



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “ DR. EDUARDO LICEAGA “**

**IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

**PREVALENCIA DE HALLAZGOS DE IMAGEN EN PACIENTES CON TOXOPLASMOSIS CEREBRAL Y VIH**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

**PRESENTA:**

**YUDY ALEJANDRA CALDERÓN PÁEZ**

**DR. ALEJANDRO EDUARDO VEGA GUTIÉRREZ**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
“DR. EDUARDO LICEAGA “**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. MARIO ADOLFO HERNÁNDEZ ALDAMA**

**NEURORRADIÓLOGO**

**CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2022**



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco infinitamente a Dios quien me dio la oportunidad de dejar mi país en búsqueda de una de las metas profesionales más importantes en mi carrera: obtener el título de especialista en Radiología, y por hacerse presente todos los días de mi vida a través de todas las personas maravillosas que me ha permitido conocer.

Agradezco a mi padre por su esfuerzo y sacrificio para apoyarme en mi formación, a mi madre por las oraciones y palabras de aliento que ha tenido para mí y que me han ayudado a no desfallecer, a mi hermano por su apoyo incondicional.

A Gustavo, mi novio, por su amor y paciencia, por estar a mi lado en cada paso para lograr esta meta y animarme siempre.

A mis asesores de tesis el Dr. Mario Hernández y el Dr. Joaquín Moreno por su disposición, paciencia y colaboración para la realización de este trabajo, mi admiración total y cariño.

A todos los docentes, maestros, médicos de base y adscritos del servicio de Radiología por todas sus enseñanzas y consejos, siempre estarán en mi corazón.

## TABLA DE CONTENIDO

ABREVIATURAS.....	2
1. ANTECEDENTES.....	3
1.1. Historia.....	3
1.2. Toxoplasma gondii.....	3
1.3. Definición de caso.....	3
1.4. Epidemiología.....	4
1.5. Toxoplasma y VIH.....	4
1.6. Manifestaciones clínicas.....	5
1.7. Hallazgos radiológicos.....	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
3. JUSTIFICACIÓN.....	6
4. HIPÓTESIS.....	7
5. OBJETIVO.....	7
5.1. Objetivo general:.....	7
5.2. Objetivos específicos:.....	7
6. METODOLOGÍA.....	7
6.1. Tipo y diseño del estudio:.....	7
6.2. Población:.....	7
6.3. Tamaño de muestra:.....	7
6.4. Criterios de inclusión y exclusión:.....	8
6.4.1. Criterios de inclusión:.....	8
6.4.2. Criterios de exclusión:.....	8
6.5. Definición de variables:.....	8
7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	10
8. PROCEDIMIENTO.....	11
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	11
10. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	11
11. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	11
12. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS).....	12
12.1. Descripción específica de actividades del proyecto:.....	12
13. RECURSOS NECESARIOS.....	12
14. RESULTADOS.....	12
15. DISCUSIÓN.....	15
16. CONCLUSIONES.....	16
17. REFERENCIAS.....	17

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Operacional de las variables.....	8
Tabla 2: Características sociodemográfica.....	13
Tabla 3: Distribución topográfica de las lesiones .....	13
Tabla 4: Hallazgos en los estudios de imagen.....	14
Tabla 5: Relación hallazgos de imagen y conteo de CD4.....	14
Tabla 6: Relación hallazgos de imagen y carga viral .....	15

## ABREVIATURAS

- **VIH** (Virus de Inmunodeficiencia Humana)
- **SIDA** (Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida)
- **TAC** (Tomografía Axial Computada)
- **rCVB** (relative Cerebral Volumen Blood)
- **SWI** (Susceptibility Weighted Imaging)
- **FLAIR** (Fluid Attenuated Inversión Recovery)
- **IgM** (Inmunoglobulina M)
- **ADC** (Aparent Coeficient Diffusion)
- **SNC** (Sistema nervioso central)
- **PACS** (Picture Archiving and Communications System)

## 1. ANTECEDENTES

### 1.1. Historia

La toxoplasmosis es una infección causada por un protozooario, *Toxoplasma gondii*, que fue descubierta por Nicolle y Manceaux en 1908 en un roedor de África, *Ctenodactylus gondii*. El nombre viene de *taxon* (arco en griego) debido a su forma y *gondii* por el nombre del roedor de donde fue aislado por primera vez. Hasta 1970 sólo se conocían las etapas asexuales del *Toxoplasma gondii* (Taquizoitos o Trofozoitos o bradizoitos, quistocitos). En 1917 Chatto y Blanc encontraron que los roedores no se infectaron naturalmente, sino que adquirieron la infección en cautiverio<sup>1</sup>.

Los primeros casos de toxoplasmosis cerebral se reportaron entre 1983 y 1985 cuando comenzó la epidemia de SIDA, llegando a ser la infección oportunista más frecuente y la causa más común de lesiones cerebrales focales en esta población. La explicación más aceptada de la fuerte asociación entre la reactivación de toxoplasmosis cerebral y SIDA es la respuesta antiparasitaria alterada de las células T<sup>2</sup>.

### 1.2. *Toxoplasma gondii*

Miembro del filum Apicomplexa desarrolló la capacidad de infectar a casi cualquier tipo de célula de mamíferos y pájaros.

Los gatos normalmente se infectan por la ingesta de organismos enquistados presentes en los tejidos de un hospedero intermedio (roedor). La pared de los quistes es digerida por los gatos liberándose organismos infecciosos en el interior del lumen intestinal. Los trofozoítos penetran a través de la pared intestinal y se replican por todo el cuerpo dividiéndose de forma rápida dando lugar a los taquizoitos (ciclo extraintestinal). Al mismo tiempo los organismos invaden y se replican en el interior de las células intestinales (ciclo entero-epitelial), este ciclo termina en una reproducción sexual y formación de ooquistes que serán excretados en las heces. Cuando el gato desarrolle una respuesta inmunitaria la excreción de ooquistes se detendrá, así como el desarrollo de los taquizoitos con la formación de bradizoitos (formas de replicación más lenta). Los quistes están presentes en diferentes tejidos del organismo infectado y cada uno contiene gran cantidad de bradizoitos. A diferencia de la infección en gatos el ciclo entero-epitelial no ocurre en hospederos intermediarios. Los humanos se infectan por el consumo de carne infectada. Además de la ingestión de ooquistes esporulados o bradizoitos, la infección por *T. gondii* puede ser transmitida al feto en el útero (infección transplacentaria), esto sólo ocurrirá si el hospedero adquiere la infección durante la gestación, ya que sólo los taquizoitos puede atravesar la placenta<sup>3</sup>.

### 1.3. Definición de caso

- *Toxoplasmosis cerebral con confirmación histológica*: Requiere un síndrome clínico compatible, identificación de una o más lesiones cerebrales focales expansivas por imagen y biopsia cerebral (o examen postmortem) que muestre evidencia de *T. gondii*. La confirmación histológica más comúnmente obtenida es por biopsia estereotáctica por TC.

- *Toxoplasmosis cerebral confirmada por laboratorio* Requiere un síndrome clínico compatible, identificación de una o más lesiones cerebrales focales expansivas por imagen y evidencia de *T. gondii* en LCR por ensayo de amplificación de ácidos nucleicos.
- *Toxoplasmosis cerebral probable*: Requiere un síndrome clínico compatible, identificación de una o más lesiones cerebrales focales expansivas por imagen y respuesta radiológica inequívoca a 10-14 días de terapia antitoxoplasma empírica.
- *Toxoplasmosis cerebral posible*: Requiere un síndrome clínico compatible, identificación de una o más lesiones cerebrales focales expansivas por imagen y presencia en suero de anticuerpos IGG para *Toxoplasma gondii* sin otra alternativa diagnóstica.

Las primeras dos características se consideran diagnóstico definitivo.

#### 1.4. Epidemiología

Aproximadamente el 25 – 30 % de la población humana mundial está infectada por *Toxoplasma gondii*, las prevalencias varían ampliamente entre países (10 – 80% ) , en Norteamérica, el sudeste asiático y el norte de Europa son bajas, moderadas en los países de Europa central y meridional y altas en América latina y países de África. Los factores antropogénicos explican gran parte de la seroprevalencia en humanos, incluidos los hábitos alimenticios (método de cocción de la carne, lavado de manos, tipo de carne, verduras consumidas y limpieza de las verduras), hábitos económicos, sociales, culturales<sup>4</sup>.

Antes de 1980 la toxoplasmosis cerebral era una infección rara vista en pacientes con inmunodeficiencias debida al cáncer o trasplante de órganos. Actualmente representa una de las infecciones más frecuentes en las personas que viven con VIH, su frecuencia se estima entre el 15-30%, siendo más frecuente en personas con recuento de linfocitos T CD4 <100 cels/dL y la ausencia de profilaxis primaria<sup>5</sup>.

#### 1.5. *Toxoplasma gondii* y VIH

Las enfermedades parasitarias están distribuidas alrededor del mundo con aumento de su prevalencia en áreas pobremente sanitizadas y la mayoría de ellas ocurren en países en vías de desarrollo, sin embargo, hay casos en áreas no endémicas por la presencia de viajes y estados de inmunosupresión causada por la terapia postransplante o por el VIH.

Las infecciones parasitarias pueden involucrar el sistema nervioso central con múltiples presentaciones clínicas, una de ellas es la infección por *Toxoplasma gondii*.

El *Toxoplasma gondii* es un protozoo oportunista, más común en Europa Central y Norte América, es frecuente en pacientes con VIH y se encuentra en el 10% de las autopsias en pacientes con SIDA, la infección por toxoplasmosis cerebral resulta de la infección por un parasito intracelular, el *Toxoplasma gondii*. En Estados Unidos, 20 – 70% de los pacientes son seropositivos para *Toxoplasma gondii*. Después de una infección aguda la forma latente llamada “bradizoitos enquistados “que permanecen en los tejidos hasta una disminución de la inmunidad, tras la ruptura del quiste se libera el trofozoíto generando la infección aguda.

## 1.6. Manifestaciones clínicas

Toxoplasmosis cerebral usualmente presenta manifestaciones subagudas, sin embargo, la enfermedad puede mostrar progresión rápida a encefalitis fatal difusa o ventriculitis sin evidencia de lesiones focales cerebrales en los estudios de imagen.

Las manifestaciones clínicas dependen principalmente de la topografía y del número de lesiones. Los signos y síntomas más comunes son: cefalea (38-93 %), déficit neurológico focal (22-80%), fiebre (35-88%), confusión (15-52%), convulsiones (19-58 %), cambios psicomotores o del comportamiento (37-42%), parálisis de nervios craneales (12-28%), ataxia (2-30%) y anomalías visuales (8-19%). Los pacientes pueden presentar síndrome de hipertensión intracraneal y movimientos involuntarios<sup>2</sup>.

## 1.7. Hallazgos radiológicos

El diagnóstico de toxoplasmosis cerebral está lleno de dificultades, primero la producción de anticuerpos específicos especialmente de Inmunoglobulina M (IgM) es baja, en segundo lugar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), oscilando entre 35 – 83% según diferentes autores, anticuerpos tipo IgG en títulos altos (>64 en pruebas de inmunofluorescencia indirecta y >6400 en ELISA) indican la fase de reactivación de la infección latente, pero un nivel bajo de IgG no la excluye el desarrollo de toxoplasmosis cerebral, es por ello que la asociación epidemiológica, factores de riesgo, cuadro clínico sugerente y las pruebas de imagen juegan un papel fundamental en el diagnóstico de esta enfermedad<sup>6</sup>.

Las regiones del sistema nervioso central más comúnmente afectadas son los ganglios basales, el tálamo, la unión córtico-medular, aunque también puede involucrar el tronco encefálico y el cuerpo caloso.

Las lesiones se caracterizan por presentar 3 zonas: la zona central presenta necrosis coagulada con pocos organismos, la zona intermedia es hipervascular con numerosas células inflamatorias mezcladas con taquizoitos y organismos enquistados, y finalmente la zona periférica compuesta por parásitos enquistados, las lesiones no tienen capsula y se encuentran rodeadas por edema vasogénico; tienden a ser múltiples (85%) pero pueden ser solitarias (15%)<sup>7</sup>.

En la tomografía las lesiones son nodulares, sólidas, hipodensas con edema y efecto de masa, con realce en anillo.

En resonancia magnética en T2 y FLAIR pueden mostrar imágenes en “diana” con hiperintensidad central asociada a necrosis, un borde hipointenso asociado a zona inflamatoria y otra zona periférica en relación con el edema circundante. En T1 con medio de contraste la zona inflamatoria presenta realce en anillo.

La encefalitis primaria por *Toxoplasma gondii* suele ser difícil de distinguir del linfoma del SNC, los criterios que sugieren la presencia de toxoplasmosis es la localización de múltiples lesiones subcorticales y el signo de la diana excéntrico.

La espectroscopía en toxoplasmosis revela un aumento en los picos de lípidos y lactato consistentes con un entorno acelular anaerobio dentro de un absceso, por el contrario, el linfoma primario del SNC muestra un aumento leve a moderado de lactato y lípidos y un pico marcado de colina, así como disminución en los niveles de N acetil aspartato y creatina. En la resonancia magnética con perfusión muestra rCVB

reducido en las lesiones por *Toxoplasma gondii* y aumentado en los linfomas. En las secuencias de DWI se observa restricción a la difusión en el linfoma mientras que en toxoplasmosis es variable<sup>7</sup>.

Las resonancia magnética ponderada por difusión (DW) con mapas de coeficientes de difusión aparente (ADC) es una técnica utilizada para caracterizar lesiones cerebrales infecciosas y neoplásicas, en la población que vive con VIH la respuesta inmune celular alterada puede conferir propiedades de difusión únicas a estas lesiones, los estudios sugieren que las lesiones por *Toxoplasma* muestran aumento en la difusión y mayores valores en los mapas de ADC ( $> 1,6$ ) que las lesiones por linfoma, un hallazgo valioso para diferenciar entre estos tipos de lesiones y así indicar una terapia eficaz de forma temprana<sup>8</sup>.

Después de la terapia antiparasitaria con Sulfadiazina – Pirimetamina y ácido fólico, hay una disminución en el número y tamaño de las lesiones con reducción del edema y efecto de masa en 10 días, la resolución completa de las lesiones puede tardar hasta 6 meses y en las fases crónicas las lesiones pueden calcificarse o mostrar cambios compatibles con encefalomalacia<sup>9</sup>.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La toxoplasmosis cerebral es una causa importante de crisis convulsivas y deterioro neurológico en las personas que viven con VIH<sup>10</sup>; su diagnóstico no es fácil y representa un reto para el clínico ya que los síntomas son inespecíficos y en el contexto de paciente inmunocomprometido hay otras entidades infecciosas y neoplásicas que deben ser consideradas dentro de los posibles diagnósticos diferenciales<sup>11</sup>. Adicionalmente algunos pacientes que viven con VIH y tienen sospecha de neuroinfección no muestran hallazgos positivos en los estudios de imagen probablemente secundario a la limitación de su sistema inmunológico para montar una respuesta contra el parásito; conocer el grado de inmunosupresión de acuerdo al conteo de CD4 y a la carga viral es de gran ayuda al momento de interpretar el estudio de imagen. Actualmente no existen datos a nivel nacional o estatal sobre la prevalencia de los hallazgos radiológicos en relación al grado de inmunosupresión del paciente, datos que pueden orientar y alertar al radiólogo en la detección de hallazgos imagenológicos sutiles en forma oportuna.

## 3. JUSTIFICACIÓN

Según datos publicados por ONUSIDA y la OMS el número de nuevas infecciones por VIH disminuyó un 39% entre el 2000 y 2019 y las muertes relacionadas con esta enfermedad redujeron 51 % en este mismo periodo de tiempo, se salvaron alrededor de 15 millones de vidas gracias a la terapia antirretroviral. Sin embargo, los avances en las metas mundiales se han estancado debido a la pandemia por el virus SARS-CoV2 que ha limitado el acceso a la terapia antirretroviral, los confinamientos y otras restricciones a raíz del COVID- 19 interrumpieron las pruebas del VIH.

Como se ha descrito previamente muchas de las muertes en pacientes que viven con VIH son debidas a infecciones oportunistas, dentro de ellas la toxoplasmosis. Conocer los hallazgos radiológicos de esta

infección a nivel cerebral es importante para el inicio de tratamiento oportuno, así como para la realización del seguimiento.

El Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” como hospital de tercer nivel brinda atención a gran parte de la población de la ciudad y el estado de México que vive con VIH, lo cual le permite ver un gran espectro de pacientes de todos los niveles socioeconómicos, incluyendo a aquellos más vulnerables con limitación al acceso de la terapia antirretroviral que desarrollan las complicaciones más severas, por ende estudiar este grupo de pacientes nos permite obtener un panorama importante de la toxoplasmosis cerebral en México.

#### 4. HIPÓTESIS

**Hipótesis de investigación:** Los pacientes con toxoplasmosis cerebral y VIH que muestren un conteo de linfocitos T CD4 bajo y alta carga viral tendrán hallazgos predominantemente mayores en los estudios de imagen por tomografía de cráneo y resonancia magnética cerebral.

#### 5. OBJETIVO

**5.1. Objetivo general:** Identificar la prevalencia de los hallazgos en estudios de imagen (tomografía de cráneo y resonancia magnética cerebral) de la infección por *Toxoplasma gondii* en pacientes que viven con VIH del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en relación al conteo de linfocitos T CD4 y carga viral.

**5.2. Objetivos específicos:**

- Describir los hallazgos radiológicos en los estudios de tomografía y resonancia magnética de los pacientes con toxoplasmosis cerebral y VIH.
- Asociar y analizar los hallazgos radiológicos encontrados en los estudios de imagen con el conteo de linfocitos T CD4 y carga viral.
- Comparar la efectividad de los métodos de imagen (tomografía y resonancia magnética) para la detección de toxoplasmosis cerebral.

#### 6. METODOLOGÍA

**6.1. Tipo y diseño del estudio:** Estudio observacional, retrospectivo, analítico.

**6.2. Población:** Expedientes y estudios de imagen de pacientes con diagnóstico de VIH y sospecha de neuroinfección que fueron atendidos en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” desde el año 2018 al 2021.

**6.3. Tamaño de muestra:** Utilizaremos para el cálculo la fórmula de tamaño de muestra en una proporción:

$$n = f (1 - \alpha) P (1 - P) / \Delta^2$$

Los componentes de la fórmula incluyen:

$f(1 - \alpha)$  = El nivel de confianza (100 (1 - Alpha) %).

P = Proporción hipotetizada en la población de estudio.

$S^2$  = Estimativo de la desviación estándar de las observaciones (S).

$\Delta$  = Amplitud del intervalo de confianza.

Utilizaremos el antecedente de una prevalencia reportada del 23 % para infección por *Toxoplasma gondii* en pacientes que viven con VIH en población mexicana, considerando una variabilidad del 10% por arriba o por debajo de ese porcentaje y unos intervalos de confianza del 99%.

Conociendo que:  $f(1 - \alpha)$  para un nivel de confianza del 99% de nivel de confianza=

$$n = (6.635) (0.23) (1 - 0.77) / (0.1)^2$$

$$n = 35 \text{ expedientes}$$

#### 6.4. Criterios de inclusión y exclusión:

##### 6.4.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes con prueba positiva de ELISA para VIH y sospecha clínica de neuroinfección.
- Pacientes de ambos sexos.
- Edad 1 – 90 años.

##### 6.4.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con prueba positiva de ELISA para VIH y sospecha clínica de neuroinfección sin estudio de imagen.
- Expediente clínico no disponible.

**6.5. Definición de variables:** Se tomarán datos demográficos consistentes en edad, sexo, carga viral, conteo CD4, IGG – IGM toxoplasmosis. En los estudios de imagen se realizará identificación de los signos radiológicos más frecuentes descritos en la literatura.

**TABLA 1. OPERACIONAL DE LAS VARIABLES**

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	VALORES
Edad	C: Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento. Op: número de años. Basados en el expediente.	Años	Continua	No aplica

	Años			
<b>Género</b>	C: aspecto masculino o femenino de la persona. Op: fenotipo de la persona correspondiente a masculino o femenino.	Masculino Femenino	Nominal	1: Masculino 2: Femenino
<b>Carga viral</b>	Cantidad del virus medible en Suero.	Copias	Continua	No aplica
<b>CD4</b>	Cantidad de linfocitos CD4	Numero de linfocitos	Continua	No aplica
<b>Niveles de IGG Toxoplasma</b>	Concentración de anticuerpos IGG toxoplasma	Niveles de anticuerpos IGG en sangre	Nominal	<1.6 no reactivo 1.6-2.9 zona gris >3 reactivo
<b>ESTUDIOS DE IMAGEN</b>				
<b>Región afectada del SNC</b>	Localización de las lesiones a nivel cerebral		Nominal	0: Sin lesiones 1: L. Frontal 2: L Temporal 3. L. Parietal 4. L Occipital 5. Núcleos Base 6. Tronco encefálico 7. Tálamos 8. Cerebelo 9. Difusas 10. Núcleos y Tálamos
<b>Lesiones en diana en resonancia magnética T2 y FLAIR</b>	Imagen con hiperintensidad central asociada a necrosis, un borde hipointenso asociado a zona inflamatoria y otra zona periférica en	Presente Ausente	Nominal	0. Ausente 1. Presente

	relación al edema circundante			
<b>Lesiones subcorticales</b>		Presente Ausente	Nominal	0. Ausente 1. Presente
<b>Espectroscopia</b>	Pico de lípidos y lactato. Disminución de otros metabolitos.	Presente Ausente	Nominal	0. Ausente 1. Presente
<b>Perfusión</b>	rCVB: Volumen sanguíneo cerebral.	Reducido Aumentado	Nominal	0. Reducido 1. Aumento
<b>Difusión</b>		Aumentada, Mapa ADC > 1.6		0. Restricción 1. Aumentada
<b>Tomografía cráneo simple</b>	Hallazgos positivos que sugieran presencia de neuroinfección	Presentes Ausentes	Nominal	0. Ausente 1. Presente

## 7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>PERIODO</b>	Septiembre 2021	Mayo 2022	Julio 2022	Agosto 2022
<b>ETAPA</b>				
Diseño del proyecto	+++			
Presentación al Comité de Investigación		+++		
Recolección de datos			+++	
Análisis de datos recolectados			+++	
Escritura de artículo				+++
Envío del manuscrito a una revista indizada				+++
Presentación de resultados en la unidad de posgrado UNAM del y HGM				+++

## 8. PROCEDIMIENTO

Se realizará una revisión de los reportes clínicos y radiológicos, así como de imágenes del sistema PACS - RIS del Hospital General de México de los pacientes con diagnóstico de neuroinfección en personas que viven con VIH de los periodos comprendidos entre el 01 enero del 2018 hasta 31 diciembre de 2021.

El análisis de las imágenes nos permitirá llenar la base de datos de acuerdo con la hoja de captura del protocolo.

Para cada paciente identificado se revisará su archivo clínico para confirmar variables demográficas.

## 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará estadística descriptiva. A las variables continuas se les evaluará si su distribución es paramétrica y no paramétrica con el programa IBM SPSS (Statistics Data Editor). Las variables continuas paramétricas se expresarán con porcentajes y desviación estándar; y las variables continuas con distribución no paramétrica serán evaluadas con medición de medianas y percentiles.

Se realizarán medidas de asociación con tablas de contingencia a través de Epi Info para cálculo de los odds ratio. Se utilizarán gráficas correspondientes para representar los hallazgos. Los valores de prevalencia se expresarán con porcentajes y cálculo de intervalos de confianza al 95%.

## 10. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo a la ley general de salud en materia de investigación para la salud en su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio engloba dentro de la categoría I, investigación con riesgo mínimo para el sujeto de investigación.

Este proyecto de investigación se apega a la ley salud promulgada en 1895 y a las normas éticas elaboradas de Helsinki de 1972 y modificado en 1989.

El estudio no presenta implicación de riesgos de salud, intimidad y derechos individuales de los pacientes, además que se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica.

## 11. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Los resultados de esta tesis permitirán la titulación de la médico residente Yudy Alejandra Calderón Páez. Los resultados de este proyecto ayudarán a los médicos radiólogos de la Unidad 207 del Hospital General de México tener parámetros de referencia para los signos radiológicos que se presentan con diagnóstico de toxoplasmosis cerebral.

## 12. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

El investigador principal (Dra. Yudy Alejandra Calderón Páez) y el investigador responsable (Dr. Mario Hernández) serán los encargados del diseño del proyecto, recolección de datos, análisis estadístico, escritura del artículo y envío de éste a una de las revistas médicas seleccionada para su publicación.

Se utilizarán formatos de captura de la información, computadora personal, programa Microsoft Office Word y Excel 2016, sistema PACS - RISS.

No se requieren de recursos financieros.

### 12.1. Descripción específica de actividades del proyecto:

ACTIVIDAD	RECURSOS	LUGAR	RESPONSABLE
Búsqueda y selección de pacientes.	Consulta en sistema RIS / PACS	Unidad de Radiología	Yudy Alejandra Calderón Páez
Valoración de signos tomográficos de toxoplasmosis cerebral.	Utilización de estación de trabajo del sistema PACS.	Unidad de Radiología	Yudy Alejandra Calderón Páez
Análisis estadístico de la información.	Revisión de bases de datos y uso de software SPSS	Dirección de Investigación	Yudy Alejandra Calderón Páez
Elaboración del manuscrito	Computadoras portátiles	Unidad de Radiología Dirección de Investigación	Yudy Alejandra Calderón Páez
Informe y presentación de resultados en HGM y UNAM	Diseño de carteles, preparación de reporte final	Unidad de Radiología	Yudy Alejandra Calderón Páez

## 13. RECURSOS NECESARIOS

Para este protocolo no será necesaria la obtención de recursos adicionales. Se cuenta con la información y equipamiento necesarios en la unidad de radiología e investigación para llevarlo a cabo.

## 14. RESULTADOS

Se realizó búsqueda de estudios de imagen de pacientes con VIH del hospital general de México que presentaran sospecha de neuroinfección por *Toxoplasma gondii*. Se revisó un total de 310 expedientes, del periodo de tiempo comprendido del año 2018 al 2021, de los cuales 39 cumplieron con los criterios

de inclusión, es decir, tenían estudio de imagen: 22 con tomografías de cráneo simple y 39 con resonancia magnética.

De las 39 resonancias magnéticas cerebrales contrastadas que se revisaron, 13 (33.3%) no presentaban hallazgos positivos para neuroinfección y fueron reportadas como normales. En las 26 resonancias restantes, la localización más frecuente de las lesiones en el SNC fueron los núcleos de la base y los tálamos; en los lóbulos cerebrales se observó con mayor frecuencia la presencia de lesiones en el lóbulo frontal y se reportaron localizaciones atípicas, una de ellas a nivel del cerebelo.

Las lesiones de localización subcortical fueron la característica más común de los estudios de resonancia con hallazgos positivos, representando el 69.2 %, mientras que las lesiones en diana, visibles en T2 y FLAIR, fueron el 53.8 %. El 10 % mostraron comportamiento atípico como presencia de calcificaciones en anillo.

En cuanto a la relación entre el conteo de CD4 y los hallazgos positivos por imagen (66% en resonancia magnética), el 48.7% presentaron un conteo de CD4 menor de 250 linfocitos/ml y el 17.9% restante, un conteo mayor, con un Odds Ratio de 1.2 con intervalo de confianza no significativo (ver tabla 5).

Respecto a la carga viral, del 66% de casos con hallazgos positivos en estudios de resonancia magnética, el 35.8% de casos contaba con una carga viral mayor de 100,000 copias mientras que el 30.7% restante contaba con un número de copias menor a 100,000 (ver tabla 6).

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS**

<b>Genero</b>		Porcentaje		
<b>Hombres</b>	33	84.6%		
<b>Mujeres</b>	6	15.4%		
<b>EDAD</b>	Media	Desviación estándar	Mínima	Máxima
<b>Años</b>	38	9.3	21	63

**TABLA 3. DISTRIBUCIÓN TOPOGRÁFICA DE LAS LESIONES**

<b>REGIÓN AFECTADA DEL SNC</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Sin lesiones</b>	13	33.3%
<b>Núcleos de la base</b>	10	25.6%
<b>Núcleos de la base y tálamos</b>	5	12.8 %
<b>Tálamos</b>	4	10.3%
<b>Lesiones difusas</b>	4	10.3%
<b>Lóbulo frontal</b>	2	5.1%
<b>Cerebelo</b>	1	2.6%

**TABLA 4. HALLAZGOS EN LOS ESTUDIOS DE IMAGE**

<b>LESIONES EN DIANA EN T2 Y FLAIR</b>		
Ausentes	21	53.8%
Presentes	18	46.2%
<b>LESIONES SUBCORTICALES</b>		
Ausentes	27	69.2%
Presentes	12	30.8%
<b>RESTRICCIÓN A LA DIFUSIÓN</b>		
Sin restricción	28	71.8%
Con restricción	11	28.2%
<b>REALCE CON CONTRASTE</b>		
Ausente	17	43.6%
Presente	22	56.4%
<b>LEPTOMENINGITIS</b>		
Ausente	25	64.1%
Presente	14	35.9%
<b>HEMORRAGIA</b>		
Ausente	25	64.1%
Presente	14	35.9%
<b>LESIONES EN TAC CRÁNEO</b>		
Ausente	18	81%
Presentes	4	18.1%

<b>TABLA 5. RELACIÓN HALLAZGOS DE IMAGEN Y CONTEO DE CD4</b>	<b>CONTEO DE CD4 &lt; 250</b>	<b>CONTEO DE CD4&gt; 250</b>	
Lesiones en resonancia magnética	19 (48.6%)	7 (17.9%)	26 (66.6%)
Ausencia de lesiones en resonancia magnética	9 (23%)	4 (10.2%)	13 (33.3%)
<b>Total</b>	<b>28 (71.6%)</b>	<b>11 (28.1%)</b>	<b>39</b>
<b>PARÁMETROS BASADOS EN ODDS RATIO</b>			
	Estimado	Intervalo de confianza	
<b>ODDS RATIO</b>	1.2	(0.27 – 5.2)	

<b>TABLA 6. RELACIÓN HALLAZGOS DE IMAGEN Y CARGA VIRAL</b>	<b>CARGA VIRAL &gt; 100000 COPIAS</b>	<b>CARGA VIRAL &lt; 100000 COPIAS</b>	
<b>Lesiones en resonancia magnética</b>	14 (35.8%)	12 (30.7%)	26 (66.6%)
<b>Ausencia de lesiones en resonancia magnética</b>	10 (25.6%)	3 (7.6 %)	13 (33.3%)
<b>Total</b>	24 (61.4%)	15 (38.3 %)	39
<b>PARÁMETROS BASADOS EN ODDS RATIO</b>			
	Estimado	Intervalo de confianza	
<b>ODDS RATIO</b>	0.35	(0.07 - 1.5)	

## 15. DISCUSIÓN

La neuroinfección por *Toxoplasma gondii* involucra una injuria en el microambiente que altera la respuesta inmune del receptor permitiendo la evasión por parte del parásito. Actualmente la infección por *Toxoplasma gondii* representa un problema de salud mundial, porque aproximadamente el 30 – 50% de la población está infectada<sup>12</sup>. En el huésped inmunocomprometido esta infección oportunista representa una alta tasa de mortalidad.

Los hallazgos radiológicos encontrados en el presente estudio permiten establecer la ambigüedad y el amplio espectro de presentación de esta enfermedad. Es importante reconocer que el 33.3 % de los estudios de resonancia magnética no mostraron hallazgos positivos para la diferenciación de esta entidad o mostraron hallazgos inespecíficos como leptomeningitis y edema cerebral difuso. Sin embargo, en el 66.6% de los estudios revisados con hallazgos positivos la representación de la enfermedad coincide con los reportes de la literatura y, en conjunto con la sospecha clínica y hallazgos de laboratorio, permiten establecer el diagnóstico probable.

Se corrobora la presencia de lesiones en diana de localización subcortical y a nivel de los ganglios basales y talamos como hallazgos típicos de esta infección.

En cuanto a la relación entre los hallazgos de resonancia magnética y el conteo de CD4, la mayoría de las lesiones (48.6%) se presentaron en los pacientes con un conteo de CD4 menor de 250, no obstante, el intervalo de confianza no es estadísticamente significativo; se requiere realizar un estudio con una muestra mayor. La presencia de lesiones únicas fue el común denominador, sin embargo, en pacientes con un conteo celular de linfocitos menor a 250 presentaron lesiones más agresivas de localización difusa. En relación a la presencia de lesiones por imagen y la carga viral, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

En el pasado las lesiones hemorrágicas fueron consideradas como hallazgos infrecuentes en los pacientes con toxoplasmosis, sin embargo, esta revisión demuestra que pueden formar parte de las características típicas y su presencia aumenta la sospecha de neuroinfección por *Toxoplasma gondii*.

La tomografía de cráneo simple no mostró utilidad diagnóstica ante la sospecha de neuroinfección comparada con la resonancia magnética, el 81% de las tomografías no presentaron ningún hallazgo sugerente de infección, por lo cual es importante estandarizar en los protocolos diagnósticos del hospital, el empleo de la resonancia magnética como el método de imagen de primera elección.

Es interesante anotar que la mitad de los estudios con hallazgos positivos en la resonancia magnética se realizaron durante el 2021 y se encuentran asociados con bajos niveles de CD4 y no acceso a la terapia antirretroviral.

El uso estandarizado de técnicas de espectroscopia y perfusión fue limitado en los estudios evaluados, probablemente en relación al hecho de que las características típicas de las lesiones eran suficientemente representativas para el diagnóstico, sin embargo, sería importante estandarizar y unificar los criterios por parte de los radiólogos especialistas en resonancia magnética para establecer cuando es importante incluirlos en los protocolos de adquisición de imágenes. Las resonancias magnéticas de seguimiento son importantes para monitorear los resultados del tratamiento y deberían realizarse de forma rutinaria a las 2 semanas, sin embargo, la mayoría de los pacientes evaluados no contaba con estudios de control.

Otros métodos diagnósticos pueden ser más específicos pero también más problemáticos; el rendimiento del análisis de LCR por diagnóstico de linfoma es bajo y la punción lumbar esta contraindicada en la presencia de hipertensión endocraneal y/o edema y la multicentricidad y/o localización de las lesiones limita el uso de la biopsia<sup>13</sup>.

## 16. CONCLUSIONES

- Las lesiones por toxoplasmosis cerebral visibles en resonancia magnética son más frecuentes en los pacientes con conteo de linfocitos CD4 menor de 250 y no hay diferencia en cuanto a la carga viral.
- Las regiones del cerebro más comúnmente afectadas por la toxoplasmosis cerebral incluyen los núcleos de la base y los tálamos.
- Es frecuente encontrar leptomeningitis como único hallazgo radiológico de neuroinfección por *Toxoplasma gondii*.
- En las lesiones con presentaciones atípicas donde el diagnóstico diferencial es linfoma del SNC el uso de la espectroscopia y secuencia de perfusión mostró utilidad, sin embargo, debe estandarizarse su uso para unificar los criterios entre los especialistas.

## 17. REFERENCIAS

1. Dubey JP. History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol* [Internet]. 2009;39(8):877–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.01.005>
2. Vidal JE. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2019;18:1–20.
3. Attias M, Teixeira DE, Benchimol M, Vommaro RC, Crepaldi PH, De Souza W. The life-cycle of *Toxoplasma gondii* reviewed using animations. *Parasites and Vectors* [Internet]. 2020;13(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04445-z>
4. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):264–96.
5. Bossi P, Caumes E, Astagneau P, Li TS, Paris L, Mengual X, et al. original Caractéristiques des toxoplasmoses c & Cbrales chez 399 patients infect & par le VIH suivis entre 1983 et 1994. 1998;
6. Abdel Razek AAK, Watcharakorn A, Castillo M. Parasitic diseases of the central nervous system. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. 2011;21(4):815–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2011.07.005>
7. Azovtseva O V., Viktorova EA, Bakulina CG, Shelomov AS, Trofimova TN. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients over 2015-2018 (a case study of Russia). *Epidemiol Infect*. 2020;2018:1–6.
8. Camacho DLA, Smith JK, Castillo M. Differentiation of toxoplasmosis and lymphoma in AIDS patients by using apparent diffusion coefficients. *Am J Neuroradiol*. 2003;24(4):633–7.
9. Nicoll A. Global HIV epidemic. *Wkly releases*. 1998;2(26).
10. WHO. Latest HIV estimates and updates on HIV policies uptake. *Glob HIV, Hepat STI Program* [Internet]. 2020;(November):40. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/hiv-hq/latest-hiv-estimates-and-updates-on-hiv-policies-uptake-november2020.pdf?sfvrsn=10a0043d\\_12](https://www.who.int/docs/default-source/hiv-hq/latest-hiv-estimates-and-updates-on-hiv-policies-uptake-november2020.pdf?sfvrsn=10a0043d_12)
11. ONUSIDA. Estadísticas mundiales sobre el VIH en 2017. *Jt United Nations Program HIV/AIDS*. 2017;2–9.
12. Adalid-Peralta L, Sáenz B, Fragoso G, Cárdenas G. Understanding host-parasite relationship: The immune central nervous system microenvironment and its effect on brain infections. *Parasitology*. 2018;145(8):988–99.
13. Chinn RJS, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, Paley MNJ, Miller RF, Kendall BE, et al. Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: Diagnosis with MR spectroscopy. *Radiology*. 1995;197(3):649–54.