que son producto del daño vascular y de la remodelación tisular

que acompaña a la infección. Cuando el conteo linfocitario T CD4+ es menor de 200 células/ μ L la sensibilidad de la determinación de inmunoglobulinas M y G para el germen disminuye notoriamente, especialmente la IgM, por la inmunosupresión severa que limita la respuesta de una respuesta humoral efectiva ante las infecciones en general. Cuando la resonancia magnética de cerebro solo muestra una lesión y los marcadores serológicos no son confiables, surge el diagnóstico diferencial de una posible entidad tumoral como el linfoma primario del Sistema Nervioso Central. En este contexto la realización del estudio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR para el virus Epstein Barr apoya el diagnóstico de esta última entidad cuando el resultado es positivo, detección de *T. gondii* por PCR en el LCR ha demostrado una alta especificidad (96 a 100 %) pero la sensibilidad variable (50 a 98 %) dependiendo de los cebadores utilizados.²⁵ El tratamiento también afecta a la sensibilidad de diagnóstico. Por lo tanto, un resultado positivo en la PCR establece el diagnóstico de TE, pero uno negativo no lo descarta. Si la punción lumbar no es posible por riesgo de producirse un síndrome de herniación cerebral, si existe la disponibilidad se puede realizar un estudio de tomografía por emisión de fotón único con talio SPECT o una resonancia magnética con espectroscopia. Las características de estos exámenes diagnósticos ayudan en la diferenciación entre una lesión producida por toxoplasmosis versus una correspondiente a un linfoma primario. Si los anteriores exámenes no están disponibles, se sugiere proceder a realizar biopsia cerebral por estereotaxia. El análisis citoquímico del LCR en la toxoplasmosis cerebral usualmente no es de mucha ayuda, la sensibilidad de PCR para la detección del *Toxoplasma Gondii* en

LCR aún está en discusión ya que existen reportes sobre este tema cuyo valor oscila entre el 50 y el 90 %.²⁶

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El agente infeccioso es el virus John Cunningham (virus JC), que es un DNA papovavirus. LMP es un trastorno desmielinizante progresivo que resulta de una infección viral de los oligodendrocitos. Infección primaria asintomática del virus JC ocurre en la infancia y los anticuerpos pueden estar positivos en un 86 % de los adultos. En la mayoría de los individuos, virus JC permanece latente en los riñones y los órganos linfoides.

Características patológicas

Se conoce que la desmielinización asociada a LMP afecta tanto la corteza y materia blanca subcortical.

El examen histológico de las lesiones LMP revela áreas únicas o múltiples de desmielinización con las siguientes características: oligodendrocitos infectados por virus JC sus núcleos agrandados anfófilicos situados en la periferia de las lesiones, con una apariencia de vidrio esmerilado e inflamación perivascular escasa. Gliosis reactiva con astrocitos agrandados y núcleos pleomórficos. Los macrófagos contienen mielina fagocitada y restos celulares.²⁷

Epidemiología y manifestaciones clínicas

LMP típicamente resulta en una disminución neurológica progresiva y los pacientes desarrollan deterioro cognitivo, alteraciones de conciencia, convulsiones y cambios de personalidad. Alteraciones motoras y sensoriales. Sin tratamiento, los pacientes tienen un curso de descenso progresivo, la muerte ocurre dentro de 1 año de diagnóstico de LMP en el 90% de los casos.

LMP se encuentra en aproximadamente el 5% de las autopsias de los pacientes que mueren de SIDA. El mayor riesgo de desarrollar LMP se produce entre los pacientes con recuentos de células T CD4 + <200/ μ L.

Características de imagen

Tomografía axial computarizada revela zonas focales asimétricas de baja intensidad que implican la materia blanca periventricular y subcortical. En las imágenes de resonancia magnética hay áreas multifocales, típicamente asimétricas en T1 y T2 en la materia blanca periventricular y subcortical. Estas lesiones suelen ser bilaterales y múltiples, aunque en ocasiones pueden ser solitarios. Efecto de masa y hemorragia son poco frecuentes. No hacen realce en anillo periférico. Espectroscopía de RM demuestra una reducción en N-acetilaspártato (NAA), la presencia de lactato y el aumento de cantidades de colina y lípidos.²⁸

Citomegalovirus (CMV)

CMV es un virus herpes muy común que no produce la enfermedad clínica en la mayoría de las personas con un sistema inmunológico intacto.

Epidemiología y manifestaciones clínicas

CMV permanece en forma latente en la población general y se reactiva en alguna situación de supresión inmune. Afectación del SNC puede presentarse como meningoencefalitis y ventriculitis las formas más frecuentes, pero también puede tomar la forma de mielitis, polirradiculitis y retinitis. Los pacientes que desarrollan retinitis por CMV tienen un aumento de diez veces el riesgo de desarrollar encefalitis por CMV. CMV también puede causar una polineuropatía rápida ascendente. Como manifestación clínica de la infección por CMV se produce en menos del 2% de los pacientes con SIDA con trastornos neurológicos; sin embargo, en la autopsia, la evidencia de CMV se encuentra en 10% - 40% de los pacientes. La infección por CMV por lo general ocurre cuando el recuento de CD4 + cae por debajo de 50 células/uL. La introducción del TAR se tradujo en una disminución de la prevalencia de la infección por CMV y el aumento de la supervivencia en pacientes con SIDA.²⁹

Características patológicas

La identificación histológica de inclusiones intranucleares eosinofílicas rodeadas por halos confirma el diagnóstico de la infección por CMV. Las inclusiones CMV se han identificado en los astrocitos, neuronas, oligodendrocitos, y endotelios capilares del tejido neural. Encefalitis nodular microglial y ventriculoencefalitis son los patrones histopatológicos más comunes. En el cerebro, la enfermedad por CMV se caracteriza histológicamente por uno de los tres patrones:

1-Nódulos microgliales que son agregados densos de los macrófagos y / o células de varilla que se producen en la materia gris más a menudo que la materia blanca.

2-Necrosis del parénquima Focal.

3-Ventriculoencefalitis con la destrucción focal o difusa de la mucosa ependimaria y del tejido periventricular.³⁰

Características de imagen

Infección por CMV en SNC con frecuencia son inespecíficos y en la mayoría de los casos los hallazgos de la TAC y la RM son normales. La desmielinización puede dar lugar a alteraciones en la sustancia blanca difusas que aparecen como áreas de baja intensidad en las imágenes de la TAC y de hiperintensidad en las imágenes de RM potenciadas en T2. En meningoencefalitis CMV o ventriculitis, baja atenuación aparece en la sustancia blanca y el realce ependimario puede verse en las imágenes de TAC con contraste. Las imágenes de RM ponderadas en T2 demuestran un focal o difuso aumento de la intensidad en la señal de la materia blanca, así como en ependimaria, subependimario e hiperintensidad periventricular. En raros casos, la afectación del SNC con CMV puede manifestarse como una lesión ocupante de espacio.³⁰

Criptococosis meníngea

Meningitis criptococócica es producida en la mayoría de los casos por el hongo *Criptococo neoformans*, agente que es usualmente encontrado en la tierra contaminada por los desechos de las aves y en la corteza de la madera de varias especies de árboles en India y Suramérica. En el ser humano este agente penetra la vía aérea por inhalación y posteriormente llega al intersticio pulmonar donde si no es controlado por el sistema inmunológico local produce un proceso neumónico asintomático. Si esto no ocurre, (disfunción linfocitaria T CD4+) el criptococo se disemina por vía hematológica llegando al SNC a través de los espacios de Virchow Robin. No es clara la razón por la cual el criptococo tiene una afinidad mayor por las meninges en comparación con el parénquima nervioso, sin embargo este proceso también es frecuente especialmente en casos con inmunosupresión severa.

El curso clínico por lo general es de progresión lenta e insidiosa iniciando con síntomas que semejan un cuadro gripal o una cefalea primaria hasta instaurarse un síndrome clínico de hipertensión intracraneal que puede acompañarse de signos meníngeos. Otros síntomas que se pueden encontrar incluyen crisis convulsivas o en menor proporción vasculitis de mediano y pequeño vaso generando lesión tisular de tipo isquémico manifestada por síntomas de focalización neurológica.³¹

Diagnóstico

En la mayoría de los casos, el diagnóstico definitivo se obtiene con el estudio del LCR. La obtención del cultivo de este germen al igual que la detección del antígeno por la técnica de látex establece el diagnóstico de meningitis por criptococo. La prueba de tinta china aunque su sensibilidad y especificidad no superan el 85%, constituye una prueba de fácil realización mientras se obtienen los resultados de otras pruebas. El análisis citoquímico del LCR puede mostrar pleocitosis de predominio linfocitario, con discreto aumento en la concentración de proteínas con un valor de glucosa menor de 40 mg/dl. Sin embargo, en estadios avanzados de inmunosupresión este análisis puede ser normal. Un 70% de los pacientes con meningitis por criptococo desarrollan un síndrome de hipertensión intracraneal clásico. El estudio confirmatorio es la prueba de látex el cual cuenta con una sensibilidad y especificidad mayor al 90%. El antígeno sérico del criptococo es una prueba altamente sensible para la detección de criptococcemia. Esta prueba es de gran ayuda cuando la punción lumbar no es posible realizarla o está contraindicada por el cuadro clínico del paciente. Aunque la no detección del antígeno hace el diagnóstico de meningitis por criptococo poco probable, este resultado no descarta del todo el diagnóstico. Cuando el examen neurológico muestra signos de

focalización, es obligatorio realizar antes de la punción lumbar un estudio de imagen ya sea con TAC de cráneo simple y con contraste o resonancia magnética, con el fin de descartar la presencia de lesiones ocupadoras de espacio, que en el caso de la infección por criptococo pueden corresponder a criptococomas.³¹

Tuberculosis

Infección por tuberculosis en SNC es una enfermedad definitoria de SIDA y puede ser la manifestación clínica inicial. Puede ser resultado de la reactivación de una infección previa o de una infección primaria recién adquirida.

Epidemiología y manifestaciones clínicas

En el 2004, 250,000 de los 1.7 millones de pacientes en todo el mundo infectados por VIH murieron por tuberculosis. Infección por tuberculosis en SNC tiene una alta tasa de mortalidad de al menos el 70%. Un total de 5%-9% de los pacientes con SIDA pueden desarrollar tuberculosis y de éstos el 2%-18% tendrá infección en el SNC. La radiografía de tórax será positiva en el 65% de estos pacientes. El mecanismo predominante de propagación de la enfermedad es hematogena.

Características patológicas

La manifestación más común intracraneal de la tuberculosis es la meningitis. Sin embargo, tuberculomas, absceso tuberculoso y la isquemia cerebral e infarto son otros hallazgos poco comunes. La infección por VIH puede alterar las características patológicas de la meningitis tuberculosa, menos exudados basales y un mayor número de bacilos ácido-alcohol resistentes se producen en el parénquima cerebral. Tuberculomas se componen de una zona central de necrosis que está rodeado por tejido de colágeno, histiocitos epiteloideos, células gigantes de tipo Langhans

multinucleadas y células inflamatorias mononucleares. Los frotis demuestran pocos bacilos.³²

Características de imagen

La hidrocefalia se puede observar hasta en un 51% y el realce meníngeo en el 45% de los pacientes. Los tuberculomas son granulomas en consecuencia de una diseminación hematógica o la extensión de la infección por el líquido cefalorraquídeo a través de las venas corticales o pequeñas arterias penetrantes. La mayoría de los tuberculomas son supratentoriales y pueden ser solitarios o múltiples; sin embargo, también se pueden encontrar en subdural, epidural y espacios subaracnoideos. Tuberculomas son hipointensos en las imágenes de RM potenciadas en T2 en las primeras etapas; a medida que maduran, desarrollan un centro hipointenso rodeado de una cápsula isointenso, que corresponde a la necrosis caseosa. Pueden seguir avanzando a la formación de abscesos con un hiperintensidad al centro. En las imágenes con contraste, tuberculomas no calcificados demuestran un realce homogéneo nodular. Tuberculomas caseosos tienen realce en anillo. Entre los pacientes con tuberculosis en SNC 4%-8% de aquellos sin infección por VIH desarrollan abscesos, en comparación con un el 20% en el grupo de pacientes con VIH.

En la espectroscopia por RM, predominan los lípidos y picos de lactato, pero no los aminoácidos, a diferencia de los abscesos bacterianos.

El infarto cerebral complica la infección por tuberculosis en SNC y se observa hasta en un 36% de los pacientes. Imágenes de difusión ponderada puede ser útil en la detección de las complicaciones de esta enfermedad, como el infarto o encefalitis.³³

Neurosífilis

Es una enfermedad de transmisión sexual que resulta de la infección con la espiroqueta *Treponema pallidum*.

Epidemiología y manifestaciones clínicas

Neurosífilis afecta aproximadamente al 1.5% de la población con SIDA. En esta población, tiene un período de latencia más corto de progresión a enfermedad neurológica clínicamente evidente. Afectación del SNC ocurre en el 5-10% de los pacientes no tratados y puede ocurrir en cualquier etapa de la infección sifilítica. Debido a que muchos pacientes con neurosífilis son asintomáticos o tienen síntomas inespecíficos, tales como dolores de cabeza, convulsiones, cambios en la personalidad y confusión, el diagnóstico puede ser difícil. Los casos sintomáticos se pueden dividir en cuatro tipos en función de las características predominantes clínicas: meníngea, vascular, parálisis general y tabes dorsal. Las formas más comunes de neurosífilis son la meníngea y vascular.

Forma meníngea ocurre generalmente en los 2 primeros años de la infección. Sífilis Vascular ocurre típicamente 5-7 años después de la infección primaria. Los hallazgos de laboratorio en la neurosífilis incluyen los resultados positivos de una prueba de suero de anticuerpos fluorescentes, pleocitosis, los niveles elevados de proteína o una prueba de VDRL positivo. Si el VDRL en el líquido cefalorraquídeo es positivo, es altamente específico para neurosífilis, pero puede ser negativa en 50% de los pacientes neurosífilis.³⁴

Características patológicas

Los pacientes pueden desarrollar leptomeningitis y arteritis multifocal, condiciones que potencialmente llevan a un infarto cerebral. Tanto de pequeños vasos como de medianos y grandes vasos. Otros hallazgos incluyen lesiones de sustancia blanca

inespecíficos y gomas cerebrales. Gomas representan masas bien circunscritas de necrosis en el que se conserva reticulina. Gomas cerebrales se caracterizan por la infiltración en las meninges y encéfalo por linfocitos y células plasmáticas abundantes. Eventualmente, estas células son reemplazadas por fibrosis y necrosis. Las espiroquetas no se encuentran en estas lesiones.

Características de imagen

Se manifiesta con una amplia variedad de hallazgos por imagen. De leve a moderada atrofia, lesiones en sustancia blanca, infartos corticales y subcorticales, gomas, realce leptomeníngeo y arteritis. Gomas por lo general, se encuentran en la periferia de la corteza del hemisferio cerebral en las imágenes de TC. En las imágenes de RM se observan isointensos en T1 a la materia gris del encéfalo y en T2 hiperintensos. Estas lesiones mejorarán con material de contraste. Realce leptomeníngeo también se observa.

En las imágenes de RM, las regiones de hiperintensidad T2 no específica se pueden ver en la sustancia blanca. Se han notificado casos de neurosífilis que demuestra en lóbulo temporal hiperintensidad en T2, un hallazgo que imita la encefalitis por herpes. Infartos cerebrales de diversos tamaños siempre debe estar en el diagnóstico diferencial de un paciente infectado por el VIH. Los infartos se encuentran normalmente en el territorio de la arteria perforante de los ganglios basales y el tronco cerebral. El territorio de la arteria cerebral media es otra ubicación común. Los nervios craneales, especialmente los nervios ópticos y vestibulococlear también pueden estar involucrados.^{34,35.}

Aspergilosis

Especies de *Aspergillus* son mohos hialinos septadas que son ubicuas en todo el mundo. Se encuentran en el suelo, las plantas y la materia en descomposición. Es angioinvasiva, *Aspergillus fumigatus* es el agente causal más frecuente de aspergilosis.

Epidemiología y manifestaciones clínicas

Como con la mayoría de las infecciones por hongos del SNC en pacientes inmunocomprometidos, afectación cerebral por *Aspergillus* es el resultado de una diseminación hematógena desde un foco pulmonar. Provocando una vasculopatía infecciosa, resultando en infarto agudo o hemorragia o puede extenderse en el tejido circundante, lo que resulta en una cerebritis infecciosa o absceso. *Aspergillus* tiene una predisposición para infectar las arterias perforantes. La participación de la base del cráneo y de la órbita conduce a alteraciones visuales y parálisis de los nervios craneales y las infecciones nasosinusales invasivos son letales en más del 50% de los casos.³⁶

Patología

Aspergillus tienen hifas septadas en rama con ángulos agudos. Ellos tienden a invadir los vasos sanguíneos y se extiende a lo largo de la íntima, lo que resulta en trombosis y infartos hemorrágicos vasculares con inflamación.

Típicamente, la difusión da lugar a múltiples lesiones intraparenquimatosas, a menudo en la distribución de la arteria cerebral media.

Características de imagen

Se describen tres patrones de imagen para la aspergilosis cerebral:

(A) En múltiples regiones corticales y subcorticales de baja intensidad en las imágenes de TAC, con hiperintensidad en T2 en las zonas correspondientes a las imágenes de RM.

(B) Múltiples lesiones en anillo que realzan.

(C) Hiperintensidad de la meninge duramadre adyacente al realce de las lesiones de los senos o base del cráneo.

La presencia de hemorragia asociada con las lesiones y hemorragia intraparenquimatosa en un paciente inmunocomprometido se debe sospechar de aspergilosis. El realce en anillo puede ser sutil o bien definido, que puede estar relacionado con el estado inmunitario del paciente. También se pueden observar lesiones en el cuerpo calloso, ganglios basales, tálamo, debido a la participación de las arterias perforantes. En imágenes de difusión ponderada, se observan valores bajos de coeficiente de difusión dentro de los abscesos por hongos.^{36,37.}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones del sistema nervioso central son una de las complicaciones más peligrosas durante la evolución de los pacientes infectados por Virus de Inmunodeficiencia Humana/SIDA principalmente en aquellos que no reciben tratamiento y por la propia inmunosupresión relacionada con el VIH aumentando significativamente el riesgo de adquirir infecciones oportunistas por bacterias, virus, hongos y protozoos. Estas infecciones oportunistas eran una fuente importante de morbilidad y mortalidad en pacientes infectados por VIH antes del desarrollo de la terapia antirretroviral, aunque actualmente pueden debutar con estas infecciones. Y las que competen a infecciones del sistema nervioso central, se vuelve un reto

importante para el médico realizar el diagnóstico temprano, por lo cual es importante conocer las características que diferencian a los patógenos involucrados a nivel clínico, radiológico y patológico, para ofrecer un diagnóstico oportuno, iniciar tratamiento adecuado y minimizar las complicaciones de las infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH como secuelas neurológicas las cuales pueden disminuir su calidad de vida y función.

HIPOTESIS

Existe una correlación entre los hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos entre los pacientes que cursan con neuroinfección y VIH/SIDA.

IV. JUSTIFICACIÓN

Los hallazgos de neuroimagen de enfermedades del SNC infecciosas en pacientes con infección por el VIH son muy variadas, incluyendo lesiones de masa, atrofia, desmielinización, complicaciones vasculares y meningoencefalitis. TARGA ha conducido a la mejora de muchos de los hallazgos de imagen, pero en ocasiones puede resultar en IRIS, que cuenta con los hallazgos de imagen atípicos. El conocimiento de los hallazgos de imagen de las enfermedades infecciosas del SNC en pacientes infectados por el VIH, así como el impacto de la terapia HAART, es importante en el tratamiento del paciente. Las infecciones en Sistema Nervioso Central (SNC) tienen una incidencia considerable, afectando hasta un 20% de los pacientes en la era pre TAR, principalmente toxoplasma, tuberculosis, y criptococo entre otras. Hay pocos informes sobre las complicaciones neurológicas de los pacientes de SIDA en México. Usualmente se ha descrito hallazgos sugestivos de estas infecciones en los estudios de neuroimagen, principalmente Tomografía Axial

computarizada (TAC) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN), las cuales son importantes para el diagnóstico temprano, tratamiento y seguimiento. En el presente trabajo se busca describir los principales hallazgos en Neuroimagen en pacientes infectados con VIH con infecciones y lesiones en SNC, hospitalizados entre 2011 y 2014 de un hospital de tercer nivel de la ciudad de México, así como realizar una correlación clínica, imagenológica e histopatológica que aporten datos específicos para el diagnóstico temprano en futuros casos. Por lo cual consideramos que el análisis de la correlación entre los hallazgos radiológicos por tomografía y resonancia magnética con la clínica y los hallazgos radiológicos e histopatológicos aportara valiosa información.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características radiológicas, clínicas e histopatológicas de los pacientes con neuroinfección y VIH/SIDA en un hospital de alta especialidad?

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir las principales características clínicas, radiológicas e histopatológicas de pacientes con neuroinfección y VIH/SIDA.

OBJETIVO SECUNDARIO

- Describir los principales agentes etiológicos causantes de Neuroinfección en pacientes con VIH/SIDA
- Describir los hallazgos en imagen (Tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear y SPECT) en sujetos con neuroinfección y HIV/SIDA.
- Describir los hallazgos histopatológicos de los pacientes con neuroinfección y VIH/SIDA.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO.

El estudio se llevó a cabo en:

Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” Instituto Mexicano del Seguro Social.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo transversal.

Todos los pacientes adultos mayores de 16 años de edad, que ingresaron al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” Instituto Mexicano del Seguro Social. Los datos se obtuvieron de la base de datos de pacientes con antecedente de infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana que cursaron con infección del sistema nervioso central durante las gestiones 2011 a 2014. Se revisaran los expedientes clínicos de los mismos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes de cualquier género.

Mayores de 16 años.

Diagnóstico de Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Con diagnóstico clínico, imagenológico y laboratorial de infección del sistema nervioso central.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Diagnóstico de Demencia asociada a VIH

Evento vascular cerebral en pacientes con infección por VIH.

Meningitis por VIH.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Ausencia física del expediente en el archivo hospitalario.

Expedientes incompletos que no aporten los datos requeridos dentro de las variables.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestra por conveniencia de casos incidentes, todos los pacientes que hayan sido internados en el servicio de Medicina Interna de esta Unidad serán el universo de trabajo, los pacientes con diagnóstico de neuroinfección y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión serán el tamaño de la muestra, la cual se calcula en 15 pacientes por año, en base a estadísticas previas, se tomaran en cuenta las gestiones 2011, 2012, 2013 y 2014.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:

1. Etiología de la Infección del Sistema Nervioso Central en paciente VIH

Definición Conceptual: Se define como el desarrollo de reacción inflamatoria secundaria a infección de agentes infecciosos en un paciente con diagnostico

conocido de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o con diagnóstico realizado durante la hospitalización por el evento primario.

Definición Operacional: Microorganismo causante del proceso infeccioso en SNC, obtenido con métodos microbiológicos directos (aislamiento), indirectos (amplificación de ácidos nucleicos, identificación de antígenos o anticuerpos en LCR), histopatológicos, serológicos, analíticos de LCR, radiológicos sugestivos, o una combinación de los mismos, el diagnóstico será obtenido de la conclusión hecha por el equipo de médicos tratantes del paciente en cuestión.

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de Medición: Politémica: se describirá el agente causal definido de la neuroinfección en pacientes con VIH

- 1.- Tuberculosis (corroborado por PCR, cultivo o tinción en LCR, tejido)
- 2.- Toxoplasmosis (corroborado por biopsia o PCR en tejido)
- 3.- Criptococosis (corroborado por tinta china, cultivo o antigenemia)
- 4.- linfoma asociado a infección por VEB (corroborado por Biopsia y/o PCR para Epstein Barr)
- 5.- Leuco encefalopatía multifocal progresiva (corroborado por imagen y/o PCR para virus JC)
- 6.- Otros virus (PCR positiva de CMV o VHS en líquido cefalorraquídeo o tejido cerebral)

Unidades de Medición: Diagnóstico final del evento.

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. Mortalidad.

Definición Conceptual: Cese irreversible de las funciones vitales, como consecuencia de una patología orgánica.

Definición Operacional: Defunción del paciente en estudio durante la estancia intrahospitalaria como consecuencia directa de la patología infecciosa en sistema nervioso central o complicaciones derivadas del mismo, o como consecuencia de una infección oportunista concomitante, excluyéndose las que se deban a otra patología asociada que no se relacione con la fisiopatología del evento infeccioso.

Tipo de Variable: Cualitativa.

Escala de Medición: Nominal, Dicotómica

Unidades de Medición: SI/NO

2. Edad

Definición Conceptual: Edad cumplida al momento del diagnóstico de la neuroinfección

Definición Operacional: Edad cumplida al momento del diagnóstico de la neuroinfección reportada en el expediente clínico.

c) Tipo de Variable: cuantitativa

d) Escala de Medición: numérica.

e) Unidades de Medición: Años

3. Genero

Definición Conceptual: Fenotipo del paciente desde el momento de nacer.

Definición Operacional: Genero del paciente, referido en el expediente clínico

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de Medición: nominal, dicotómica

Unidades de Medición: Hombre / Mujer

4. Tiempo de evolución de la infección por VIH

Definición Conceptual: Periodo temporal desde el diagnóstico del VIH hasta la fecha del proceso infeccioso.

Definición Operacional: Periodo temporal desde el diagnóstico serológico confirmatorio de VIH (meses o años), hasta el momento del diagnóstico de neuroinfección.

Tipo de Variable: cuantitativa

Escala de Medición: numérica

Unidades de Medición: Reciente diagnóstico (realizado en el internamiento), Meses.

5. Conteo de Células CD4

Definición Conceptual: Conteo de Linfocitos T CD4 + en sangre periférica que determinan la capacidad de sistema inmunológico celular en un paciente afectado por VIH.

Definición Operacional: Número absoluto de Linfocitos T CD4+ por milímetro cúbico de sangre periférica durante el internamiento o en el último seguimiento por la consulta externa previo al evento de neuroinfección.

Tipo de Variable: cuantitativa

Escala de Medición: numérica

Unidades de Medición: número de linfocitos T CD4+/mm³, se tomara en cuenta los siguientes rangos: menor o igual a 50 células TCD4/mm³, menor o igual a 200 células T CD4/mm³, menor o igual a 500 células TCD4/mm³, mas de 500 células TCD4/mm³.

6. Carga Viral

Definición Conceptual: Conteo de copias del ARN (Ácido Ribonucleico) viral en la sangre del paciente, determinado por la capacidad replicativa del virus y de la supresión virológica de un eventual tratamiento antirretroviral.

Definición Operacional: Número de copias de RNA del virus de inmunodeficiencia humana por milímetro cúbico de sangre periférica durante el internamiento o en el último seguimiento por la consulta externa previo al evento de neuroinfección.

Tipo de Variable: cuantitativa

Escala de Medición: numérica

Unidades de Medición: número de copias RNA/mm³, se tomara en cuenta los siguientes rangos: rango por debajo del nivel mínimo detectable, menos de 200 copias/mm³, menos de 1000 copias/mm³, menos de 10000 copias/mm³, menos de 100.000 copias/mm³, más de 100.000 copias/mm³.

7. Uso de medicación antirretroviral.

Definición Conceptual: Utilización de antirretrovirales que condicionan restitución inmunológica y supresión virológica, en los pacientes infectados por VIH y disminuye la incidencia de infecciones oportunistas.

Definición Operacional: Antecedente de utilización de fármacos antirretrovirales por parte del paciente en estudio.

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Dicotómica, Nominal

Unidades de medición: si/no

8. Cuadro clínico de presentación inicial

Definición Conceptual: Síndrome clínico condicionado por lesiones producidas por la infección oportunista, sus características están determinadas por el microorganismo infectante y el estado inmunológico del paciente.

Definición Operacional: Características clínicas del cuadro de presentación de los pacientes en cuestión, clasificándose en síndromes:

Meníngeo: presencia de cefalea, fiebre más uno de los siguientes signos: rigidez de nuca, signo de Brudzinki, Kernig.

Cráneo hipertensivo: Presencia de cefalea, papiledema, alteraciones del estado de alerta como podría desde estado confusional hasta coma.

Focalización: Presencia de alteraciones motoras, sensitivas o mixtas que reflejen un territorio topográfico cerebral.

Crisis Convulsivas: Presencia de crisis epilépticas convulsivas o no convulsivas relacionadas al cuadro infeccioso.

Mixto: la presencia de la combinación de cualquiera d las presentaciones clínicas anteriores.

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal, politómica.

Unidades de medición: Síndrome clínico de presentación.

9. Presencia de fiebre

Definición conceptual: Elevación de la temperatura corporal condicionada por la presencia de pirógenos en respuesta a un proceso infeccioso local o sistémico.

Definición operacional: Aumento de la temperatura a mas de 38.3° en los pacientes estudiados.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: dicotómica, nominal

Unidades de Medición: si / no

10. Serología para infecciones oportunistas.

Definición conceptual: Pruebas serológicas para detección de anticuerpos contra las principales infecciones oportunistas causantes de neuroinfección en pacientes con infección por VIH.

Definición operacional: Presencia de IgG o IgM para *Toxoplasma gondii*, CMV, Virus Herpes Simple.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal, dicotómica

Unidades de Medición: si / no

11. Cultivo de Líquido Cefalorraquídeo

Definición conceptual: Método diagnóstico mediante el cual se obtiene crecimiento *in vitro* de un microorganismo que potencialmente sea el causante de una infección clínica.

Definición operacional: Presencia de crecimiento de bacterias, micobacterias, u hongos en LCR.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal, Politémica

Unidades de Medición: Crecimiento específico en LCR

12. Celularidad del LCR

Definición conceptual: Procedimiento diagnóstico que determina las características de la celularidad así como la concentración de glucosa, proteínas y cloro en el LCR y que puede ser compatible con determinada etiología de las infecciones de sistema nervioso central.

Definición Operacional: Número de células por mm³ de líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar, porcentaje de estas que son de características polimorfonucleares y mononucleares.

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: politómica

Unidades de medición: Se formaran 4 grupos de acuerdo a las características del LCR y al tipo de células predominantes. El número de células, se tomaran los siguientes rangos, menos de 10 células por mm³ de LCR, más de 10 células por mm³ de LCR, predominio de PMN (Polimorfonucleares), predominio de Mononucleares.

GRUPOS:

- 1.- < 10 células/PMN
- 2.- > 10 células/MN
- 3.- <10 células/MN
- 4.- > 10 células/PMN

13. Concentración de Glucosa en el LCR.

Definición conceptual: Concentración de Glucosa en LCR, la disminución de esta es compatible con infección por etiología bacteriana, micobacteriana, fúngica y parasitaria.

Definición Operacional: Concentración de glucosa en LCR menor al 50% de la concentración sérica de glucosa como compatible con infección de tipo bacteriana, tuberculosa, fúngica o parasitaria.

Tipo de Variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Numeral

Unidades de medición: concentración de glucosa en LCR en mg/dl, se tomara como rango de significancia la disminución por debajo del 50% de la concentración de la glucemia.

14. Concentración de Proteínas en LCR.

Definición conceptual: Concentración de Proteínas totales en LCR, el aumento de estas se encuentra en relación a procesos infecciosos o inflamatorios en el sistema nervioso central.

Definición Operacional: Concentración de proteínas en LCR mayor a 35 mg/dl.

Tipo de Variable: Cuantitativa

Escala de medición: Numeral.

Unidades de medición: concentración de proteínas en LCR, se tomar como rango de significancia un valor mayor a 35 mg/dl.

15. Presión de apertura de LCR.

Definición conceptual: Nivel de presión de salida de LCR al momento de realizar la punción lumbar, que indica la presencia de hipertensión endocraneal y que puede

estar en relación a infección por *Criptococcus neoformans*, o *Mycobacterium tuberculosis*.

Definición Operacional: Apertura de LCR mayor a 20 cm de H₂O.

Tipo de Variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Numeral

Unidades de medición: cmH₂O de presión de apertura se tomara como rango de significancia un valor mayor a 20 cmH₂O.

16. Hallazgos Imagenológicos en TAC.

Definición conceptual: Estudio de imagen realizado mediante Tomografía axial computarizada, a menudo como estudio de primera mano por su accesibilidad, costo y rapidez, aunque los hallazgos no son tan sensibles ni específicos como otros estudios de imagen.

Definición operacional: se tomara de acuerdo al reporte oficial emitido por el radiólogo que realizó el estudio, el cual se tomara como está reflejado en la conclusión del reporte.

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Politómica

Se clasificaran de acuerdo a los siguientes grupos:

- 1.- Lesiones ocupantes de espacio.
- 2.- Reforzamiento meníngeo.
- 3.- Hidrocefalia.
- 4.- Mixto la presencia de dos o más de los anteriores.
- 5.- Normal.

Unidades de medición: Hallazgos imagenológicos.

17. Hallazgos imagenológicos en RMN (Resonancia Magnética Nuclear)

Definición conceptual: Estudio de imagen realizado con un Resonador Magnético, que en lo que respecta a neuroimagen es el estudio de elección porque da imágenes mas precisas.

Definición operacional: Se tomara de acuerdo al reporte oficial emitido por el radiólogo que realizó el estudio, el cual se tomara como está reflejado en la conclusión del reporte.

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Politómica

Se clasificaran de acuerdo a los siguientes grupos:

- 1.- Lesiones ocupantes de espacio.
- 2.- Reforzamiento meníngeo
- 3.-Hidrocefalia
- 4.- Mixto la presencia de dos o más de los anteriores)
- 5.- Normal

Unidades de medición: Hallazgos imagenológicos.

18. Hallazgos en SPECT cerebral

Definición conceptual: Estudio realizado mediante un equipo de tomografía computariza de emisión de fotón único y que aporta en neurología datos sobre la etiología de las lesiones cerebrales encontradas en los otros procedimientos de imagen.

Definición operacional: reporte oficial emitido por el médico de medicina nuclear.

Se clasificara de acuerdo a los siguientes grupos.

1. Lesiones sugerentes de neoplasia

2. Lesiones sugerentes de infección
3. Patrón mixto.

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal, Dicotómica.

Unidades de medición: Hallazgos compatibles con proceso infeccioso, o compatibles con proceso neoplásico, solo se tomara en cuenta en los pacientes que cuenten con este procedimiento diagnóstico.

19. Hallazgos en la biopsia cerebral.

Definición conceptual: Estudio histopatológico de tejido encefálico, habitualmente se realiza cuando el resto de los estudios paraclínicos no permiten discernir la etiología del cuadro.

Definición Operacional: Hallazgos en el estudio histopatológico y compatibilidad con una etiología determinada.

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Politómica, Nominal

Unidades de medición: Hallazgos histopatológicos.

METODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se incluyo a los pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna con el diagnostico de infección oportunista del SNC que previamente o concomitantemente hayan sido diagnosticados con infección por el Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH), para la captura de los pacientes se consultara los registros diarios de pacientes internados durante cuatro gestiones (2011,2012,2013,

2014). Posteriormente se buscó los datos en relación a las variables del estudio en los expedientes clínicos de los pacientes en cuestión.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo se usaron frecuencias con porcentajes, para las variables cuantitativas, como carga viral se utilizó media y desviación estándar y para las variables con libre distribución como edad se utilizó mediana y percentiles.

En el análisis bivariado para la comparación entre dos grupos no relacionados se utilizó t de Student y U de Mann –Whitney para edad.

Para las variables cualitativas como género se utilizó la prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher.

Se analizara con el programa estadístico SPSS versión 20.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS

Los datos personales y los resultados de los participantes son estrictamente confidenciales. Solo fueron conocidos por el investigador. No se hizo divulgación de los mismos o intercambio de datos.

Se elaboró una carta de consentimiento informado de acuerdo a los lineamientos de la dirección de investigación del instituto, la misma se la presentara a los sujetos del estudio en la consulta externa de nuestro servicio y deberá ser leída y autorizada mediante firma del paciente.

En relación al riesgo que puede tener este estudio, consideramos que al no ser un estudio con intervención no implicó un riesgo para el paciente o su entorno, asimismo no repercutirá en un beneficio para el paciente, la evolución o el pronóstico de su enfermedad aguda o crónica. Sin embargo consideramos que los datos obtenidos beneficiaran al conocimiento de la epidemiología de este grupo de

pacientes que en un futuro podrá ser utilizado tanto para la elaboración de estudios de intervención diagnóstica terapéutica en este ámbito o para mejorar el abordaje de estos casos en la práctica clínica asistencial.

IX. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Dentro del recurso humano, se cuenta con la participación de tres médicos (un patólogo y dos radiólogos) calificados en la evaluación de pacientes con VIH/SIDA y neuroinfección, la tesista residente de medicina interna, quien se encargará de la logística, recolección de datos, análisis de los resultados los cuales serán asesorados por un tutor de tesis (Infectólogo), responsable del diseño del estudio, análisis de los resultados y de la elaboración del manuscrito para su envío a publicación

Dentro de los recursos materiales de infraestructura contamos con expedientes clínicos y equipo de cómputo para la impresión de las hojas de captura de datos, la codificación a las bases de datos y el análisis de los resultados obtenidos. El proyecto no requirió financiamiento para su realización.

Fue factible realizar el presente proyecto, ya que contamos en nuestro Hospital con pacientes de la consulta externa y hospitalización de pacientes con VIH/SIDA.

X. RESULTADOS

Se encontró un total de 43 pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, durante el periodo de estudio. Del total de los casos, 25 (58%) con diagnóstico de neuroinfección.

En los que respecta al tiempo desde que se estableció el diagnóstico de la infección por el VIH los resultados del total de pacientes muestran que el promedio es de 30.8 meses, estando el rango desde el diagnóstico hecho en la hospitalización hasta 240 meses.

En total 11 pacientes (44%) del total presentó un conteo de menos de 50 células/mm³, 4 pacientes (16%) un conteo entre 51 y 100 células CD4/mm³, 2 pacientes (8%) un recuento entre 101 y 200 células/mm³ y finalmente 8 pacientes (32%) un total de células mayor a las 200 por mm³ de sangre.

Doce pacientes se encontraban recibiendo tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico. Se encontró una mediana de 178,000 copias de RNA/mm³ para VIH, desde pacientes indetectables hasta otros con más de 1,000,000 de copias.

Los diagnósticos más frecuentes de neuroinfección fue el de Toxoplasmosis cerebral con 5 casos (20%) e infección por Herpes/CMV/EB 5 casos (20%). (tabla 1 y 2).

En la tabla 3 se muestran las manifestaciones clínicas de los pacientes, nosotros encontramos que el déficit sensitivo/motor y la hipertensión intracraneana (32% para cada una), fueron las mas frecuentes.

Tabla 1. Características generales de los pacientes VIH positivos con neuroinfección

Características	Total n= 25
Edad (años)	36.7 (+-11.4)
Género n (%hombres)	22 (88)
Tiempo de diagnóstico (meses)	30.8 (0-240)
Uso TRAA	12 (48)
Linfocitos CD4+	54 (5-625)
Carga Viral (RNA log10)	178,000 (0-1,000,000)
Diagnóstico Final n (%)	
• Toxoplasmosis.	05 (20)
• Tuberculosis	03 (12)
• Herpes/CMV/EB	05 (20)
• Criptococosis	04 (16)
• Linfoma SNC	01 (04)
• Virus JC	01 (04)
• Otras meningitis bacterianas.	02 (8.0)
• Otros dx.	04 (16)

Tabla 2. Variables de interés (clínicas y paraclínicas) y su asociación con neuroinfección.

Variable en Estudio.	Neuroinfección.
Rango de Edad (%)	
• < 20 años	1(4)
• 21-50 años.	19 (76)
• > 50 años	5 (20)
Sexo.	
• Hombre (%)	22 (88)
• Mujer (%)	03 (12)
Linfocitos CD4+	
• < 50 cels.	11 (44)
• 51-100	04 (16)
• 101-200	02 (08)
• > 200	08 (32)
Uso de TARGA	12 (48)
Fiebre (%)	11(44)
Pleocitosis LCR.	
• < 5cels	17 (68)
• 5-50 cels	7(28)
• > 50 cels	1 (4)

Proteinorraquia <ul style="list-style-type: none"> • <45mg. • 45-150 mg • > 150mg 	04 (16) 18 (72) 03 (20)
Glucorraquia <ul style="list-style-type: none"> • <60 • >60 	21 (84) 04 (16)

Tabla 3. Relación de manifestaciones clínicas con neuroinfección en pacientes con VIH.

Presentación Clínica	Total n=25	Toxoplasmosis cerebral	Tuberculosis SNC	Neuroinfección VHS/CMV	Neuro criptococosis	Linfoma SNC	Virus JC	Otras infec. bacterianas	Otros
Déficit sensitivo/motor(%)	8 (32)	04 (16)	02 (08)	01 (04)	00	00	1(04)	00	00
Hipertensión endocraneana (%)	8 (32)	00	01 (04)	01 (04)	04 (16)	01 (4)	00	00	1(4)
Síndrome Meníngeo (%)	2 (8)	00	00	00	00	00	00	1 (4)	1 (4)
Neuropatía Craneal (%)	2 (8)	00	00	1 (4)	00	00	00	00	1 (4)
Estado Confusional (%)	2 (8)	00	00	1 (4)	00	00	00	00	1 (4)
Crisis Convulsivas (%)	1 (4)	1 (4)	00	00	00	00	00	00	00
Otras manifestaciones (%)	2 (8)	00	00	1 (4)	00	00	00	1 (4)	00

Todos los pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis y linfoma presentaron lesión ocupante de espacio con reforzamiento al contraste en el estudio de imagen. (Tabla 4)

Tabla 4. Manifestaciones radiológicas en el paciente con VIH y sospecha neuroinfección.

n=25 (%)	Sin alteraciones n (%)	Lesión ocupante espacio con reforzamiento contraste n (%)	Hidrocefalia n (%)	Reforzamiento meníngeo n (%)	Otras alteraciones n (%)
Toxoplasmosis 5(20)	0	5 (100)	0	0	0
Tuberculosis 3 (12)	0	2 (66)	1 (33)	0	0
Herpes/CMV/EB 5(20)	3 (60)	0	0	1 (20)	1 (20)
Criptococosis 4(16)	3 (75)	0 (0)	1 (25)	0	0
Linfoma SNC 1(4)	0	1 (100)	0	0	0
Meningitis Bacteriana 2(8)	2 (100)	0	0	0	0
Otros 5(20)	1 (100)	1 (4)	0	1 (4)	2 (8)

Otros: LMP (virus JC), neurosífilis, retinitis no especificada, meningitis aséptica

De los 25 pacientes con neuroinfección solo 5 (20%) contaban con estudio histopatológico, de estos 2 con toxoplasmosis, 1 linfoma y 2 tuberculosis. Los pacientes con tuberculosis y toxoplasma cursaron con datos de focalización y crisis convulsivas y el paciente con linfoma presento datos de hipertensión intracraneana. En todos los pacientes el hallazgo radiológico fue lesión ocupante de espacio y reforzamiento en anillo.

Del total de 25 pacientes encontrados, 5 pacientes (20%) fallecieron durante el internamiento en el servicio.

En la tabla 5 se describen los factores asociados a la sobrevivencia /mortalidad en pacientes con VIH con neuroinfección. La mortalidad fue mas frecuente en los hombres y en los pacientes que no contaban con tratamiento antirretroviral.

Tabla 5. Factores asociados a sobrevivencia/mortalidad en pacientes VIH con neuroinfección

Variable	Sobrevivientes	Defunciones	Valor de p
Edad			
• < 50 años	15 (60)	05 (20)	0.21
• > 50 años	5 (20)	0 (0)	
Sexo.			
• Mujer	01 (4)	2 (8)	0.03
• Hombre	19 (76)	3 (12)	
Tiempo diagnóstico (HIV)			
• Recién dx.	11 (44)	4 (16)	0.30
• Dx conocido.	9 (36)	1 (4)	
Uso de TARGA			
• No	8 (32)	5 (20)	0.01
• Si	12 (52)	0 (0)	
Fiebre	08 (32)	03 (12)	0.42
Prots en LCR			
• >45mg	18 (72)	2 (12)	0.10
Conteo CD4+			
• <200	12 (48)	05 (20)	0.08
• > 200	8 (32)	0	
Glucorraquia			
• < 60mg.	16 (64)	5 (0.20)	0.27
• > 60mg	4 (16)	0 (0)	

XI. DISCUSIÓN

En estudio de Guevara y cols, se realizó seguimiento a 142 pacientes con infección por VIH, que iniciaron TAR entre enero de 2002 hasta diciembre de 2007, hospitalizados en un centro neurológico de referencia en la ciudad de México. Estos pacientes fueron hospitalizados por signos neurológicos, 64 recibieron TAR previamente, documentando IRIS en SNC en 6 de ellos (9.3%), de estos, 2 casos fueron diagnosticados con tuberculosis meníngea, 1 con toxoplasmosis cerebral y un posible caso de LMP.

En nuestro estudio la etiología principal de neuroinfección en los pacientes con VIH/SIDA fue toxoplasmosis e infección por virus herpes.

Recientemente en estudio de Escárcega y cols, se revisaron 30 expedientes clínicos y radiológicos de pacientes con infección por VIH y diagnóstico de neuroinfección registrados entre enero de 2007 y diciembre de 2011 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la ciudad de México. Se describieron hallazgos tomográficos compatibles con meningitis en 46.6% de los casos con *M. tuberculosis* como agente causal más frecuente con 69% de los casos. Los hallazgos tomográficos sugestivos de neuroinfección fueron: meningitis en 14 pacientes (46.6%), 5 pacientes con imágenes normales (16.6%), 3 pacientes con tuberculoma y LMP (10%) y 2 pacientes con criptococoma (6.6%), 2 pacientes encefalitis por VIH (6.6%) y 1 paciente mostró toxoplasmoma(3%). Al igual que en éste estudio de acuerdo a los resultados de imagen los hallazgos principalmente con lesión ocupante de espacio y reforzamiento con contraste fueron en el diagnóstico de toxoplasmosis y linfoma de SNC, sin alteraciones o imágenes

normales principalmente en infección viral, neurocriptococosis y meningitis bacteriana; e hidrocefalia con diagnóstico de tuberculosis y neurocriptococosis.

La mayoría de los pacientes en nuestro estudio estaban en un estadio C, en donde el 44% de los pacientes tenían <50 células CD4.

XII. CONCLUSIONES

El sexo masculino y el no estar bajo tratamiento antirretroviral están asociado a mayor mortalidad en pacientes con neuroinfección.

El estudio de imagen es importante para considerar diagnóstico de neuroinfección e inicio de tratamiento empírico principalmente en toxoplasmosis.

El diagnóstico principal de neuroinfección en pacientes con VIH/SIDA es toxoplasmosis.

Las manifestaciones clínicas principales en neuroinfección son déficit sensitivo /motor y datos de hipertensión intracraneana.

Del total de los 25 pacientes solo 5 contaron con estudio de imagen y reporte histopatológico. A pesar del tamaño de muestra tan pequeño podemos sugerir que los pacientes con diagnóstico clínico de neuroinfección y VIH/SIDA en estadios avanzados con menos de 50 células CD4, con datos de focalización y lesión ocupante con reforzamiento en anillo las 2 entidades más frecuentes a considerar son toxoplasmosis cerebral y tuberculosis.

XIII. BIBLIOGRAFIA

1. ONUSIDA, informe sobre la epidemia mundial de sida 2013. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_es_1.pdf
2. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México Registro Nacional de Casos de Sida, Actualización al 30 de septiembre de 2014 (CENSIDA). Actualización al 30 de septiembre de 2014. http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/epidemiologia/RN_3er_trim_2014_.pdf
3. Kaplan JE, Masur H, Jaffe HW, Holmes KK. Reducing the impact of opportunistic infections in patients with HIV infection. New guidelines. JAMA. Jul 26 1995;274(4):347-348.
4. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. J Infect Dis. Jul 1 2006;194(1):11-19.
5. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
6. Seal PS, Jackson DA, Chamot E, et al. Temporal trends in presentation for outpatient HIV medical care 2000-2010: implications for short-term mortality. *J Gen Intern Med*. Jul 2011;26(7):745-750.

7. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis*. Mar 15 2011;52(6):793-800.
8. Mathers C, Boerma T, Ma Fat D. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization 2008;1–146.
9. Riddell J, Shuman E. Epidemiology of Central Nervous System Infection. *Neuroimag Clin N Am* 22 (2012) 543–556.
10. Boisse L, Gill MJ, Power C. HIV Infection of the Central Nervous System: Clinical Features and Neuropathogenesis. *Neurol Clin* 26 (2008) 799–819
11. Smith AB, Smirniotopoulos J, Rushing E. Central Nervous System Infections Associated With Human Immunodeficiency Virus Infection: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics* 2008;28:2033-2058.
12. Aiken A. Central Nervous System Infection. *Neuroimag Clin N Am* 20 (2010) 557–580.
13. Manzardo C, Del Mar Ortega M, Sued O, García F, Moreno A, Miró JM. Central nervous system opportunistic infections in developed countries in the highly active antiretroviral therapy era. *Journal of Neurovirology* 2005, 11 Suppl 3:72-82.
14. Riveiro-Barciela M, Falcó V, Burgos V, Curran A, Van den Eynde E, Navarro J, Villar del Saz S, Ocaña I, Ribera E, Crespo Mand, Pahissa A. Neurological opportunistic infections and neurological immune reconstitution syndrome: impact of one decade of highly active antiretroviral treatment in a tertiary hospital. *HIV Medicine* (2013), 14, 21–30.

15. García-García ML, Bravo-García E, Palacios-Martínez M, Mora-Galindo JL, Valdespino-Gómez JL. Initial clinical manifestations in patients with AIDS. *Salud Pública Mex* 1988; 30: 528-43.
16. Martín del Campo L. Infecciones oportunistas en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida: La historia en México a 20 años del inicio de la epidemia. *Rev Invest Clín* 2004; Vol. 56(2):169-180.
17. Mohar A, Romo J, Salido F, Jessurum J, Ponce de León S, Reyes E, Volkow P, Larraza O, Peredo MA, Cano C, et al. The spectrum of clinical manifestations of AIDS in a consecutive series of autopsied patients in Mexico. *AIDS* 1992; 6: 467-73.
18. Hoyo I, Belaunzarán P, Crabtree B, Galindo A, Pérez M, Sierra J. Impact of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) on mortality and morbidity in HIV-infected patients in Mexico. *International Journal of Infectious Diseases* 15 (2011) e408–e414.
19. Guevara E, Ramírez M, Soto J, Cárdenas G. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS: Experience of a Mexican neurological centre. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 114 (2012) 852–861.
20. Escárcega L, Juárez F, Pensado L, Sotelo R, Martínez S, Rodríguez M, Vega R. Hallazgos tomográficos en la neuroinfección de pacientes con sida. Análisis retrospectivo. *Anales de Radiología México* 2013;3:147-153.
21. Offiah C, Turnbull I. The imaging appearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients. *Clinical Radiology* (2006) 61, 393–401.

22. Tuckera K, Robertsona K, Linb W, Smithb J, Anb H, Chenb Y, Aylwardb S, Hall C. Neuroimaging in human immunodeficiency virus infection. *Journal of Neuroimmunology* 157 (2004) 153 – 162.
23. Vitkovic L., Tardieu M. Neuropathogenesis of HIV-1 infection. Outstanding questions. *C R Acad Sci III* 1998;321:1015-21.
24. Francisco Bernal-Cano. Human immunodeficiency virus HIV and nervous system. General principles. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:124-141
25. C.S. Meira et al. / Immunodiagnosis in cerebrospinal fluid of cerebral toxoplasmosis and HIV-infected patients using *Toxoplasma gondii* excreted/secreted antigens. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 71 (2011) 279–285
26. Juan C. Sepu'lveda-Arias. Toxoplasmosis as a travel risk. *Travel Medicine and Infectious Disease* (2014) 12, 592e601
27. Tan CS, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9:425.
28. Aquino K, Koranik IJ, Silvers D. Clinical Reasoning: An 83-year-old woman with progressive hemiataxia, tremor, and infratentorial lesions. *Neurology* 2011; 77:e7.
29. McCutchan JA. Cytomegalovirus infections of the nervous system in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 20:747.
30. Schrier RD, Freeman WR, Wiley CA, McCutchan JA. Immune predispositions for cytomegalovirus retinitis in AIDS. The HNRC Group. *J Clin Invest* 1995; 95:1741.

31. Lanoy E, Guiguet M, Bentata M, et al. Survival after neuroAIDS: association with antiretroviral CNS Penetration-Effectiveness score. *Neurology* 2011; 76:644.
32. Marais S, Meintjes G, Pepper DJ, et al. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis* 2013; 56:450.
33. Lee CH, Lui CC, Liu JW. Immune reconstitution syndrome in a patient with AIDS with paradoxically deteriorating brain tuberculoma. *AIDS Patient Care STDS* 2007; 21:234.
34. Flood JM, Weinstock HS, Guroy ME, et al. Neurosyphilis during the AIDS epidemic, San Francisco, 1985-1992. *J Infect Dis* 1998; 177:931.
35. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS* 2008; 22:1145.
36. Troncoso A, Fumagalli J, Shinzato R, et al. CNS cryptococcoma in an HIV-positive patient. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2002; 1:131. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009; 360:1870.
37. Ashdown BC, Tien RD, Felsberg GJ. Aspergillosis of the brain and paranasal sinuses in immunocompromised patients: CT and MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162:155.

XIV. ANEXOS

CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJAS DE RECOLECCION DE DATOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Coordinación de Investigación en Salud

Comisión Nacional de Investigación Científica

Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Carta de Consentimiento Informado

1. Nombre del estudio

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN NEUROINFECCIÓN DE PACIENTES CON VIH EN EL HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE MÉXICO

Propósito del estudio

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, el estudio tiene como propósito evaluar las características de los pacientes con neuroinfección y VIH internados en nuestro servicio durante tres gestiones (2011 a 2014), usted ha sido invitado(a) a participar en este estudio porque cumple los criterios de ingreso, por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto. Al igual que usted, otros pacientes más serán invitadas a participar, su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

2. Procedimientos

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente: La información de su expediente clínico se revisará y se tomara datos en relación a su internamiento en nuestro servicio.

3. Posibles riesgos y molestias.

Ninguno, nuestro estudio no cuenta con intervención terapéutica o diagnóstica.

4. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni este estudio implica gasto alguno para usted. El beneficio será tener una descripción detallada de nuestros casos de Neuroinfección y VIH, lo que mejorará nuestros datos epidemiológicos y la abrirá la posibilidad de mejoras diagnóstico- terapéuticas, así como programas de prevención secundaria.

5. Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento.

Ninguna.

6. Participación o retiro.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que acepto participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no dese participar.

7. Privacidad y confidencialidad.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

8. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 16:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Adolfo Ricardo

Valdivia Cayoja, que es el investigador responsable del estudio, a los teléfonos: 5541286137.

9. Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y dirección del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre y dirección del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Numero: _____

Nombre: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Tiempo desde el diagnostico de VIH: _____

Conteo de Linfocitos T CD4: _____

Carga viral de VIH: _____

Uso de tratamiento antirretroviral: _____

Cuadro Clínico:

Presencia de Fiebre: _____

Serología para infecciones oportunistas:

Toxoplasma _____

CMV _____

Herpes Simple _____

Epstein Barr _____

VDRL _____

Cultivo de Líquido Cefalorraquídeo:

Características del Líquido Cefalorraquídeo:

Células: _____

Proteínas: _____

Glucosa: _____

Presión de apertura: _____

Hallazgos imagenológicos:

Biopsia:

Diagnóstico Final:

Desenlace:

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

CARACTERISTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN NEUROINFECCIÓN DE PACIENTES CON VIH EN EL HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE MÉXICO

N°	NOMBRE DEL PACIENTE	EDAD	SEXO	TIEMPO DESDE EL DIAGNOSTICO DE VIH	CONTEO DE CD4	CARG A VIRAL	USO DE TARGA	CUADRO CLINICO	FIEBRE	SEROLOGIA PARA OPORTUNISTA S	CULTIVO DE LCR	CARACTERIS TICAS LCR	HALLAZGOS IMAGENOLOGICOS	BIOPSIA	DX FINAL

