

1122761

2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
Hospital Central de Alta Especialidad
PEMEX

NEUROPATIA PERIFERICA ASOCIADA A LA
INFECCION POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA

FACULTAD DE MEDICINA
 MAYO 9 1992
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener la Especialidad en
MEDICINA INTERNA
presenta el

DR. FRANCISCO JAVIER MIJANGOS HUESCA



Asesor: Dr. Franz Pérez Ancona

PEMEX México, D. F.

1992



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 está 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.

I N D I C E

I. Introducción.....	1
Antecedentes Epidemiológicos.....	4
Características del Virus.....	6
Mecanismo de Ingreso y Efecto al S. Nervioso.....	8
Características clínicas de la Enfermedad.....	11
Breve semblanza de patología en S.N.C.....	12
Neuropatía periférica asociada al HIV.....	16
En cuanto al deficit olfatorio.....	19
Importancia del líquido cefalorraquídeo.....	20
Importancia de estudios electrofisiológicos.....	22
Importancia de estudios histopatológicos.....	24
Síndromes de neuropatía periférica.....	25
II. Objetivos.....	34
III. Hipótesis.....	36
IV. Metodología.....	38
Consideraciones de entidad nosológica.....	39
Criterios de inclusión.....	40
Criterios de exclusión.....	40
Criterios de eliminación.....	40
Procedimiento de recolección de datos.....	41
V. Resultados.....	42
Resultados clínicos.....	44
Problemas de olfacción.....	46
Electroconducción nerviosa.....	47
Alteración en Líquido Cefalorraquídeo.....	50
Hallazgos de laboratorio.....	51
Discusión.....	52
Conclusiones.....	53
VI. Bibliografía.....	54

INTRODUCCION

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), es una entidad clínica con implicaciones epidemiológicas, sociales, económicas, culturales etc. que por su repercusión, motivan la investigación internacional a nivel clínico y preclínico. Su presentación en México y sus características epidemiológicas, fundamentan la necesidad de generar decisiones clínicas (en diagnóstico o terapéutica al paciente) y de salubridad pública (en prevención primaria y secundaria). Las decisiones por tanto deben fundamentarse con amplios conocimientos de la Historia Natural de la Enfermedad, los cuales se aportan en su mayoría por estudios de grupos internacionales de investigación; Asimismo en México, se realizan esfuerzos que se enfocan a tener un análisis epidemiológico actualizado y se inicia la evaluación de regímenes terapéuticos con eficacia y seguridad reconocida internacionalmente, que son aplicados en México y de los que se requiere reconocer su impacto. =

Al lograr una importante mejoría en la calidad de vida y probablemente en la supervivencia, mediante el tratamiento con antivirales como la azidotimidina (AZT) ^{3,4,5,6} se informan mas frecuentemente padecimientos de tipo: hematológico (anemia megaloblástica, linfoma), neoplásico (kaposi, linfoma del sistema nervioso etc) y entidades nosológicas en el área

neuroológica a nivel central y periférico, que influyen negativamente en el pronóstico.

Las manifestaciones del sistema nervioso periférico (SNP) se presentan en el 15-50% de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) dependiendo de la serie: 1.7.8.9 Con descripción de entidades clínico-neurológicas específicas para el SIDA, además de otras manifestaciones subclínicas reconocidas por estudios electrofisiológicos o morfológicos en estadios pre-SIDA o en SIDA, cuya frecuencia epidemiológica se desconoce. 10.11.12

Informes recientes documentan la presencia de neuropatía periférica en estadios tempranos de la infección por HIV, la cual puede encontrarse: a. coincidiendo con la seroconversión b. siendo el único indicador de infección por HIV silente, c. presentandose en el estadio de SIDA o en el complejo relacionado-SIDA; 13.14 En casos específicos es potencialmente tratable o correlacionada con el pronóstico de la enfermedad. 15.16.17.18 Estos estudios se encuentran en el horizonte de la investigación clínica, sin embargo fundamentan la necesidad de generar conocimientos para reconocer en forma temprana las manifestaciones neurológicas, su repercusión en la evolución de la enfermedad, los factores coadyuvantes y el posible tratamiento.

El propósito del presente estudio, fué conocer la prevalencia de manifestaciones neurológicas y establecer un instrumento que detecte en forma temprana la afección al Sistema Nervioso Periférico, para fundamentar los programas de seguimiento y manejo así como considerar las posibles implicaciones pronósticas.

Con fines de situar al lector en el punto de estudio es preciso realizar algunas consideraciones sobre características generales de la infección por HIV, datos epidemiológicos útiles a nuestra población y presentar una amplia revisión sobre la patología del Sistema Nervioso que fundamenten y auxilien al análisis de los resultados obtenidos, tópico de la presente introducción.

ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS.1.2

El virus aislado en la población latino-americana es el HIV-1; En Estados Unidos se informaron 1 000 000 de casos seropositivos al HIV para 1990, estimandose 390 000 a 480 000 casos de SIDA, que generarán 285 000 a 340 000 muertes para fines de 1993.

El número de casos de SIDA en México, se reconocen con incremento importante desde 1985 a la actualidad, por las características epidemiológicas y el mejor reconocimiento de la enfermedad.

En 1985 se informaron 341 casos, reuniendo una frecuencia acumulada de 8,889 para 1991. La tasa de casos nuevos para 1991 es dos veces mayor que la de 1989 y tres veces mayor que la de 1987, siendo el crecimiento exponencial amortiguado. (según el último censo a diciembre 1991). ver gráfica 1. La relación Hombre:Mujer es ahora 3 veces menor (6:1) que la de 1987 (14:1), debido al rápido crecimiento de la epidemia en mujeres.

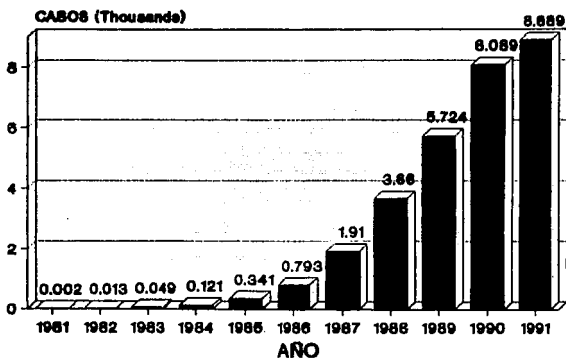
Se reconoce que las entidades con mayor riesgo de infección son: el Distrito Federal con una tasa de 306.9 por cada millón de habitantes. Jalisco con 223.8, Morelos con 199.9 y Yucatán con 153.7, sin embargo el 59% de la epidemia (5,245) se concentró solo en el D.F., México y Jalisco.

La frecuencia acumulada en mujeres para 1991 es de 1,196 de las cuales 62.5% se presentaron por transfusión, 33.9% con transmisión heterosexual, 2.8% ex-donadoras remuneradas y 0.6% en usuarias de drogas i.v..

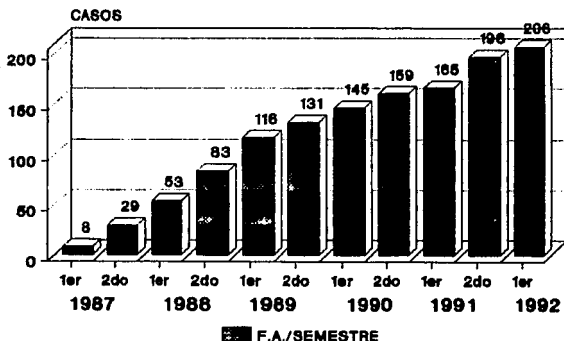
En el Hospital Central de Alta Especialidad de PEMEX, con población de pacientes que acuden de centros laborales en diversos estados de la República o en forma local (DF), con patología de 3er nivel, se reconocieron a partir de 1987 en que se contó a nivel nacional con los reactivos de detección por ELISA de anticuerpos contra el HIV un total de 296 pacientes seropositivos de los cuales, 160 fueron hombres y 46 mujeres.

Es importante considerar que los pacientes que son trasfundidos con sangre infectada tienen el 90% de desarrollar la infección.

INCIDENCIA ACUMULADA DE CASOS DE SIDA POR FECHA DE INICIO



INCIDENCIA ACUMULADA DE CASOS SEROPOSITIVOS AL HIV EN EL H.C.S.C.N.



CARACTERISTICAS DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El HIV es un Retrovirus RNA, de la familia Lentivirus, distinguiendos dos tipos de virus (HIV-1 y HIV-2) que tienen similitudes y diferencias en reactividad serológica y secuencia polinucleótida, además de características epidemiológicas, informandose la presencia de HIV-2 con predominio en Africa, y distribución endémica. 19

Contiene una DNA polimerasa esencial para su conversión a DNA e integración al genoma de la célula infectada y de este modo poder replicarse; Este es un virus no oncógeno, con tropismo selectivo a células que tienen el receptor CD4 fundamentalmente linfocitos T4, sin embargo puede involucrar células que expresen este antígeno, como se encontró en astrocitos y oligodendrocitos. 20, 21

El virus recibió múltiples denominaciones como: "virus asociado a linfadenopatía", "virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-III)", o "virus asociado al SIDA", finalmente se determinó por el comité internacional de nomenclatura denominarlo "virus de la inmunodeficiencia humana" con su abreviatura HIV, como debe reconocerse e informarse universalmente en la actualidad. 22

Sus características genéticas y estructurales han sido ampliamente descritas (ver cita 19,23). Se considera con mayor importancia los genes:

gag - que codifica para la cápsula cilíndrica, proteínas de superficie.

pol - codifican para la transcriptasa reversa.

env - para glucoproteínas internas y externas gp 120 y gp 41
tat y **rev** - amplifican la replicación viral.

trs/art - por un mecanismo de antirepresión aumenta la síntesis viral.

3'orf - regula en forma negativa la expresión viral.

vif - es importante en la maduración de proteínas virales.

vpu - este gene es propio del HIV-1 y los diferencia del HIV-2

vpx - Gen específico del HIV-2, se desconoce su función.

Otra característica importante del HIV es que no se elimina del cuerpo, causando persistencia, con replicación restringida y cambios antigénicos lo que ha impedido el desarrollo adecuado de anticuerpos neutralizantes. ➤

MECANISMO DE INGRESO Y EFECTO DEL VIRUS AL SISTEMA NERVIOSO

El HIV tiene propiedades neurotrópicas identificadas, y la invasión al sistema Nervioso puede presentarse aún en estadios tempranos.

Actualmente se informan características que diferencian al HIV aislado del sistema nervioso en relación al aislado en sangre. Reconociéndose que el HIV aislado en cerebro, tiene mayor replicación por macrófagos, menor replicación en células T, citopatología disminuida para el receptor CD4 del linfocito T y menor modulación en la expresión antigénica de CD4.²³

El ingreso del virus al Sistema Nervioso se debe muy probablemente a monocitos y linfocitos que al estar infectados ingresan al líquido cefalorraquídeo a través de los plexos coroideos, ^{19.24.25.26.27.28} lo cual establece lo que se denomina "santuario del virus" ya que los antivirales conocidos tienen baja penetración de la barrera hematoencefálica.^{19.27.30}

La protección del cerebro a la infección viral, está determinanda por barreras especializadas físicas y fisiológicas, con participación fundamental del sistema inmune periférico, que controla la infección sistémica viral; finalmente cuando esta última se altera existe un alto riesgo de infección al sistema nervioso.²⁹

El virus aislado en líquido cefalo-raquídeo, demuestra la infección meníngea crónica, sin embargo puede quedar restringido a este nivel y aparentemente no involucrar al parénquima del encéfalo; el mecanismo de su progresión es poco claro. 20

Anteriormente se pensó que las manifestaciones neurológicas a nivel de Sistema Nervioso Central estaban condicionadas por lesiones en la sustancia blanca, sin embargo evidencia actual, apoya la pérdida de neuronas, como lo demostró Ketzler en cerebros de autopsia de pacientes con SIDA mediante técnicas morfométricas observando la pérdida de neuronas en 18% y disminución en el volumen de los cuerpos celulares nerviosos en 30% en lóbulos frontales, con relación al grupo control. 21

En las neuronas no se ha identificado la presencia del virus, por lo que se invocan factores neurotóxicos producidos por el HIV. Al respecto se demostró que la glucoproteína GP-120 produce incremento en la concentración intracelular de calcio y la consecutiva destrucción neuronal (in vitro). Asimismo se postula que los macrófagos y la microglía infectada por HIV libera sustancias neurotóxicas que dañan neuronas humanas (in vitro). En base a estos estudios se fundamenta que los antagonistas de calcio y del N-metil-D-aspartato) pueden ejercer un papel protector de neuronas. 21

La fisiopatogenia del daño anatómico-funcional en el sistema nervioso Periférico se desconoce con precisión, por lo que se postulan 4 hipótesis:

1. Daño directo por el HIV: para lo cual existen informes que apoyan su presencia y cultivo en estructuras gliales o células de Shwan reconociéndose sitios receptores tipo CD-4 en estas estructuras nerviosas. 10, 26, 27, 30, 33

2. Daño por coinfección viral: principalmente con citomegalovirus, herpes Zoster y hepatitis B. 32, 33, 34

3. Daño por auto-anticuerpos: A la actualidad se identifican diversos auto-anticuerpos relacionados a la infección por HIV (como anti-nucleares, anti-linfocito, etc), y en relación a la neuropatía desmielinizante sería posible encontrar anticuerpos anti-mielina. 28, 35, 36 o activación del complemento. 37

4. En cierto grado participan en el daño al SNP, los fármacos utilizados como AZT, y medicamentos utilizados en las infecciones oportunistas agregadas. 38

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA ENFERMEDAD.

En un periodo de 7 años, cerca del 50% de los pacientes infectados por el HIV-1 progresan al SIDA; De acuerdo con la edad, la progresión de la enfermedad es más rápida en pacientes pediátricos y ancianos, a diferencia de los adultos jóvenes.

El cuadro neurológico puede iniciar en estadios tempranos, en forma florida como meningitis aguda al tiempo de seroconversión.

El reconocimiento de la infección por el HIV se realiza mediante el cuadro clínico, el estudio de ELISA y Western Blot; sin embargo existen tres grupos en que la reacción de ELISA o Western Bott pueden ser indeterminados (lo cual ocurre en el 4% de las muestras analizadas):

1. en pacientes recientemente infectados en los que aún no se desarrollan anticuerpos a todas las proteínas virales; para los que se recomienda repetir la prueba serológica 1-3 meses después.

2. en pacientes con estado terminal del SIDA en la que su respuesta de anticuerpos esta disminuida o en los que hay mayor combinación con antígenos virales en la circulación siendo difícil su detección.

3. en aquellos en que hay reacción indeterminada en pacientes sin evidencia de infección por HIV. Siendo posible que ocurra la infección con otro retrovirus que da respuesta cruzada.

BREVE SEMBLANZA DE LA PATOLOGIA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Las manifestaciones clínicas del Sistema Nervioso Central se han descrito ampliamente y ocupan un lugar dentro de la clasificación internacional de la infección por el HIV ubicando la neuroinfección en un estadio IV B.³⁹ En un estudio post-mortem se encontraron alteraciones en el sistema nervioso central en 70-80% de los pacientes.¹⁰

La demencia progresiva, probablemente causada directamente por el HIV, es la alteración neurológica más frecuente, afectando el 50-70% de los pacientes con SIDA. La sintomatología inicial es con dificultad en la concentración y memoria, seguida por apatía, rechazo social, abulia y psicosis orgánica. A la exploración se encuentra signos piramidales, apraxia, mioclonías y disfunción de esfínteres.¹⁰

La meningitis aséptica se puede presentar al momento de seroconversión, cursando con meningismo, cefalea y neuropatía craneal. sin embargo puede ser silente como se demostró en la Serie del hospital John Hopkins donde 11 homosexuales asintomáticos seropositivos, cursaron con pleocitosis en 18%. Se atribuye directamente al HIV.

La encefalitis por HIV, es asociada con pérdida de mielina, gliosis del centro semioval y su lesión característica es la presencia de múltiples focos

microgranulomatosos, en sustancia blanca, ganglios basales, y áreas cerebrales corticales.³⁶ Su frecuencia es del 90% en los pacientes que fallecen por SIDA.³⁹ y del 28% por detección clínica.

La neuroinfección oportunista que se encuentra con mayor frecuencia es por:

(se describe la toxoplasmosis y criptococosis por su alta frecuencia).

A. Hongos:

toxoplasma 10%, se presenta en forma subaguda, con alteración de la conciencia, cefalea, hemiparesia y ocasionalmente convulsiones. la TC es anormal en el 90% de los casos, con lesiones múltiples bilaterales, con reforzamiento anular, involucrando los ganglios basales o la unión entre la sustancia gris y la blanca. En pacientes neurologicamente estables se debe intentar el tratamiento de prueba ante la sospecha, con seguimiento tomográfico a las 3 semanas. si no existe mejoría se deberá practicar biopsia cerebral.¹⁰

otros hongos: candida, mucormicosis, coccidioides immitis.

B. Virus:

Herpes, Citomegalovirus 28%, Papovavirus, Adenovirus tipo 2.

C. Bacterias:

Treponema pallidum (Neurosifilis)

criptococo 57%. El cuadro clínico incluye cefalea, dolor de cuello, alteración de conciencia, fiebre, náusea y vómito. La TC frecuentemente es normal, solo en 10% se presentan Criptococomas. La tinción con tinta India es positiva en 70-80% y la prueba de antígenos a criptococo en 95% de los casos.

D. Micobacterias:

M. hominis, M. avium-intracelular.

El desarrollo de neoplasias como: linfoma primario 6% o secundario y Kaposi son frecuentes. El Linfoma se presenta con alteración de la conciencia, hemiparesia o afasia (40%), convulsiones (10-15%) o neuropatías craneales (5-19%); es muy difícil distinguirlo de la Toxoplasmosis por Tomografía o Resonancia Magnética.

La leucoencefalopatía multifocal, se presenta con una frecuencia del 11%, definida como un daño difuso de la sustancia blanca, con pérdida de mielina, astrogliosis reactiva y macrófagos. Narayan informó asociación al virus JC por serología en 70% de los pacientes, que inicialmente puede ser asintomática, evoluciona con alteración mental, signos focales, afasia, hemiparesia, ataxia. Su pronóstico es malo falleciendo en meses de iniciada la sintomatología. Por TC se demuestra hipodensidades en la sustancia blanca que no refuerzan con medio de contraste.

La **Mielopatía vacuolar**, es una entidad frecuente, con presencia en 20-30% de los pacientes con SIDA. Como se observó en el 22% de una serie de 89 pacientes con SIDA a los cuales se les practicó autopsia. Asimismo se considera que el 50% de los pacientes con demencia se asocia a mielopatía vacuolar. Esta es más importante a nivel de los fascículos posteriores y laterales a nivel torácico. Se caracteriza por vacuolización de la sustancia blanca en la medula espinal. Clínicamente con Ataxia y paraparesia espástica de progresión gradual.

Las alteraciones psiquiátricas son un campo difícil de abordar en el paciente con infección por HIV, mientras un estudio demostró alteraciones neuropsicológicas en 44% de los pacientes, otro estudio controlado, demostró que no hubo diferencias significativas en relación al grupo control (constituido por pacientes de alto riesgo, homosexuales, seronegativo); siendo por tanto controversial los resultados obtenidos.

(* Frecuencia de la neuropatía citada en relación a una serie de 158 pacientes con SIDA. referida por C. Petito)

NEUROPATIA PERIFERICA EN EL PACIENTE CON INFECCION POR HIV.

Recientemente se reconoce que el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) no solo es linfotrópico sino que al involucrar el sistema nervioso se han descrito propiedades neurotrópicas: 21. 24. 31. 41. 42 La frecuencia de invasión al SN, es de gran importancia para el uso actual y futuro de fármacos antivirales e inmunomoduladores; considerando que el fármaco a emplear deberá adquirir niveles farmacológicos en líquido cefalorraquídeo y parénquima cerebral. 9

Horowitz (1982) informó por primera vez complicaciones neurológicas en un paciente homosexual con HIV; 42 En 1983 al describir las alteraciones neurológicas en 50 pacientes Snider, informa además de las entidades nosológicas ampliamente descritas del SNC, patología que involucra directamente al Sistema Nervioso Periférico. 43

Posteriormente los estudios de McArthur y Cornblath (1985) 44. 45. 46. 47 en pacientes con manifestaciones neurológicas del SNP fundamentan un grupo de síndromes como:

- polineuropatía sensitiva-motora, inflamatoria desmielinizante aguda,
- polineuropatía desmielinizante crónica,
- mononeuritis múltiple,
- polineuropatía dolorosa predominantemente sensorial, distal, simétrica, axonal ó axonopatía distal
- neuropatía sensorial atáxica por

ganglioneuritis f. polirradiculo neuropatía inflamatoria progresiva; entidades que se asocian principalmente al estadio de SIDA y complejo relacionado-SIDA por lo que se encausan los estudios de investigación a tratar de reconocer que síndrome neurológico predomina en el SIDA vs Complejo relacionado-SIDA, informándose que en la etapa de SIDA la neuropatía es predominantemente de tipo sensitivo-motor y su curso es progresivo, esto último es los que reportó mayor significancia para su diferenciación.

Sin embargo quedó un tercer grupo en estudio que considera a los pacientes seropositivos previos al estadio de SIDA 7 los cuales también pueden presentar algunas características de los síndromes previamente descritos o tener otras manifestaciones neurológicas como alteración en la olfacción, sensibilidad, electro-conducción nerviosa etc. que actualmente se encuentran en el horizonte de la investigación y que en el futuro muy probablemente orienten a reconocer el curso de la enfermedad y su pronóstico. Asimismo hay intento de establecer manejos terapéuticos específicos dependiendo de la patología y su asociación etiológica.

Al respecto un estudio controlado en relación a alteraciones neurológicas en pacientes asintomáticos con infección por HIV, demostró que las latencias de los

potenciales evocados somato-sensoriales en el nervio mediano estan prolongadas, los potenciales evocados visuales no tuvieron diferencias significativas, se observó alteraciones electroencefalograficas en 30-40% de los pacientes y la evaluación otoneurológica demostró anomalías en las vías vestibulo-oculares o del centro de la audición en 34% de los pacientes seropositivos. Los estudios electrofisiológicos parecen ser el indicador más sensible de alteración neurológica subclínica. **■**

Recientemente Brew informó la correlación que encontró entre las complicaciones neurológicas periféricas y el avance de la infección por el HIV, considerando las fases en relación con la cuenta celular de CD4. La fase temprana y Clínica latente tienen cuenta celular normal $> 500/mm^3$; La fase tardía inicial es con cuenta celular $250-500/mm^3$ y la Fase final con células CD4 menor a 250. La descripción de cada entidad neuropatológica se describe en la tabla 1. **■**

NEUROPATIA PERIFERICA ASOCIADA AL HIV				
FASE DE LA ENFERMEDAD SISTEMICA				
ENTIDAD CLINICA	TEMPRANA	CLINICA LATENTE	TARDIA INICIAL	TARDIA
N. DESMIELINIZANTE AGUDA	↔			
N. DESMIELINIZANTE CRONICA		↔		
MONONEUROPATIAS	↔		↔	
MONONEURITIS MULTIPLE				↔
NEUROPATIA AUTONOMICA				↔
N. SENSORIO-MOTORA		↔		
N. SENSORIAL DISTAL DOLOROSA				↔
NEUROPATIAS NO INFLAMATORIAS	↔			
POLIMIOSITIS.	↔			

EN CUANTO AL DEFICIT OLFATORIO.

La olfacción se integra a diferentes niveles, inicia en neuronas bipolares especializadas cuyos cilios protruyen hacia el moco que cubre el epitelio localizados en la parte pigmentada superior de la cúpula nasal, adyacente al septum nasal; y en donde los receptores perciben el estímulo. Los axones de estas neuronas bipolares cruzan la lamina cribiforme del etmoides donde realiza sinapsis en el bulbo olfatorio cuyas proyecciones finalmente llegan a la corteza primitiva (arquipalio y Paleopalio) formación del hipocampo y el lóbulo piriforme; Se reconocen también proyecciones al hipotálamo. La alteración a cualquier nivel de los anteriormente mencionados repercutirá en la integración de la olfacción. Por lo que la exploración de tal vía involucra SNP y SNC. David Broody (1991) realizó un estudio de olfacción en 48 pacientes seropositivos en los que identifica alteración significativa en la discriminación de olores en todos los pacientes, siendo significativamente mayor en pacientes con demencia-SIDA, esto último probablemente tiene sesgo, por el deterioro en funciones mentales superiores.

La alteración en la olfacción, puede servir por tanto para señalar compromiso del sistema nervioso.

IMPORTANCIA DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO.

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), se ha constituido como una herramienta de apoyo para identificar la presencia de neuropatía en el paciente con HIV. 88.84.87

Inicialmente Shaw (1983) describió secuencias del virus HIV en el cerebro de 5 pacientes con encefalopatía y SIDA, lo que da pauta a estudios de inoculación cerebral del virus en chimpances para comprender mejor su fisiopatología; Es así como David Ho 1985 se decide correlacionar el cuadro neurológico con la presencia del virus en líquido cefalorraquídeo, médula espinal, cerebro y nervios periféricos en pacientes con SIDA y Complejo relacionado-SIDA; e informa que en la totalidad de los pacientes con afección neurológica se encuentra presente el virus, asimismo los pacientes con neuropatía periférica o mielopatía presentaron cultivos positivos en LCR al virus.

Después de un amplio estudio de muestreo para demostrar la presencia del virus en líquidos corporales, se observó que éste, raramente se encuentra en títulos altos fuera de células, con excepción importante del líquido cerebro-espinal. 88

Alteración en los parámetros cuantificados en el LCR se refieren en pacientes asintomáticos con HIV. Como en el estudio de la Fuerza Aérea de E.U., en donde 438 pacientes asintomáticos presentaron alteración en el 57.5% de ellos, consistente en células/mm³, proteínas > 45mg/dl, IgG > 6 mg/dl.

IgG-I > 0.66 o bandas oligoclonales presentes. 27.5% de ellos tuvieron 3 o mas alteraciones y 8.2% alcanzaron 5-6 alteraciones en los parámetros citados. Las bandas oligoclonales se informaron en el 10.6%, la elevación de proteínas en el 10% y pleocitosis en 10.7%, Los autores descartan patología a nivel de Sistema nervioso central, sin embargo no se refiere evaluación de Neuropatía Periférica o subclínica con otros estudios paraclínicos. 22

Asimismo además de informarse una adecuada correlación entre la seropositividad del HIV titulada en líquido cefalorraquídeo y las manifestaciones neurológicas, 24, 25, 27, 28, 21 se detecta la producción de IgG para HIV 22 y otros reactantes de fase aguda que significativamente se elevan en infección aguda del Sistema Nervioso como la Neopterinina e interferon gama. 22, 23

Otros reactantes de fase aguda como la Interleucina-6 se encuentran elevados (hasta en el 40%) en los pacientes con infección por HIV, sin embargo no tienen una correlación adecuada con los hallazgos neuropatológicos, en ocasiones representando únicamente epifenómenos. 25, 24

Finalmente, el bajo nivel de complicaciones presentes por el procedimiento de obtención y su fácil realización lo constituye en un arma importante de escrutinio para investigar neuropatía en pacientes con infección por HIV. 22, 23

IMPORTANCIA DE ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS.

Recientemente Jackobsen (1989) en estudios electrofisiológicos que realizó en pacientes con HIV logra identificar alteraciones de neuro-conducción en estadios pre-SIDA aun cuando los pacientes no tuviesen manifestaciones clinicamente detectables.oo

Constituyendose actualmente en una herramienta indispensable para el estudio de la neuropatía periférica con el fin de establecer objetivamente cambios iniciales en neuropatía silente S6 o perteneciente a algún síndrome característico. 67.69.67.70

Dos son los grupos de interés a estudiar, primero los pacientes en estadios tempranos de la infección por HIV que no han desarrollado SIDA, en los cuales la neuropatía puede ser subclínica o con manifestaciones clínicas diversas. Y segundo el grupo de pacientes con SIDA considerando los pacientes asintomáticos y sintomáticos.

Un estudio del Hospital de Copenhage en 12 pacientes homosexuales seropositivos al HIV, sin evidencia de Enfermedad del SIDA, con seguimiento a dos años, demostró alteraciones subclínicas de neuropatía por estudios electrofisiológicos. Las latencias espinales se incrementaron en todos con una media de 4.2% a nivel de C7 y en 5.5% a nivel de T12, la

velocidad de conducción de las fibras largas mielínicas del nervio mediano, se encontró reducida en 5-6% en todos los pacientes. Reconociéndose por tanto que existe una neuropatía progresiva de desarrollo lento concomitantemente con la infección por el HIV. Clínicamente dos pacientes se presentaron con disestesias dolorosas y dos más desarrollaron acroparestesias; La percepción del umbral vibratorio se mantuvo sin cambios en dos años de seguimiento.

Fuller (1991) informa una serie de 30 pacientes con SIDA, asintomáticos en relación a estudios electrofisiológicos en los que observa: 71

Reducción en la amplitud de los potenciales de acción en el complejo muscular peroneal en 37% y disminución en los ptenciales de acción sensitivos a nivel sural del 34%. La velocidad de conducción tanto sensitiva como motora estuvo disminuída entre 1-7 m/s, con prolongación de las ondas F de 5% en brazos y 13% en piernas.

La latencia motora distal se mantuvo sin cambio; las alteraciones neurológicas no se correlacionan con la duración del SIDA, el grado de inmunodeficiencia por cuenta de CD4, el índice de masa corporal o niveles de vitamina B12.

Las alteraciones electrofisiológicas en cada uno de los cuadros clínicos específicos de neuropatía periférica en SIDA se refieren integrados a sus características clínicas posteriormente en el texto.

IMPORTANCIA DE ESTUDIOS HISTOPATOLOGICOS.

El avance científico en gran medida es favorecido por estudios histopatológicos post-mortem en los pacientes con SIDA; 49.71.72 lo cual sustenta alteraciones anatómicas que explican las manifestaciones clínicas del paciente en vida; asimismo genera fundamento a bases terapéuticas como en el caso de linfoma en SN o procesos infecciosos (bacterianos o micóticos) susceptibles de tratamiento. 73.74.75.76

Actualmente se reconoce que la biopsia de nervio sural esta indicada en pacientes que cursen con neuropatía periférica ya que determina la entidad específica de los síndromes clínicos establecidos (vida supra) en cuanto a sus características de afección a fibras largas o cortas, ó desmilitinización y mas aún puede demostrar la presencia de virus CMV en células de Schwann. 77.78.79.80.81.82

La necropsia de nervio sural en 8 pacientes con SIDA asintomáticos, demostró degeneración de fibras y menor densidad de fibras mielínicas en relación al control. Observandose mas frecuentemente las bandas de Büngner. No se demostraron cambios inflamatorios en estos pacientes. 71

NEUROPATIA PERIFERICA EN SIDA.

A continuación se exponen las manifestaciones clínicas y paraclínicas que integran los síndromes neurológicos de neuropatía periférica relacionada con el SIDA.

Recientemente el grupo de Trabajo de la Academia Americana de Neurología propuso una nueva nomenclatura para definir las manifestaciones neurológicas relacionadas con la infección por HIV. ^{es}

La afección de neuropatía periférica se clasificó como sigue:

2.1 (poli)(radiculo)Neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda. (inciso A)

2.2 (poli)(radiculo)Neuropatía inflamatoria crónica.(inciso B)

2.3 Neuropatía axonal o neuropatía sensorial asociada al HIV (inciso D)

2.4 Ganglionitis, ganglioradiculitis o (poli) (radiculo) Neuritis (E)

2.5 Vasculitis Necrotizante o neuropatía vasculítica.

La poliradiculopatía inflamatoria progresiva y la mononeuropatía múltiple (F y C) no han sido definidas por la asociación americana de neurología.

Ciertamente estas neuropatías han tenido múltiples asepsiones lo cual ha generado confusión en la literatura internacional, sin embargo los síndromes que a continuación se exponen, se refieren en la forma original en que se reconocen con validez actual por escuelas como la Americana y Europea.

**A. POLIRADICULONEUROPATIA SENSORI-MOTORA INFLAMATORIA
DESMIELINIZANTE AGUDA. (SxGUILLAIN -BARRE). 11. 12. 14. 18. 30. 40.
01. 03. 04**

Esta polineuropatía es clínica, electrofisiológica es histologicamente indistinguible del Sx. de Guillain-Barré. presenta:

. líquido cefalorraquídeo....proteíorraquia aumentada con
25-288 y media de 174
pleocitosis (*) 24-40 cel y
media de 29.66

. bx de nervios y en raíces nerviosas.... desmielinización.

. El mecanismo patogénico se desconoce. postulandose las siguientes hipótesis.

. Efecto directo del HIV

. Coinfección con otros virus como Citomegalovirus

. formación de auto-anticuerpos contra estructuras neuronales como Ab Antimielina.

* La pleocitosis distingue esta forma aguda de la polineuropatía inflamatoria crónica informandose en una serie un promedio celular de 23 leucocitos/mm³ a diferencia de la forma crónica con 1.8 leucocitos/mm³.

. El curso es progresivo y dependiendo de su involucración requerirá manejo de sosten; eventualmente necesitan traqueostomía.

B. POLINEUROPATIA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRONICA. e.11.

17. 18. 35. 46. 57. 68. 81. 92. 94. 97. 98

Esta entidad se ha detectado en pacientes homosexuales o sin factores de riesgo, con enfermedad silente, o que inician con debilidad progresiva, pérdida de peso y arreflexia. Encontrándose inversión en la relación de linfocitos T4:T8, invocándose mecanismos inmunopatogénicos. en 88% se encontró hiperglobulinemia policlonal.

Se caracteriza por alteración sensori-motora progresiva.

. Inicio subagudo con deficit sensorimotor por periodo 1-2 meses

. en líquido cefalorraquídeo...proteíorraquia aumentada de

24-516, media 198.3

pleocitosis moderada. 1-43 cel

promedio 19.83 cel

antígenos virales del HIV

la proteína básica de mielina y

bandas oligoclonales tienen

baja proporción (16.6%)

. Bx de nervio sural.....Desmielinización segmental

(en mas del 50% de pacientes)40

infiltrado inflamatorio

antígenos virales del HIV

. En electroconducción.....Datos de desmielinización primaria

fibrilación y ondas positivas que

predominan en piernas

Evolución: tiene un curso estable con recaídas aunque ocasionalmente puede mejorar espontáneamente. Es más frecuente

encontrar esta entidad en HIV de evolución crónica asintomática o silente.

. La frecuencia observada en el H. de Johns Hopkins es del 6%.

. El tratamiento propuesto se ha realizado con esteroide (prednisona) o plasmaferesis, sin embargo son pocos pacientes en los que se ha utilizado, con buen resultado aun cuando no es suficiente para evaluar su eficacia.

C. MONONEURITIS MULTIPLE. 8. 11. 14. 18. 35. 60. 67. 75. 86. 87. 89. 90

Esta entidad se presenta con deficit sensorial y motor con distribución múltiple: espinal, nervios periféricos o craneal.

Electrofisiología: Proceso multifocal con degeneración axonal o denervación difusa.

Biopsia de nervio sural: lesiones multifocal con degeneración axonal, infiltrados endoneurales y vasculitis necrotizante característica.

Líquido cefalo-raquídeo: pleocitosis, proteino-raquia
posible mecanismo patogénico: Anticuerpos o complejos inmunes que condicionan la vasculitis necrozante.

Evolución. puede resolverse espontáneamente o progresar a polineuropatía sensori-motora.

Dx. diferencial con: involucración por Herpes Zoster (que se encuentra en el 10% de pacientes HIV), compromiso de pares craneales por meningitis o tumores meníngeos y plexopatías (braquial o lumbar) condicionado por infiltrado linfomatoso o por mecanismos inmunes.

Frecuencia observada para la neuropatía craneal del 2% en el Johns Hopkins, y mononeuropatía múltiple del 1% en una serie de 186 casos, con mayor frecuencia en pacientes con Complejo Relacionado al SIDA.→

D. POLINEUROPATIA DOLOROSA, PREDOMINANTEMENTE SENSORIAL, DISTAL, SIMETRICA, AXONAL. (AXONOPATIA DISTAL) 9.7.11.

14.16.32.36.44.70.72.80.86.87.90.91.92.93.94

Esta patología es muy común, presentándose en el 30% de los pacientes con SIDA; típicamente se asocia a los estadios últimos de la infección por HIV.

La mayoría de los pacientes pueden cursar con síntomas constitucionales; Clínicamente se caracteriza por disestesias dolorosas, con dolor en soleos en 62%, parestesias en 38% y arreflexia en 46% de los pacientes a nivel del reflejo patelar, con o sin debilidad muscular leve, el umbral a la percepción de vibración se encuentra aumentado en el 85% de los pacientes.

. Por electrofisiología... La velocidad de conducción nerviosa puede estar ligeramente disminuida, los potenciales sensoriales tienen baja amplitud o están ausentes, con umbral de estimulación sensitiva aumentado en 85%, ocasionalmente se aprecia denervación (principalmente por electromiografía).

. En Líquido cefalorraquídeo... Se encuentra proteinorraquia inespecífica.

. En Bx Nervio Sural:

Pérdida axonal de fiebras no mielínicas.

La inflamación es rara

Ocasionalmente se encuentran virus de CMV en células de Schwann. con ME degeneración importante de células de Schwann, atrofia axonal con membrana basal redundante.

. Mecanismo patogénico.... Probables factores neurotóxicos por presencia de células endoteliales con producción de interferon, que condicionen degeneración axonal distal o infección de las neuronas ganglionares de raíces dorsales por el mismo virus HIV.

. Evolución. La neuropatía es frecuentemente persistente sin remisión espontánea. Se observa principalmente en pacientes con SIDA florido y puede co-existir con Sx demencia-SIDA. ocasionalmente puede ser muy dolorosa e incapacitante.

. Tratamiento sugerido: se utilizan farmacos para el alivio del dolor como amitriptilina o carbamazepina. El uso de AZT no ha probado su eficacia en el manejo sin embargo algunos pacientes mejoran (aunque se considera anecdótico).

. El diagnóstico diferencial debe realizarse con neuropatía diabética, amiloidosis y por deficiencias nutricionales.

E. NEUROPATIA SENSORIAL ATAXICA DEBIDA A GANGLIONEURITIS.7.11.

14.07.07

Patología con neuropatía sensorial atáxica de inicio subagudo; similar a la neuropatía atáxica tropical reportada con HTLV-1.

- . Bx nervio sural..... pérdida de fibras mielínicas largas
sin inflamación.
- . Histograma..... pérdida selectiva de fibras largas
- . Líquido cefalorraquídeo... proteínas normales
sin anticuerpos contra HIV

F. POLIRADICULONEUROPATIA INFLAMATORIA PROGRESIVA.8.11.14.17.

10.02.06.70.72.78.79.84.87.87.78

El cual se presenta como Síndrome de la cauda equina, afectando predominantemente las extremidades inferiores en forma asimétrica, con paraparesis flácida acompañada de disfunción de esfínteres, arreflexia, respuesta plantar flexora, hipoestesia difusa en piernas con predominio en región sacro-genital.

mielografía.....normal

Líquido Cefalo-raquídeo.....pleocitosis y proteinorraquia

Electrofisiología.....conducción nerviosa puede estar ligeramente disminuida, las latencias de ondas F prolongadas.

Electromiografía.....denervación.

Bx nervio sural.....pérdida de mielina e inflamación perivascular (1 paciente).

G. RADICULITIS POR HERPES.

Esta entidad se informa en el 5-10% de los pacientes con infección por HIV, por el desarrollo del Herpes Zoster en una raíz nerviosa condicionando radiculitis. Típicamente el dolor o parestesias preceden al desarrollo de rash. La erupción se presenta en el área del dermatoma afectado, diseminándose en ocasiones a todo el cuerpo (2 pacientes de una serie).

Existe la posibilidad de que se desarrolle mieloradiculitis con déficit motor.

El tratamiento es con aciclovir 30mg/Kg/día. La neuralgia post-herpética puede mejorar con amitriptilina o carbamazepina.

H. RADICULITIS POR CMV.

Se identifica con daño espinal y de raíces nerviosas en pacientes con SIDA, con radiculopatía progresiva que involucra raíces lumbares y sacras donde se indentifican las inclusiones de Citomegalovirus con importante infiltrado inflamatorio y necrosis de mielina. 32

I. OTRAS ENTIDADES CON INVOLUCRACION MUSCULAR O NEUROMUSCULARES

Como la Polimiositis, Debilidad muscular proximal debida a atrofia muscular tipo II, Esclerosis lateral amiotrófica etc.

Estas patologías se reconocen predominantemente en la fase de SIDA, sin embargo debe de investigarse su presencia en estadios previos, así como determinar sintomatología neurológica que nos señale la involucración del sistema nervioso. 80. 81. 87. 89. 78. 86. 87. 89. 90. 76. 97. 98

El presente estudio tiene el propósito de identificar el cuadro de presentación y prevalencia de la Neuropatía periférica en el paciente con HIV, establecer sus implicaciones clínicas en la evolución de la enfermedad y establecer oportunamente el tratamiento óptimo; Tomando en cuenta los lineamientos éticos de investigación clínica, calificándose al estudio del orden clinico-terapeutico en beneficio del paciente; sustentando los pasos del estudio en Protocolos pre-clínicos y clínicos existentes en la literatura internacional en relación a Neuropatía Periférica y SIDA. Como es requerido por el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud (Secretaría de salud) 1987; y el comité de ética del Hospital Central de Alta Especialidad de PEMEX.

OBJETIVOS.

OBJETIVO PRINCIPAL

1. Determinar las manifestaciones clínicas y paraclínicas de neuropatía periférica en pacientes con infección por HIV, su prevalencia, relación con el estadio de la enfermedad e inferir posibles implicaciones pronósticas.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

1. Identificar los síntomas y signos de neuropatía periférica en los pacientes con seropositividad para HIV, a nivel sensitivo, motor, auditivo y olfacción.

2. Identificar el posible déficit en la olfacción de los pacientes con HIV en cualquier estadio, en cuanto al umbral de olfacción y la discriminación de olores.

3. Determinar las manifestaciones neurológicas que demuestren patología de SNP en pacientes seropositivos mediante estudios electrofisiológicos, potenciales evocados auditivos y alteración en líquido cefalorraquídeo.

4. Fundamentar la correlación de los cambios bioquímicos y el aislamiento de productos virales en líquido cefalorraquídeo, con las manifestaciones neurológicas del paciente, infiriendo su posible correlación pronóstica.

5. Reconocer si las entidades clínicas establecidas de neuropatía periférica son exclusivas del estadio correspondiente al SIDA o es parte de la evolución presentandose manifestaciones en estadios mas tempranos.

6. Identificar factores que influyen en la presencia de neuropatía periférica como la disminución de subpoblación de linfocitos CD4, la inversión en la relación con CD8, posible coinfección con otros virus o presencia de auto-anticuerpos anti-mielina.

HIPOTESIS.

1. Se encontrarán manifestaciones clínicas o paraclínicas de neuropatía periférica en cualquier estadio de la enfermedad con frecuencia e intensidad que se relacione al pronóstico.

2. La neuropatía será predominantemente de tipo sensitivo, con hallazgos importantes a nivel de olfacción y audición.

3. La alteración principal en la olfacción se detectará en el umbral del olor y esto repercutirá en la discriminación de olores.

4. Los estudios electrofisiológicos podrán demostrar estados de denervación y prolongación en el tiempo de conducción en relación con las entidades nosológicas reconocidas de neuropatía periférica en el paciente infectado por HIV.

5. El líquido cefalorraquídeo aportara datos de alta sensibilidad para determinar la involucración del sistema nervioso, traducida en sintomatología periférica.

6. Las manifestaciones neurológicas no son exclusivas del SIDA o complejo relacionado-SIDA aunque si serán mas frecuentes y características.

7. Las manifestaciones neurológicas son mas floridas en pacientes con cuenta celular de CD4 menor a 500 células y en estadios mas avanzados de la enfermedad.

8. La alteración neurológica en estudio puede estar determinada:

a. directamente por efecto del virus de la inmunodeficiencia

b. por asociación con otros agentes patológicos. (CMV, Herpes)

c. mediado por anticuerpos o complejos inmunes.

d. secundario al Zidovudine

II. METODOLOGIA.

De Marzo de 1991 a Febrero de 1992, se reconoció la prevalencia, características clínicas y paraclínicas de neuropatía periférica en pacientes con infección por el HIV mediante un estudio prospectivo, observacional, comparativo, transversal.

Se reunió a los pacientes en 2 grupos, en relación al estadio con que cursaron; Los pacientes Pre-SIDA que incluyó los estadios I, II, III y el grupo de SIDA con pacientes en estadio IV. 100

Los resultados electrofisiológicos y de olfacción fueron comparativos entre los dos grupos previamente mencionados y un grupo control de 10 pacientes voluntarios, con la misma edad y sexo, estudio electrofisiológico normal y sin patología de origen otorrino-laringológico.

CONSIDERACIONES DE LA ENTIDAD NOSOLOGICA.

El paciente con infección por HIV es aquel en el que se informó estudio serológico positivo por ELISA para HIV y el Western blot fué compatible. 96.100.101

Las manifestaciones de neuropatía periférica, son los síntomas o signos sensitivos, motores y parcialmente las alteraciones de olfacción y audición que se documentan en el estudio del paciente.

Asimismo la neuropatía podrá no tener manifestación clínica, y reconocerse en estudios electrofisiológicos. 96.107

La neuropatía periférica asociada a la infección por HIV se distinguió de otras neuropatías periféricas por su sero-positividad atribuyendose su presencia directamente al HIV, a coinfecciones epidemiológicamente reconocidas (como Citomegalovirus, herpes, hepatitis B etc) o síntesis de auto-anticuerpos. 96.107

Se integró como factor asociado a la neuropatía el uso de Zidovudina, que éticamente no fué suspendido para considerar su precisa participación.

CRITERIOS DE INCLUSION.

Se incluyó al estudio todos los pacientes de la población que asistieron periódicamente a control por la consulta externa u hospitalización en el Hospital Central de Alta Especialidad PEMEX, con cualquier sexo, en cualquier estadio, con edad de 15-60 años, y que voluntariamente aceptaran participar.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

1. Pacientes con antecedente de patología neurológica periférica previa a la infección por HIV.

2. Pacientes con enfermedad metabólica que condiciones neuropatía (diabetes mellitus etc.)

3. El uso de fármacos neurotóxicos, con excepción de Zidobudine; que se emplearan en la terapéutica de infecciones oportunistas.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

1. Pacientes que desarrollen neuropatía periférica no atribuible o asociada con la infección por HIV; como traumática, metabólica, tóxica-medicamentosa.

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS.

1. A todos los pacientes se les aplicó el cuestionario con variables específicas que aportaron datos específicos sobre Neuropatía Periférica (ver anexo 1). Se integró además los estudios paraclínicos necesarios (cuenta de subpoblación de linfocitos, niveles de vitamina B12 y fólico, glucemia, urea, creatinina, pruebas de función hepática y pruebas serológicas para virus de coinfección (como Herpes simple, Herpes Zoster, Ebstein Bar y Citomegalovirus).

2. Exploración física. Con valoración de la sensibilidad, presión, tacto y térmica estereognosia, reflejos miotáticos y olfacción (discriminación y umbral).

3. Valoración de olfacción. Esta se realizó con la discriminación de 5 aromas (café, chocolate, tabaco, perfume, canela) e identificación del umbral mediante el uso a diferentes concentraciones de un aroma ampliamente reconocido por cualquier paciente (el alcohol).

4. Función Lumbar con: Citoquímico con diferencial de células.

Proteínas, glucosa, Cl, DHL

Cultivo. para bacterias y hongos.

Anticuerpos para HIV por ELISA

Cultivo viral (para HIV)

Ab antimielina y antifosfolípido

5. Electrodiagnóstico:

Se realizó en todos los pacientes el registro de: potencial de inserción, potencial de reposo, potencial de unidad motora, velocidad de neuroconducción nerviosa y latencias sensitivas.

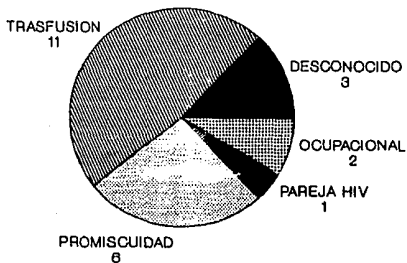
RESULTADOS

Veinte pacientes seropositivos al virus del HIV, 15 hombres y 5 mujeres, con edad promedio de 38.9 años (desviación 9.9) se incluyeron al estudio, 16 de ellos asistieron a control por la Consulta Externa y 4 fueron internados en el Hospital Central de Alta Especialidad de PEMEX.

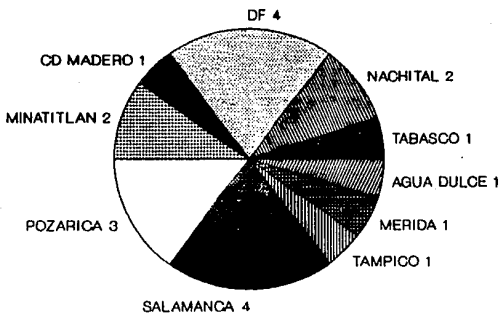
En todos ellos se estableció la infección por el HIV con ELISA positivo y Western Blott confirmatorio; 17 pacientes requirieron por cuenta linfocitaria y manifestaciones clínicas el uso de Zidovudina.

El lugar en donde probablemente ocurrió la infección y los factores de riesgo asociado se informan en la gráfica.

FACTOR DE RIESGO RELACIONADO A LA INFECCION POR HIV



LUGAR DE INFECCION POR HIV



El grupo pre-SIDA lo constituyó 10 pacientes, 8 hombres y 2 mujeres; con edad promedio de 37.46 años (desviación 8.8), estadificados de acuerdo a los criterios de CDC y OMS en: estadio I un paciente, en estadio II 5 pacientes y 4 en estadio III.

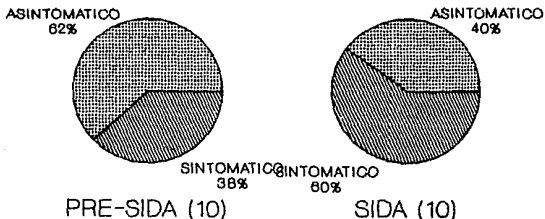
La subpoblación de linfocitos CD 4 fue en promedio de 510.6 cel/mm³ (con desviación de 377).

Los niveles de vitamina B12 fueron en promedio de 420; encontrándose en dos pacientes en valores discretamente inferiores (132 y 130) al nivel de referencia (150).

El segundo grupo, pacientes con SIDA (todos ellos en estadio cuatro), lo forman 10 pacientes, siete hombres y tres mujeres con edad promedio de 41.5 años (desviación 12.77); y cuenta promedio de subpoblación de linfocito CD 4 de 280.6 (desviación 155.1).

Los niveles de vitamina B12 en este grupo fueron en promedio de 557, todos ellos dentro del valor de referencia.

SINTOMATOLOGIA NEUROLOGICA



RESULTADOS CLINICOS

Los pacientes en estadios pre-SIDA fueron asintomáticos en el 62%, vs los pacientes del grupo con SIDA en que únicamente el 40% de se reconocieron asintomáticos.

El interrogatorio neurológico, permitió conocer sintomatología leve que en otras condiciones podría ser desapercibida, sin embargo se encontró sintomatología grave que en el momento de su presentación llegó a ser incapacitante.

En el grupo pre-SIDA, la sintomatología se presentó en el 36%, caracterizada por parestesias en miembros torácicos

en un paciente, parestesias en miembros pélvicos en forma simétrica en el 30.76%. el dolor soleo bilateral fué del 30.76%; no hubo problemas de movimientos de coordinación, los pares craneales en su exploración fueron normales, no hubo alteración en la marcha. El dolor en miembros pélvicos fué incapacitante en un paciente de este grupo (10%).

En el grupo SIDA, la sintomatología de neuropatía periférica se encontró en el 60%, siendo de intensidad grave e incapacitante en dos pacientes (20%). Uno de ellos asociado con neuropatía postherpética y el otro con polineuropatía sensitiva-motora dolorosa.

La sintomatología se caracterizó por parestesias en miembros torácicos en un paciente, en miembros pélvicos en el 45.4%, el dolor soleo se encuentra presente en la mayoría de los pacientes (80%) sin embargo es mínimo u ocasional, se encontró problemas de coordinación en dos pacientes; dos pacientes cursaron concomitantemente con afección al sistema nervioso central con alteración en la marcha y en uno de ellos hubo afección del 3er y 6to par craneal.

Los reflejos osteotendinosos se encontraron disminuidos predominantemente en el aquileo y patelar en el 20% de los pacientes.

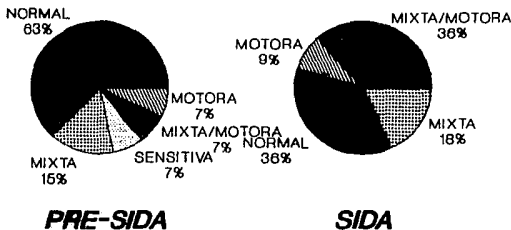
PROBLEMAS DE OLFACION.

La olfacción en cuanto a la discriminación de aromas en el grupo Pre-SIDA tuvo en 5 pacientes reconocimiento del 100%, en 3 pacientes del 80% y dos pacientes solo reconocieron el 60% de los aromas.

En el grupo de SIDA, ningún paciente reconoció el 100% de los aromas, dos pacientes reconocieron el 80%, 6 pacientes reconocieron el 60% y dos pacientes reconocieron solo el 40% de los aromas.

El umbral a la olfacción en los pacientes pre-SIDA se encontró con incremento en 3 pacientes en relación al control y en el grupo de paciente con SIDA se encontró incremento en el umbral en 7 pacientes, con relación al control.

NEUROPATIA DETECTADA POR ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS



ELECTROCONDUCCION

La electroconducción fué anormal en el 38.46% de los pacientes en estadios pre-SIDA, mientras que las alteraciones en el grupo de SIDA se presentaron en el 63.6% de los pacientes.

En el grupo pre-SIDA el potencial de inserción estuvo disminuido en un paciente y mostró datos de denervación en otro. El potencial de reposo mostró ondas de denervación en los dos mismos pacientes anteriores, y el potencial de unidad motora estuvo disminuido en estos pacientes.

La velocidad de conducción del nervio mediano derecho se encontró francamente disminuida en dos pacientes, sin embargo como lo muestra la gráfica hubo una tendencia a la disminución en la velocidad de conducción en comparación al grupo control.

La velocidad de conducción del ciático popliteo externo derecho e izquierdo, se encontró alterada en 4 pacientes, persistiendo la tendencia a la disminución de los demás pacientes en relación al control.

A nivel de latencias sensitivas la mayor afección se presentó en el nervio sural en el 20% seguido por la afección del nervio cubital en el 10% de los pacientes.

Finalmente integrando la neuropatía por estudios electrofisiológicos se reconoce que en el 7.6% fué de tipo motor, 7.6% sensitiva, 3 pacientes cursaron con neuropatía mixta y dos de ellos fué con predominio de alteración en la conducción motora.

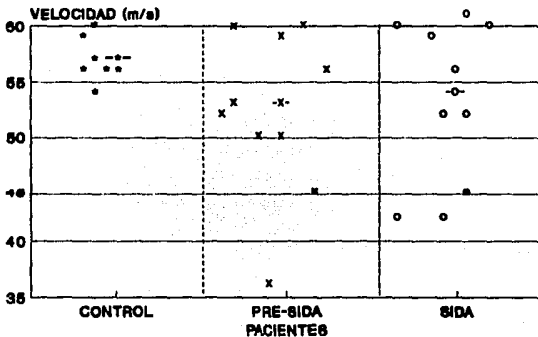
En el grupo de pacientes con SIDA (10), los potenciales de inserción se encontraron disminuidos en el 54.5%, el potencial de reposo mostró ondas espontáneas de denervación en el 45.4% y los potenciales de unidad motora solo mostró disminución en el 45.5%.

La velocidad de conducción nerviosa se informó con disminución: en el nervio cubital derecho en 3 pacientes, en el nervio mediano derecho en 5 pacientes, en el ciático popliteo interno derecho e izquierdo en 6 pacientes; sin embargo en la mayoría de los pacientes se encontró con tendencia a la disminución y comparativamente fué mayor que en el grupo pre-SIDA y que el grupo control.

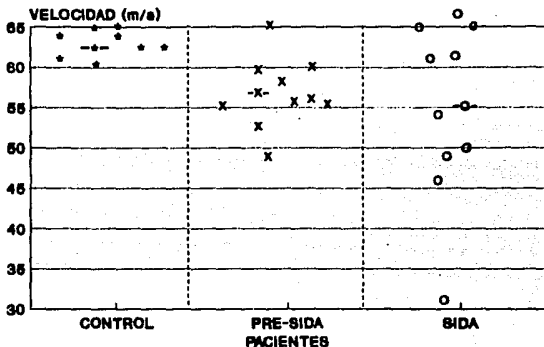
La latencia sensitiva con prolongación anormal predominantemente en el nervio sural en 6 pacientes y seguido por la afección del nervio cubital en 4 pacientes.

La involucración que incluyó afección motora y sensitiva fué simétrica y de predominio en miembros pelvicos informada en 4 pacientes.

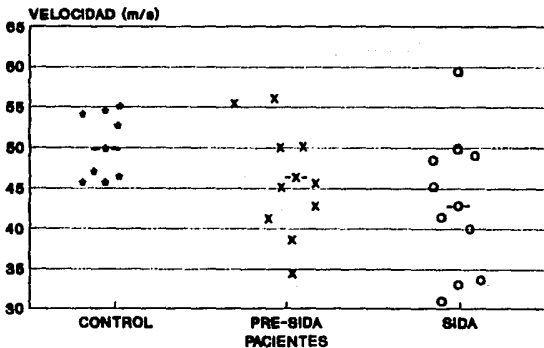
VELOCIDAD DE NEUROCONDUCCION EN N. MEDIANO DERECHO



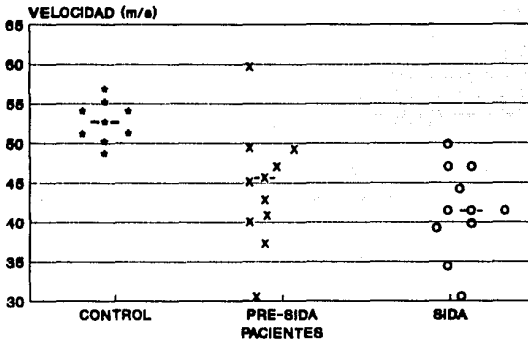
VELOCIDAD DE NEUROCONDUCCION EN N. CUBITAL DERECHO



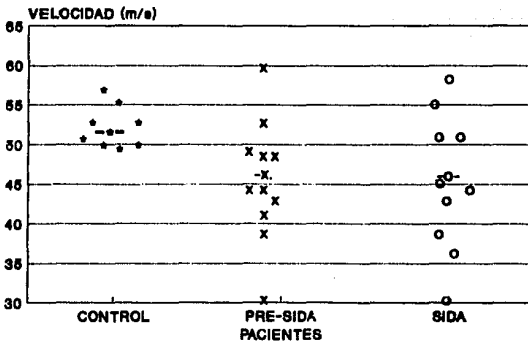
VELOCIDAD DE NEUROCONDUCCION EN CPE. DERECHO



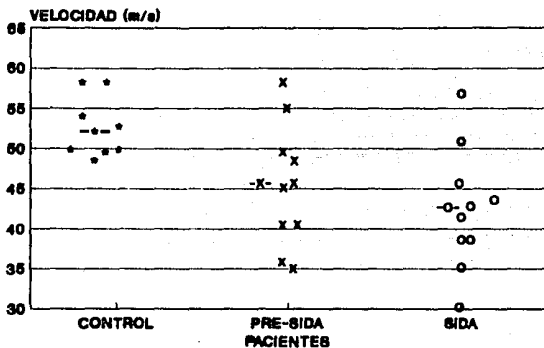
VELOCIDAD DE NEUROCONDUCCION EN CPE. IZQUIERDO



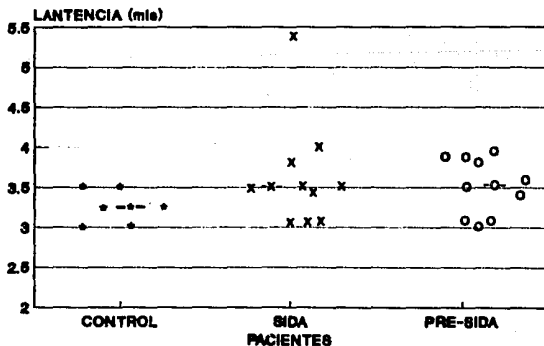
VELOCIDAD DE NEUROCONDUCCION EN CPI. DERECHO



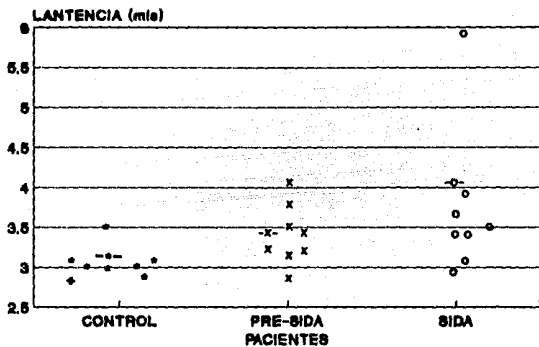
VELOCIDAD DE NEUROCONDUCCION EN CPI. IZQUIERDO



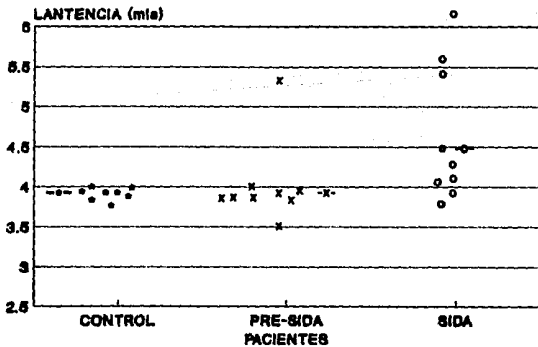
LATENCIA SENSITIVA DEL NERVIO MEDIANO



LATENCIA SENSITIVA DEL NERVO CUBITAL



LATENCIA SENSITIVA DEL NERVO SURAL



HALLAZGOS EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDO

| PARAMETRO | PRE-SIDA | SIDA |
|----------------------------------|-------------|------------|
| CELULAS > 5/mm ³ | 6/11 54.5% | 6/11 54.5% |
| PROTEINAS > 45mg/dl | 2/11 18.18% | 3/11 27.2% |
| ASPECTO | | |
| CLARO | 8/11 72.7% | 9/11 81.8% |
| TURBIO | 2/11 18.1% | 2/11 18.1% |
| XANTOCROMICO | 0 0 | 0 0 |
| HEPATICO | 1/11 9.8% | 0 0 |
| AB HIV (ELISA) | 11/11 100% | 11/11 100% |
| CULTIVO BACTERIAS
(NEGATIVO). | 11/11 100% | 11/11 100% |

ALTERACION EN EL LIQUIDO CEFALO-RAQUIDEO

El citoquímico en el grupo de pacientes con SIDA y de pacientes en estadios Pre-SIDA mostró alteración en el 45.5% de cada grupo; los cambios de celularidad aumentada y proteinorraquia se presentan frecuentemente en el paciente con infección por el HIV, sin embargo son inespecíficos.

En el 100% de los pacientes se demostró la presencia de anticuerpos contra el virus del HIV, por el método de ELISA, los cultivos bacterianos fueron negativos para todos los pacientes.

En el grupo de pacientes Pre-SIDA se demostró celularidad mayor 5% en el 54.5% de los pacientes y proteinorraquia mayor de 45mg/dl en el 18.18%.

Los pacientes con estadio IV, (SIDA), presentaron celularidad mayor del 5% en el 54.5%, y proteinorraquia en el 27.2%.

Con el fin de apoyar que los cambios en el citoquímico son directa o indirectamente producidos por la infección del HIV, están pendientes resultados de cultivo viral y la determinación de anticuerpos (antimielina y antifosfolípido).

HALLAZGOS DE LABORATORIO.

En los pacientes con estadio Pre-SIDA, se informó macrocitosis en 5 pacientes, dos de los cuales presentaron anemia con niveles de hemoglobina menor a 12.9; Otros tres pacientes cursaron con anemia microcítica leve (valor mínimo de Hb de 10.3).

De los pacientes con SIDA, 5 presentaron volúmen corpuscular medio superior al valor de referencia y solo dos demostraron anemia por niveles de Hemoglobina (9.1 y 12 respectivamente). Se reconoció anemia microcítica en 3 pacientes (con límites de Hb de 9.1 - 12.2).

La glucemia y función renal valorada por Urea y Creatinina sérica estuvo dentro de los límites de referencia, descartandose alteración metabólica al momento del estudio.

Llama la atención que las pruebas de función hepática demostraron alteración en el 46% de los pacientes en estadios pre-SIDA y en el 63.6% de los pacientes con SIDA. En todos ellos con patrón hepatocelular y con elevación menor de dos veces su valor de referencia en el 90% de ellos.

| RecordR | ESTADIO | HB | VGM | HGM | TGO | TGP | FALC | LINFOTCD4 | RELT4T8 |
|---------|---------|------|-------|------|-----|-----|-------|-----------|---------|
| 1 | 2 | 15.6 | 101.1 | 29.4 | 34 | 60 | 94.0 | 333 | 0.60 |
| 2 | 2 | 16.9 | 98.2 | 32.1 | 35 | 93 | 99.0 | 215 | 0.30 |
| 4 | 1 | 12.9 | 103.0 | 34.5 | 51 | 48 | 75.0 | 248 | 0.48 |
| 7 | 1 | 16.1 | 88.0 | 29.8 | 46 | 93 | 73.0 | 478 | 0.71 |
| 8 | 2 | 14.0 | 124.6 | 38.5 | 33 | 57 | 70.0 | 76 | 0.06 |
| 9 | 1 | 14.0 | 91.0 | 30.9 | 35 | 30 | 345.0 | 325 | 0.60 |
| 10 | 3 | 13.6 | 95.0 | 33.1 | 29 | 37 | 40.0 | 966 | 0.72 |
| 11 | 3 | 12.7 | 108.0 | 36.6 | 31 | 32 | 80.0 | 711 | 0.47 |
| 15 | 2 | 13.9 | 87.0 | 28.6 | 167 | 231 | 104.0 | 1571 | 0.89 |
| 17 | 2 | 16.0 | 88.8 | 24.2 | 0 | 0 | 0.0 | 438 | 0.55 |
| 21 | 3 | 10.2 | 74.0 | 23.7 | 23 | 19 | 100.0 | 548 | 0.73 |
| 23 | 2 | 14.5 | 106.0 | 34.0 | 31 | 28 | 117.0 | 451 | 0.63 |
| 24 | 3 | 10.3 | 80.0 | 25.6 | 25 | 14 | 112.0 | 278 | 0.51 |

| RecordR | ESTADIO | HB | VGM | HGM | TGO | TGP | FALC | LINFOTCD4 | RELT4T8 |
|---------|---------|------|-------|------|-----|-----|-------|-----------|---------|
| 3 | 4 | 12.2 | 82.0 | 28.2 | 46 | 68 | 123.0 | 377 | 0.52 |
| 5 | 4 | 9.1 | 111.1 | 37.6 | 21 | 32 | 120.0 | 432 | 0.82 |
| 6 | 4 | 12.0 | 110.0 | 36.8 | 123 | 82 | 113.0 | 38 | 0.45 |
| 12 | 4 | 14.0 | 94.0 | 30.7 | 68 | 35 | 107.0 | 314 | 0.81 |
| 13 | 4 | 16.4 | 116.0 | 40.0 | 158 | 164 | 103.0 | 398 | 0.83 |
| 14 | 4 | 16.8 | 106.0 | 35.7 | 73 | 80 | 127.0 | 308 | 0.48 |
| 16 | 4 | 14.0 | 94.0 | 30.7 | 68 | 35 | 107.0 | 314 | 0.81 |
| 18 | 4 | 9.5 | 79.0 | 25.5 | 28 | 21 | 238.0 | 0 | 0.00 |
| 19 | 4 | 13.4 | 99.0 | 33.4 | 47 | 35 | 89.0 | 488 | 0.52 |
| 20 | 4 | 13.7 | 107.0 | 35.1 | 20 | 35 | 133.0 | 71 | 0.06 |
| 22 | 4 | 10.0 | 95.0 | 30.9 | 74 | 51 | 771.0 | 66 | 1.20 |

DISCUSION

Se reconoció integrando los estudios previos las siguientes entidades nosológicas en los pacientes:

Un paciente en estadio 2, con neuropatía secundaria a deficiencia de B12 y folico, con mejoría de la polineuropatía al administrar suplemento.

Dos pacientes en estadio 2, con probable neuropatía sensorimotora distal dolorosa. Se requiere biopsia de nervio para apoyar el diagnóstico.

Un paciente en estadio 4 con mononeuritis, asociándose a coinfección por Herpes Zoster.

Una paciente con neuropatía crónica desmielinizante, que requiere además biopsia de nervio sural.

En el grupo de pacientes en estadios pre-SIDA, (13) se encontraron 2 con sintomatología y estudios paraclínicos compatibles con neuropatía periférica, 8 asintomáticos sin alteración aparente por paraclínicos y 3 con neuropatía subclínica, asintomáticos, con alteración en estudios paraclínicos.

En el grupo de pacientes en estadio de SIDA (IV) (11) se encontraron 4 pacientes asintomáticos, sin evidencia paraclínica de neuropatía, 4 pacientes con neuropatía subclínica, asintomáticos con alteración paraclínica y 3 pacientes con sintomatología neurológica y alteración en estudios paraclínicos.

CONCLUSIONES.

La neuropatía periférica tiene una prevalencia alta informándose en el 38% de los pacientes en estadios pre-SIDA y en el 60% de los pacientes con estadio IV (SIDA).

Hay evidencia en la mayoría de los pacientes de alteración en la neuroconducción, así como proteinorraquia y aumento del número de células en LCR, que demuestran afección directa o indirecta de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

La neuropatía que mas frecuentemente se encontró es la que cursa con polineuropatía de predominio distal y en miembros pélvicos, de tipo mixto (sensitiva-motora), predominando en algunos casos la afección motora.

Las implicaciones pronósticas de los hallazgos aquí reportados serán valoradas al asociarse con su evolución, por lo que se recomienda evaluación clínica periódica y en caso de sintomatología o cambio de estadio realizar electroconducción.

Con el fin de dilucidar la participación directa del virus HIV o anticuerpos asociados se realizará cultivo viral y detección de anticuerpos antimielina y antifosfolípido.

La prevalencia aquí informada es similar a la de la literatura (30-70%), puede presentarse en forma subclínica y aún se desconoce su implicación pronóstica. Sin embargo su detección temprana, favorece la intervención terapéutica que limite el daño o la sintomatología.

BIBLIOGRAFIA.

01. Rubin R.: **ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME.**
Scientific American 1990, 11:1-21.
02. Sistema Nacional de Salud CONASIDA: **SITUACION DEL SIDA EN MEXICO HASTA EL 30 DE NOVIEMBRE DE 1991.** Boletín SIDA/ETS 1991, 5(12):2064-2073.
03. Morse G., Lechner J.: **ZIDOVUDINE UPDATE 1990.** Ann Pharmacotherapy 1990, 24:754-759.
04. Miranda P., Good S.: **ALTERATION OF ZIDOVUDINE PHARMACOKINETICS BY PROBENECID IN PATIENTS WITH AIDS OR AIDS-RELATED COMPLEX.** Clin Pharmacol ther 1989, 46:494-500.
05. Polski B. **ANTIVIRAL CHEMOTHERAPY FOR INFECTION WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS.** Rev infect Dis 1989, 11(supl 7): S1648-
06. Volberding P.A., Lagakos S.: **ZIDOVUDINE IN ASYMPTOMATIC HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION: A CONTROLLED TRIAL IN PERSONS WITH FEWER THAN 500 CD4 POSITIVE CELLS PER CUBIC MILLIMETER.** N Engl J Med 1990, 322: 941-949.
07. Simpson D.N., Cohen JA: **NEUROMUSCULAR COMPLICATIONS IN ASSOCIATION WITH AIDS.** Ann Neurol 1985, :160-
08. Cornblath DR , Mc Arthur JC: **THE SPECTRUM OF PERIPHERAL NEUROPATHIES IN HTLV III INFECTION.** Muscle Nerve 1986, 9(suppl):92-
09. McArthur J.: **NEUROLOGIC MANIFESTATIONS OF AIDS.** Medicine 1987, 66(6):407-437.

10. Bredesen D., Levy R.: **THE NEUROLOGY OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION.** Quarterly J Med 1988, 68(257):665-667.

11. Budka H.: **HIV ASSOCIATED DISEASE OF THE NERVOUS SYSTEM: REVIEW OF NOMENCLATURE AN PROPOSAL FOR NEUROPTHOLOGY BASTED TERMINOLOGY.** Brain Pathol 1991, 1(3):143-152

12. Dalakas M., Pezeshkpour G.: **NEUROMUSCULAR DISEASES ASSOCIATED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION.** Ann Neurol 1988, 23 (suppl): S38-S48.

13. Dalakas M., Wichman A.: **AIDS AND THE NERVOUS SYSTEM.** JAMA 1989, 261(16):2396-2399

14. Monte S., Gabuzda D.: **PERIPHERAL NEUROPATHY IN THE ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME.** Ann Neurol 1988, 23:485-492.

15. Cornblath D.R.: **TREATMENT OF THE NEUROMUSCULAR COMPLICATIONS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION.** Ann Neurol 1988, (suppl): S88-S91.

16. McArthur J., Griffin J.: **STEROID-RESPONSIVE MYELONEUROPATHY IN A MAN DUALY INFECTED WITH HIV-1 AND HTLV-1.** Neurology 1990,40:938-948.

17. Miller R., Sotrey J.: **GANCICLOVIR IN THE TREATMENT OF PROGRESSIVE AIDS-RELATED POLYRADICULOPATHY.** Neurology 1990,40:569-574.

18. Miller RG., Parry G.: **AIDS RELATED INFLAMMATORY POLYRADICULONEUROPATHY: PREDICTION OF RESPONSE TO PLASMA EXCHANGE WITH ELECTROPHYSIOLOGIC TESTING.** Muscle Nerve 1985, 8:626.

19. Fauci S.A.: THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS:
19. FAUCI S.A.:
INFECTIVITY AND MECHANISMS OF PATHOGENESIS. Science 1988,
239:610-616.

20. Gyorkey F., Melnik JL.: **HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS
IN BRAIN BIOPSIES OF PATIENTS WITH AIDS AND PROGRESSIVE
ENCEPHALOPATHY.** J Infect Dis 1987, 155:870-876.

21. Teglbjaerg L., Hansen J. **DETECTION OF HUMAN
IMMUNODEFICIENCY VIRUS DNA IN CLUTURED HUMAN GLIAL CELLS BY
MEANS OF THE POLYMERASA CHAIN REACTION** Acta Neurol Scan 1991,
83: 179-182

22. Coffin J., Haase A, Levy J.A., Montagnier L. et al:
HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS. Science 1986, 232: 697

23. Hay L.: **HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUSES AND THE
PATHOGENESIS OF AIDS.** JAMA 1989, 20: 2997-3006.

24. Griffin JW., Watson DF: **AXONAL TRANSPORT IN
NEUROLOGICAL DISEASE.** Ann Neurol 1988, 23:3-13.

25. Achim C.L., Schrier R.D.: **IMMUNOPATHOGENESIS OF HIV
ENCEPHALITIS.** Brain Pathol 1991 1(3):177-184.

26. Budka H.: **NEUROPATHOLOGY OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY
VIRUS INFECTION** Brain Pathol 1991, 1(3):163-176.

27. Chiodi F., Fenyö E.: **NEUROTROPISMO OF HUMAN
IMMUNODEFICIENCY VIRUS.** Brain Pathol 1991, 1(3):185-192.

28. Koenig S., Gendelman HE.: **DETECTION OF AIDS VIRUS IN
MACROPHAGES IN BRAIN TISSUE FROM AIDS PATIENTS WITH
ENCEPHALOPATHY.** Science 1986, 233:1089-1093.

29. Levy JA, Bredesen DE, Rosenblum ML.: **NEUROLOGICAL MANIFESTATION OF THE ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME (AIDS): EXPERIENCE AT UCSF AND REVIEW OF THE LITERATURE.** J Neurosurg 1985, 62:475-495.

30. Bailey RO, Singh J.: **AIDS NEUROPATHY: THE ROLE OF AXOPLASMIC TRANSPORT.** Neurology 1987 37(suppl 1):356.

31. Lipton S.: **HIV RELATED NEUROTOXICITY.** Brain Pathol 1991, 1(3):193-200.

32. Behar R., Wiley C.: **CYTOMEGALOVIRUS POLYRADICULO-NEUROPATHY IN ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME.** Neurology 1987; 37:557-561.

33. Berger J.R., Raffanti S.: **THE ROLE OF HTLV IN HIV-1 NEUROLOGIC DISEASE.** Neurology 1991, 41:197-202.

34. Levy JA, Shimabukuro J.: **ISOLATION OF AIDS-ASSOCIATED RETROVIRUSES FROM CEREBROSPINAL FLUID AND BRAIN IN PATIENTS WITH NEUROLOGICAL SYMPTOMS.** Lancet 1985, 2:586-588

35. Miller RG., Parry GJ.: **THE SPECTRUM OF PERIPHERAL NEUROPATHY ASSOCIATED WITH ARC AND AIDS.** Muscle Nerve 1988, 11:857-863.

36. Stoll G., Schwendenmann G.: **HUMAN MONOCLONAL ANTI-HAG ANTIBODY AND ANTI-LEU 7 RECOGNIZE SHARED ANTIGENIC DETERMINANTS IN PERIPHERAL NERVE AND SPINAL CORD.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985, 48:635-638.

37. Spear G., Landay A.: **ACTIVATION OF COMPLEMENT ON THE SURFACE OF CELLS INFECTED BY HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS.** J. Immunology 1990, 144 (4):1490-1496.

38. Gold J., White D.: **MEDICAL MANAGEMENT OF AIDS PATIENTS.** Med Clin North Am 1992, 76(1):1-18

39. Pettito C.: **REVIEW OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM PATHOLOGY IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION.** Ann Neurol 1988, 23(suppl)S54-S57.

40. De la Monte SM., Ho DD, Schooley RT: **SUBACUTE ENCEPHALOMYELITIS OF AIDS AND ITS RELATION TO HTLV-III INFECTION.** Neurology 1987, 37:562-569.

41. Smith R.: **THE PATHOBIOLOGY OF HIV INFECTION: A REVIEW** Arch Pathol Lab Med 114(3): 235-239.

42. Koyanagi Y., Miles S.: **DUAL INFECTION OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM BY AIDS VIRUSES WITH DISTINCT CELLULAR TROPISM.** Science 1987, 236: 819-822.

43. Horowitz SL., Benson DF.: **NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF GAY RELATED IMMUNODEFICIENCY DISORDER.** Ann Neurol 1982, 12:80-

44. Cornblath DR., McArthur J: **PREDOMINANTLY SENSORY NEUROPATHY IN PATIENTS WITH AIDS AND AIDS RELATED COMPLEX.** Neurology 1988, 38:794-796.

45. Cornblath DR., Griffin DE.: **QUANTITATIVE ANALYSIS OF ENDONEURIAL T-CELLS IN HUMAN SURAL NERVE BIOPSIES .** J Neuroimmunol 1990, 26:113-118.

46. Cornblath DR, McArthur J: **INFLAMMATORY DEMYELINATING PERIPHERAL NEUROPATHIES ASSOCIATED WITH HUMAN T CELL LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE III INFECTION.** Ann Neurol 1987, 21:32-40

47. Snider W., Simpson D.: **NEUROCOMPLICATIONS OF AIDS: ANALYSIS OF 50 PATIENT.** Ann Neurol 1983, 14:403-418.

48. Broody D., Serby M.: **OLFACTORY IDENTIFICATION DEFICITS IN HIV INFECTION.** Am J Psychiatry 1991, 148:248-250.

49. Rosenhall V., Hakansson C.: **OTONEUROLOGICAL ABNORMALITIES IN ASYMPTOMATIC HIV-SEROPOSITIVE PATIENTS.** Acta Neurol Scan 1989, 79:140-145.
50. Jakobsen J., Smith T.: **PROGRESSIVE NEUROLOGICAL DYSFUNCTION DURING LATENT HIV INFECTION.** BMJ 1989, 299:225-228.
51. Koralnik I., Beaumanoir A.: **A CONTROLLED STUDY OF EARLY NEUROLOGIC ABNORMALITIES IN MEN WITH ASYMPTOMATIC HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION.** N Engl J Med 1990, 323(13):864-870.
52. Brew B.J.: **CENTRAL AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM ABNORMALITIES.** Med Clin North Am 1992, 76(1):63-81.
53. Schiffman S.: **TASTE AND SMELL IN DISEASE part 1.** N Engl J Med 1983, 308:1275-1279.
54. Schiffman S.: **TASTE AND SMELL IN DISEASE part 2.** N Engl J Med 1983, 308:1337-1343.
55. Elovaara I., Livanainen M.: **CSF PROTEIN AND CELLULAR PROFILES IN VARIOUS STAGES OF HIV INFECTION RELATED TO NEUROLOGICAL MANIFESTATION** J Neurol Sci 1987, 78:331-342.
56. Hollander H.: **CEREBROSPINAL FLUID NORMALITIES AND ABNORMALITIES IN INDIVIDUALS INFECTED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS.** J Infect Dis 1988, 158:855-858.
57. Resnick L, Berger J.: **EARLY PENETRATION OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER BY HIV.** Neurology 1988, 38:9-14.
58. Van Wielink G., McArthur J.: **INTRATHECAL SYNTHESIS OF ANTI-HIV IgG: RELATIONSHIP TO DURATION OF INFECTION AND NEUROPSYCHOLOGIC SYMPTOMS.** Neurology 1988 38(suppl):167.

59. Ho DD., Rota TR.: ISOLATION OF HTLV III FROM CEREBROSPINAL FLUID AND NEURAL TISSUES OF PATIENTS WITH NEUROLOGIC SYNDROMES RELATED TO AIDS. N Engl J Med 1985, 313:1493-1497.

60. Marshall D.W., Brey R.L.: SPECTRUM OF CEREBROSPINAL FLUID FINDINGS IN VARIOUS STAGES OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION. Arch Neurol 1988, 45:954-958.

61. Hollander H., Levy J.: NEUROLOGIC ABNORMALITIES AND RECOVERY OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS FROM CEREBROSPINAL FLUID. Ann Intern Med 1987, 106:692-695.

62. Griffin D., McArthur J., Cornblath D.: NEOPTERIN AND INTERFERON-GAMMA IN SERUM AND CEREBROSPINAL FLUID OF PATIENTS WITH HIV-ASSOCIATED NEUROLOGIC DISEASE. Neurology 1991, 41:69-74.

63. Fuchs D., Chiodi F.: NEOPTERIN CONCENTRATIONS IN CEREBROSPINAL FLUID AND SERUM OF INDIVIDUALS INFECTED WITH HIV 1. AIDS 1989, 3: 285-288.

64. Chiodi F., Sonnerborg A.: VIRUS ISOLATION AND DETECTION OF HIV SPECIFIC ANTIBODIES IN THE CEREBROSPINAL FLUID OF PATIENTS WITH VARYING CLINICAL CONDITIONS. J Neurol Sci 1988,85:245-257.

65. Tourtellotte W., Singer E.: CEREBROSPINAL FLUID AND BLOOD MARKERS IN HIV SEROPOSITIVE INDIVIDUALS WITH AND WITHOUT NEUROLOGIC COMPLICATIONS. Presented at the Satellite conference Neurological y Neuropsychological complications of HIV. Quebec June 1989. abs.

66. Maclean C., Flegg PJ.: ANTI-CARDIOLIPIN ANTIBODIES AND HIV INFECTION. Clin exp Immunol 1990, 81:263-266.

67. Smith T., Jakobsen J. Gaub J.: **CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDIES OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-SEROPOSITIVE MEN WITHOUTH AIDS.** Ann Neurol 1988, 23:295-97.

68. Stalberg E.: **INVITED REVIEW: ELECTRODIAGNOSTIC ASSESSMENT AND MONITORING OF MOTOR UNIT CHANGES IN DISEASE.** Muscle Nerve 1991, 14:293-303.

69. Lange DJ. Britton CB.: **THE NEUROMUSCULAR MANIFESTATIONS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTIONS.** Arch Neurol 45:1084-1088.

70. Helweg-Larsen S., Jakobsen J.: **MYELOPATHY IN AIDS: A CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDY OF 23 PATIENTS.** Acta Neurol Scan 1988, 77:64-73.

71. Fuller G.N., Jacobs J.M.: **SUBCLINICAL PERIPHERAL NERVE INVOLVEMENT IN AIDS: AN ELECTROPHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL STUDY.** J Neurol Neurosurg Psychiat 1991, 54: 318-324.

72. Goldstick L., Mandybur TI: **SPINAL CORD LONG TRACT DEGENERATION IN AIDS.** J Neuropathol Exp Neurol 1984, 43: 294

73. Gyorkey F, Melnick J.: **HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS IN BRAIN BIOPSIES OF PATIENTS WITH AIDS AND PROGRESIVE ENCEPHALOPATHY.** J Infect Dis 1987, 155:870-876.

74. Ioachim H.: **BIOPSY DIAGNOSIS IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION AND ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME.** Arch Pathol Lab Med 114(3): 284-294.

75. McLeod JG., Walsh JC: **PERIPHERAL NEUROPATHY ASSOCIATED WITH LYMPHOMAS AND OTHER RETICULOSES.** In Dyck PJ. Peripheral Neuropathy ed 2 philadelphia Saunders, 1984:2192-2203.

76. Petito C., Navia B.: **VACUOLAR MYELOPATHY PATHOLOGICALLY RESEMBLING SUBACUTE COMBINED DEGENERATION IN PATIENTS WITH THE ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME.** N Engl J Med 1985, 312:374-379.

77. Wiley C.A., Budka H.: **HIV INDUCED LESIONS.** Brain Pathol 1991, 1(3): 153-154.

78. Mah V., Vartavarian L.: **ABNORMALITIES OF PERIPHERAL NERVE IN PATIENTS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION.** Ann Neurol 1988, 24:713-717.

79. Mah V. Vartavarian L.: **ABNORMALITIES OF PERIPHERAL NERVE IN PATIENTS WITH ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME.** J Neuropathol Exp Neurol 1987, 46:380.

80. Fuller G.N., Jacobs J.M.: **AXONAL ATROPHY IN THE PAINFUL PERIPHERAL NEUROPATHY AIDS.** 1990, 81:198-203.

81. Cornblath DR., Griffin DE.: **MONONUCLEAR CELL TYPING IN INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY NERVE BIOPSIES.** Neurology 1987, 37(suppl 1): 253-

82. Chaunu MP, Henin D.: **PERIPHERAL NERVE CHANGES IN 4 CASES OF AIDS AND 1 CASE OF ARC.** Muscle Nerve 1986, 9(suppl):99-

83. Trabajo de la Academia Americana de Neurología: **NOMENCLATURE AND RESEARCH CASE DEFINITIONS FOR NEUROLOGIC MANIFESTATIONS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 INFECTION.** Neurology 1991, 41:778-785.

83a. Pierre AM., Tusseau F.: **ACUTE NEUROPATHY COINCIDENT WITH SEROCONVERSION FOR ANTI-LAV/HTLV III.** Lancet 1986, 1:852-

84. Mishra B., Sommers W.: ACUTE INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY IN THE ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME. Ann Neurol 1985, 18:131-132.

85. Gastaut JL, Gastaut JA: NEUROPATHIES PERIPHERIQUES AU COURS DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE. Rev Neurol (paris) 145:451-459.

86. Leger JM, Bouche P.: THE SPECTRUM OF POLYNEUROPATHIES IN PATIENTS INFECTED WITH HIV. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989, 52:1369-1374.

87. So YT, Holtzman DM: PERIPHERAL NEUROPATHY ASSOCIATED WITH ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME. Arch Neurol 1988, 45: 945-948.

88. Lipkin WI., Parry G.: INFLAMMATORY NEUROPATHY IN HOMOSEXUAL MEN WITH LYMPHADENOPATHY. Neurology 1985, 35:1479-1483.

89. Parry G.: PERIPHERAL NEUROPATHIES ASSOCIATED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION. Ann Neurol 1988, 2.(suppl):S49-53

90. Bailey RO., Baltch AL.: SENSORY MOTONEUROPATHY ASSOCIATED WITH AIDS. Neurology 1988, 38:886-891.

91. Comi G., Medaglini S.: SUBCLINICAL NEUROMUSCULAR INVOLVEMENT IN AIDS. Muscle Nerve 1986, 9: 665-

92. Dehen H., Boulu P.: PERIPHERAL NEUROPATHY OF THE INFLAMMATORY POLYRADICULONEURITIS-TYPE IN IMMUNE DISORDERS EVOKING AIDS. Presse Med 1985, 14:226

93. Eidelberg D., Sotrel A.: PROGRESSIVE POLYRADICULOPATHY IN ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME. Neurology 1986, 36:912-916.

94. Fuller GN., Jacobs JM: **ASSOCIATION OF PAINFUL PERIPHERAL NEUROPATHY IN AIDS WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION.** Lancet II:937-941

95. Janssen RS, Saykin AJ: **NEUROLOGIC COMPLICATIONS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH LYMPHADENOPATHY SYNDROME.** Neurology 1985, 35:1479-1483.

96. Ho DD, Pomerantz R: **PATHOGENESIS OF INFECTION WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS.** N Engl J Med 1987, 317:278-286.

97. Arnaud E, Dalakas M.: **DEPLETION OF MUSCLE MITOCHONDRIAL DNA IN AIDS PATIENTS WITH ZIDOVUDINE-INDUCED MYOPATHY.** Lancet 1991,337:508-509

98. Fischer P.A., Enzenberger W.: **NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN AIDS.** J Neurol 1987, 234:269-279.

99. SSA. Reglamento de Salud en materia de Investigación. 1987

100. Center for Disease Control. **CLASSIFICATION SYSTEM FOR HUMAN T LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE III/LYMPHADENOPATHY ASSOCIATED VIRUS INFECTIONS.** MMWR 1986, 35:334-339.

101. Dodd R., Fang Ch.: **THE WESTERN IMMUNOBLOT PROCEDURE FOR HIV ANTIBODIES AND ITS INTERPRETATION** Arch Pathol Lab Med 114(3):240-45