

11242

28
2j



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**COMPLICACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL EN EL SINDROME DE
INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA**

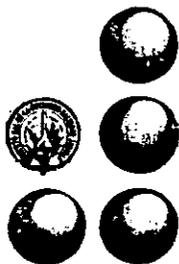
TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN RADIOLOGIA E IMAGEN

P R E S E N T A

DR. JOSE LIBORIO ULLOA GOMEZ



INNSZ

MEXICO. D. F.

1999

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

273643



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

~~INSTITUTO ...~~
~~S~~
~~...~~
~~...~~

REPUBLICA DE CHILE
SALVADOR ZUBIRAN
... 10 1998
DEPARTAMENTO
DE ...

Handwritten signature

DR. JORGE HERNANDEZ ORTIZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
RADIODIAGNOSTICO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
“SALVADOR ZUBIRAN”

DR FRANCISCO MANUEL TIELVE CAMPILLO
SUBJEFE DEL DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA E IMAGEN
ASESOR DE TESIS

DR JOEL CEBALLOS CEBALLOS
NEURORRADIOLOGO
ASESOR DE TESIS

DEDICATORIA

A nuestra querida madre: bondadosa Virgen Morena,
a su viva presencia en cada instante de mi vida;
y a quien debotodo

A nuestros pacientes:
por la enseñanza que recibimos en su sufrimiento,
y porque de ellos aprendemos el inmenso significado
de las palabras esfuerzo, fe y esperanza

A mi padre: Jaime Roberto,
a la compañía de su recuerdo, y a su eterno amparo

A mi hermana: Diana Julieta
y al inmenso amor y cariño que dejó en nuestros corazones por siempre

A mi querida, admirada y respetada madre: Rosalba,
mi maestra, gran amiga y motivación constante,
a su amor y apoyo infinito, su entrega, sacrificio y lucha,
a la magnitud de su fortaleza, paciencia y ternura
y de quien aprendí los conceptos de responsabilidad, justicia honestidad y compasión

A mis hermanos: Consuelo, Jaime, María Victoria, Azucena y Juan José,
a su lucha tenaz e interminable,
a sus aspiraciones y sueños, su comprensión y respeto;
a las vivencias de nuestra infancia
y a los lazos indestructibles contruidos en nuestras vidas

A mis extrañados sobrinos:
María del Mar, Laura María, Felipe, Lauren y la pequeña Diana Camila:
a su inocencia y ternura, sus palabras y sonrisas;
porque constituyen siempre la mejor razón de cualquier esfuerzo

A todos y cada uno de los miembros de la familia Loyola Campos:
por su gran ejemplo de unidad y generosidad,
quienes me permitieron tener un hogar y una familia en éste querido país.

AGRADECIMIENTOS

Con todo mi respeto, admiración y eterna gratitud,
Al Maestro Dr Jorge Hernández Ortíz,
por su excelencia y altos valores morales, su ejemplo, apoyo y enseñanzas;
a su invaluable y esencial contribución
en mi formación como Radiólogo y ser humano,
que me permitirá enfrentar la vida y mi trabajo,
con sentido responsable, firme y real

Al Dr Francisco Manuel Tielve Campillo,
Por su paciencia, disposición, estímulo,
e inagotable capacidad de dar desinteresadamente y con toda responsabilidad,
sus conocimientos y lo mejor de sí, para que lograra mis metas

A la Dra Paulina Bezaury Rivas
por su gran capacidad profesional, amabilidad, apoyo y confianza,
que me permitieron obtener conocimientos y seguridad
para mi desempeño futuro.

Al Dr Joel Ceballos Ceballos
Por su aporte incondicional en el aprendizaje de todos los residentes,
y su valioso optimismo y contribución en la realización del presente trabajo

A la Dra Victoria Magallón por su constante orientación y entusiasmo

A los Doctores Jorge Vásquez la Madrid y Alfonso Rumoroso
por sus valiosas enseñanzas

A todos mis compañeros y amigos con quienes compartí momentos
que son ahora recuerdos imborrables

A todo el personal del departamento de Radiología del Instituto,
por su sencillez, gentileza y respeto;
y el haberme considerado siempre un amigo

Al Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"
por el orgullo de ser uno de sus egresados

A México, porque la oportunidad de estar aquí,
me permitió conocer y admirar,
la grandeza de su gente, cultura y tradiciones

FALTAN PAGINAS

i

De la:

vi

A la:

INDICE

I.	Introducción	viii
II.	Mecanismos de la infección por el VIH en el sistema nervioso central y patogénesis del complejo demencia SIDA.	1
	a) El VIH	1
	b) Mecanismos de la infección viral	1
	c) Descubrimiento de los correceptores para el VIH en las células blanco	1
	d) Maduración viral	2
	e) Entrada del virus en el sistema nervioso central	2
	f) Mecanismos de disfunción del sistema nervioso central	2
	g) Moléculas de codificación viral con posible neurotoxicidad	3
III.	Demencia asociada al VIH.	4
IV.	Infecciones bacterianas intracraneales en pacientes con SIDA	8
V.	Infecciones virales	13
VI.	Infecciones fungales	22
VII.	Neuroimagen de la tuberculosis del sistema nervioso central en pacientes infectados con el VIH	27
VIII.	Neurosífilis	31
IX.	Toxoplasmosis	34
X.	Linfoma primario del sistema nervioso central	56
XI.	Contribución del diagnóstico por imagen en los estadios tempranos de la infección cerebral por el VIH	73
XII.	Justificación para el uso de medio de contraste en imagen por RM	76
XIII.	Espectroscopia por RM e imágenes de difusión por RM	85
XIV.	Deterioro neuropsicológico sutil y desorden cognitivo motor menor en la infección por el VIH-1	91
XV.	Imagen de RM postmortem de los cerebros de pacientes con SIDA	96
XVI.	Diagnóstico por imagen de las infecciones y neoplasias que afectan la columna vertebral en los pacientes con SIDA	97
XVII.	Lesiones de la médula espinal	102
XVIII.	Justificación	107
XIX.	Objetivo	107
XX.	Material y métodos	107
XXI.	Definición de variables	109
XXII.	Análisis estadístico	109
XXIII.	Resultados	110
XXIV.	Discusión	124
XXV.	Conclusiones	133
XXVI.	Bibliografía	135

COMPLICACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

INTRODUCCION.

En 1981, se describió un estado de inmunodeficiencia caracterizado por enfermedades tales como la neumonía por *Pneumocystis Carini*^{62, 115} y el herpes simplex genito-anal crónico ulcerativo, el cual alcanzó dimensiones epidémicas. Inicialmente, la etiología de este estado de inmunodeficiencia, llamado síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), permaneció incierta, y el diagnóstico fue establecido con base a criterios clínicos³¹; la anomalía más obvia del sistema inmune era una inversión en la proporción entre los linfocitos T ayudadores y supresores causada por una reducción en las células T4 ayudadoras. En los 3 años siguientes a esta descripción^{3, 55, 99} un retrovirus, el virus linfotrópico T humano (HTLV), fue convincentemente demostrado como el agente etiológico y se pensó se transmitiría preferencialmente durante contacto sexual, de madres a hijos y por transfusiones sanguíneas. Las pruebas serológicas que permitieron la demostración de la infección fueron posteriormente perfeccionadas y la definición del SIDA fue modificada para incorporar la evidencia serológica de la infección. Los sistemas de estadiaje para la enfermedad fueron entonces propuestos^{29, 137}.

Inmediatamente después las consecuencias neurológicas de esta enfermedad recientemente reconocida fueron reportadas¹¹⁶. Estas pueden ser una manifestación temprana de la infección por el VIH-1, pero se asocian más frecuentemente, a un estado avanzado de la enfermedad y a un mayor grado de inmunosupresión. Su espectro es amplio, y pueden afectar cualquier parte del neuroeje; pueden clasificarse en las que resultan del involucro directo del SNC por el VIH-1 y aquellas asociadas a las anomalías inmunológicas, entre las cuales, las infecciosas son las más comunes. Otras enfermedades neurológicas asociadas a este padecimiento son las neoplasias, los desordenes metabólico-nutricionales y las complicaciones cerebrovasculares.

El porcentaje de pacientes fallecidos que han sido diagnosticados es muy elevado, y aparte, ninguno de estos sujetos ha podido recuperar la inmunidad perdida. La gravedad y complejidad del problema han representado un reto para los especialistas más prestigiosos y para la imaginación de la comunidad investigadora, que ha empleado los conocimientos y la tecnología científica más sofisticada en el estudio del síndrome. En ningún periodo de la historia se han podido realizar tantos progresos sobre una enfermedad tan compleja en tan corto tiempo.

Los esfuerzos científicos para combatir el SIDA son, sin embargo, sólo una parte del problema. Hay que recordar que hay un conjunto de factores sociales que aumentan la complejidad de esta fatal enfermedad, y que las personas afectadas merecen los cuidados y atención que se deben a cualquier persona que se encuentre amenazada o padezca una enfermedad como ésta. Se ha intentado responder a su demanda y llamar la atención de la opinión pública sobre este particular, ya que la angustia suscitada por la posible diseminación del SIDA es grande y se traduce en miedo a una exposición casual, y en lo que puede calificarse de pánico ante la seguridad o no de las transfusiones sanguíneas, lo que conlleva a un temor totalmente injustificado de contraer el SIDA al donar sangre, y que origina su grave restricción.

De todo esto se ha aprendido una lección clave en esta epidemia: la ciencia por sí sola no es suficiente, y a pesar de los conocimientos acumulados en cuanto a los defectos inmunes, tratamiento médico, e investigaciones que buscan el desarrollo de una vacuna, aún no se tiene como curar esta enfermedad ni como prevenir su desarrollo en las personas infectadas por el virus.

Mecanismos de la infección del sistema nervioso central por el VIH y patogénesis del complejo demencia-SIDA.

El involucro del SNC en la infección del VIH puede manifestarse como un cuadro clínico complejo redefinido por un grupo trabajo de la Academia Americana de Neurología(AAN) como un complejo cognitivo/motor asociado al VIH-1. Las manifestaciones más severas de la enfermedad se han dividido en *complejo demencial asociado al VIH-1* y *mielopatía asociada al VIH-1* y las formas menos severas de la enfermedad como *desórdenes cognitivos/motores menores asociados al VIH-1*. La clínica del síndrome del complejo cognitivo/motor asociado al VIH-1 es conocida generalmente como *complejo demencia SIDA*. Particularmente en adultos, los efectos de la infección por VIH pueden ser complicados por infecciones oportunistas y neoplasias.⁵

Una de las características más enigmáticas de la patología asociada al complejo demencia SIDA es el hecho de que en el SNC la única célula que está infectada por VIH, es la microglia/ monocito.⁶ Las neuronas en particular, no parecen estar infectadas aún en estadios tardíos de la enfermedad, y de estarlo, puede considerarse una condición que define el SIDA. La infección por VIH afecta el SNC de una manera rutinaria y devastadora y los descubrimientos sobre el mecanismo de entrada del virus en las células blanco y las hipótesis de su injuria al SNC se mencionan a continuación.

VIH

El VIH pertenece a la familia de los retrovirus y ha mostrado que posee al menos siete genes adicionales para su replicación⁷. Esta complejidad puede ser responsable de su relación inusual con las células infectadas y al mismo tiempo podría usarse en el futuro para atacar el virus por estrategias terapéuticas diferentes.

Los tres genes que el VIH tiene en común con otros retrovirus simples son *gag*, *pol*, y *env* y los genes adicionales son *tat* y *rev* que son interesantes porque tienen una función reguladora positiva importante en las replications virales.

Mecanismos de infección viral y Descubrimiento de coreceptores para el VIH sobre las células blanco.

El VIH, tiene como muchos otros virus lentos, un restringido tropismo celular. Esto conduce a las células a tener una afinidad alta con el receptor CD4.⁷ Consecuentemente el tipo celular más susceptible a la infección por VIH es la célula más dotada de moléculas CD4 en la superficie, o sea el linfocito T ayudador.

El contacto del virus con las células blanco es mediado por la interacción entre la glicoproteína Gp-120 de la superficie y el receptor CD4 y ocurre en sitios específicos, su integridad es esencial para la interacción satisfactoria.

Después de la unión viral, una serie de eventos aun no claros, resultan en una introducción del virión lo cual puede suceder posiblemente por endocitosis del receptor o por fusión en la membrana. Parece ser que la proteína gp41 tiene un papel principal en la entrada viral y en el gp120, se han identificado dos regiones para la unión con el VIH, estas son las regiones V3 y V1/V2. En los últimos dos años, hay numerosos reportes sobre la importancia de un número de moléculas receptoras en la superficie de las células T y los macrófagos para una entrada satisfactoria del virus en su interior. Se cree que estas moléculas pueden actuar como coreceptores junto a los CD4, para que el virus penetre adecuadamente en ellos.

El primer coreceptor para la entrada del VIH fue identificado sobre las células T y se llamó *fusin*, y desde entonces diferentes coreceptores han sido identificados. Esto ha abierto una ventana tremenda para el ensayo de nuevas sustancias terapéuticas que pueden ayudar a bloquear la entrada del virus en las células blanco por competencia con las moléculas coreceptoras.

Maduración viral.

Una vez introducido el virus, su RNA es transcrito de manera reversa en un DNA proviral por codificación de la transcriptasa reversa⁷ Esto conduce a la generación de una replica de DNA de doble cadena del RNA original del virus. Una gran cantidad del virus permanece en el citoplasma y una porción entra al núcleo de la célula infectada y es integrado en el genoma celular. Esto es un elemento importante en el proceso infeccioso porque puede ser uno de los mecanismos de escape del virus de la detección inmunológica durante la fase latente o persistente de la infección. La replicación del VIH generalmente ocurre en la minoría de las células infectadas

Hay una secuencia de eventos que tienen que ser respetados para una formación ordenada del virus infectante.⁷ y hay evidencia que indica que la replicación viral es estimulada por la activación celular que puede producirse por diferentes eventos, desde la infección con otros virus, hasta la actividad por el contacto con otros antígenos⁷. La unión de los factores de transcripción del huésped con el VIH inicia el proceso de transcripción, eventualmente llevando a la maduración del virus.

Entrada del virus al SNC.

El mecanismo exacto de entrada del virus al SNC no es conocido, sin embargo, su infección es un evento temprano como se sabe por la presencia de anticuerpos producidos contra el VIH intratecalmente y por el aislamiento directo del virus desde el LCR.⁸ El virus puede alcanzar el cerebro como virus libre en el torrente sanguíneo o infectando células endoteliales, o puede ser llevado al SNC por células mononucleares infectadas, linfocitos T o monocitos (hipótesis del caballo de Troya). La hipótesis más atractiva es que las células mononucleares llevan el virus a través de la BHE. Algunos estudios han mostrado que los monocitos infectados se adhieren a las células endoteliales mejor que las células no infectadas y esto puede constituir el mecanismo inicial de entrada de los monocitos infectados al SNC, lo cual es facilitado por la adhesión de moléculas a las células endoteliales y es mediado por citoquinas. Las moléculas por interacción con los correspondientes integrantes de las células inflamatorias, pueden producir enlentecimiento de estas células, adhesión al endotelio y eventualmente paso a través del endotelio. Además, una vez que ha ocurrido el contacto inicial y la adhesión entre los monocitos infectados y las células endoteliales puede incrementarse el gradiente de citoquinas en la interfase del endotelio debido a que los monocitos infectados y activados son sus principales productores, lo que favorece la adhesión y trans migración de estas células en el SNC. Entonces, la evidencia orienta hacia un mecanismo indirecto de entrada viral más que por el compromiso de la BHE por un daño directo endotelial de la célula infectada.

Mecanismos de disfunción del SNC.

La patología de la infección por VIH en el cerebro se caracteriza principalmente por la acumulación de microglia/monocitos alrededor de los vasos sanguíneos y el parénquima adyacente así como por la presencia de células gigantes multinucleadas; estas células constituyen el mayor reservorio de VIH en el cerebro de pacientes infectados y alrededor del infiltrado celular, se observa

palidez de la sustancia blanca cuya alteración más característica es su destrucción a manera de parches y la presencia de numerosos astrocitos reactivos que pueden estar presentes también en la sustancia gris profunda, particularmente en el tálamo y el núcleo lenticular

La corteza cerebral generalmente se afecta menos que las porciones profundas del cerebro. Allí pueden encontrarse nódulos esparcidos de células gigantes y microgliales, acompañados por reacción astrocítica localizada incluyendo la disminución en el número de neuronas y especialmente alteraciones dendríticas y sinápticas que se cree probablemente resulta de neurotoxicidad indirecta, lo cual se apoya en hallazgos que indican que la severidad del involucro neurológico no se correlaciona necesariamente con la carga viral.

Codificación de moléculas del virus con posible neurotoxicidad.

Los dos componentes virales que se han implicado con neurotoxicidad son tat y gp 120. Se desconoce si son producidos directamente por tat o a través de otras células como los astrocitos, pero parece que son mediados a través de aminoácidos excitatorios ya que pueden prevenirse mediante el tratamiento con antagonistas de los receptores para estos.

El gp 120 fue el primer componente viral que se implicó con la neurotoxicidad, tanto en estudios in vivo como in vitro. En humanos con infección cerebral por VIH se encuentran dendritas tortuosas con pocas ramas, sugiriendo que el gp 120 puede tener un papel importante en el daño neuronal y que puede prevenirse por aplicación de antagonistas de N-metil-D-aspartato sugiriendo que la actividad neurotóxica del gp 120 puede ser mediada indirectamente por otros factores. También se han propuesto los efectos directos del gp 120 sobre los astrocitos, y se sugiere que puede producir alteración de la señal de transducción, llevando eventualmente a gliosis, la cual es un componente importante de la patogénesis asociada al VIH.

DEMENCIA ASOCIADA AL VIH

La demencia por VIH I también llamada encefalitis subaguda, encefalopatía por VIH, y desorden cognitivo-motor asociado al VIH es una de los más frecuentes complicaciones neurológicas de la infección por VIH. Su prevalencia ha sido reportada entre 7.5%-27%⁴. Los estudios de patología indican que al menos dos terceras partes de las autopsias realizadas en pacientes con SIDA demostraron sus características Usualmente ocurre en asociación con inmunosupresión avanzada, y los síntomas son generalmente graduales y progresan insidiosamente en semanas a meses.

Los síntomas tempranos más comunes de demencia por VIH pueden subdividirse en tres categorías principales: cognitivos, motores y de conducta. El síntoma cognitivo primario es la amnesia asociada con entecimiento mental y de habilidades motoras. La pérdida del balance y debilidad de miembros inferiores son síntomas motores tempranos. Los síntomas de alteración de la conducta más comúnmente observados son la apatía y el aislamiento social, los cuales frecuentemente son erradamente diagnosticados como depresión. Algunas veces la psicosis orgánica, como la manía, puede ser una manifestación primaria de la demencia por VIH.

En el curso temprano, los síntomas y signos pueden ser sutiles. Los tests neuropsicológicos son útiles para mostrar la disfunción cognitiva y proveer marcadores cuantitativos de la progresión de la enfermedad¹⁰. A medida que la demencia avanza, el empeoramiento cognitivo es más obvio, con retardo psicomotor y marcadas alteraciones de conducta. Para este momento los signos neurológicos tales como paraparesia, incontinencia, temblores y convulsiones son más comunes.

Sidtis y Price desarrollaron un sistema de estadiaje para el complejo demencia SIDA que clasifica los pacientes desde normales (grado 0) a un estado terminal vegetativo (grado 4). Grado 0.5 (demencia subclínica) involucra pacientes en quienes el diagnóstico de su enfermedad puede ser difícil.

El ataque y progresión de la demencia por VIH es variable. Más comúnmente, ocurre en fases tardías de la enfermedad, cuando la cuenta de linfocitos CD4 es menor de 200 células por milímetro cúbico. El déficit neurológico usualmente progresa de forma insidiosa, aunque una progresión rápida puede ocurrir.

Diagnóstico.

No hay estudios de laboratorio o de imagen específicos para la demencia asociada a VIH y su diagnóstico se hace por exclusión. Estudios de biometría hemática y de líquido cefalorraquídeo son útiles para descartar infecciones sistémicas. Alteraciones del líquido cefalorraquídeo están frecuentemente presentes e incluyen elevación de las proteínas totales, pleocitosis moderada, aumento de la fracción total de inmunoglobulina, síntesis intratecal de Ig G anti-VIH, y bandas oligoclonales, pero se pueden encontrarse anomalías similares en pacientes con infección por VIH y sin síntomas neurológicos. Cuando otras causas potenciales de demencia son excluidas, marcadores de líquido cefalorraquídeo de activación inmune, tales como microglobulina B2, neopterin, y quinolinato pueden ser útiles en el diagnóstico de demencia por VIH.

Los estudios de imagen son importantes para excluir otras infecciones o procesos neoplásicos, y aportan información que apoyan el diagnóstico de demencia. Los estudios de neuroimagen generalmente muestran cantidades variables de pérdida de volumen, dilatación ventricular, y anomalías focales o difusas de la sustancia blanca¹¹ (Fig. 1 AyB). Aunque estos hallazgos no son específicos, varios estudios han mostrado una estrecha correlación entre la cantidad de pérdida de volumen en las imágenes por resonancia magnética (IRM) y la severidad de la demencia por VIH^{12, 13}, sin embargo, otros estudios no han confirmado esta asociación. Las características clínicas de la demencia por VIH sugieren predominantemente enfermedad subcortical¹⁴ lo cual es apoyado por estudios morfométricos y de neuroimagen.

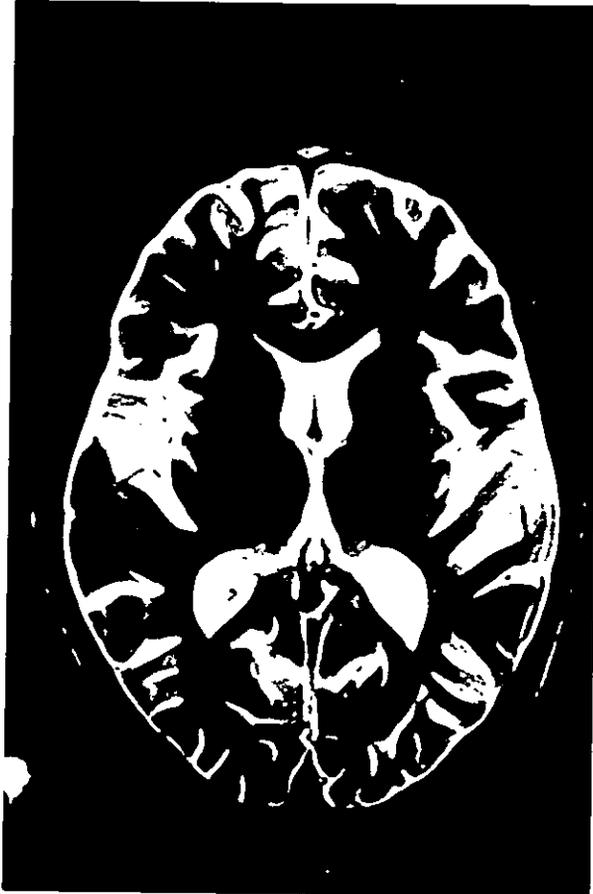


Figura 1 A: Paciente masculino de 32 años con demencia asociada al VIH. IRM corte axial en secuencia T2. Nótese el aumento importante, generalizado, de los espacios subaracnoideos de la convexidad y de los valles silvianos.



Figura 1 B: IRM del mismo paciente. Corte coronal en secuencia T2. Se hace más evidente la pérdida de volumen generalizada.

Hallazgos Neuropatológicos.

Una variedad de anomalías neuropatológicas ha sido descrita en personas con demencia por VIH, incluyendo presencia de células gigantes multinucleadas y otros infiltrados inflamatorios celulares (encefalitis por VIH), gliosis reactiva y palidez difusa de la sustancia blanca (leucoencefalopatía por VIH). Se ha llegado al consenso de que los componentes claves del diagnóstico patológico de la encefalitis por VIH son múltiples focos de microglia, macrófagos, y células gigantes multinucleadas o la presencia de células infectadas por VIH en el sistema nervioso central. Sin embargo, los cambios patológicos en los cerebros de personas con demencia por VIH son frecuentemente menos prominentes que lo que sus síntomas clínicos pudieran predecir.

Aunque la palidez de la sustancia blanca ha sido atribuida frecuentemente a desmielinización, otra explicación es que la enfermedad resulte de alteración de la barrera hematoencefálica

Tratamiento.

Diversos estudios reportan un efecto benéfico de la zidovudina en adultos con demencia por VIH y en niños con encefalopatía progresiva, pero esto aún es controvertido y aun no se indica la dosis a la que puede ser profiláctica en la prevención del primer ataque de demencia por VIH pero diferentes estudios controlados han mostrado que altas dosis son más efectivas. En personas con demencia progresiva a pesar de estas altas dosis, la terapia con agentes antiretrovirales alternativos como la dideoxynosina, puede ser iniciada, aunque existen datos que indican que su eficacia es limitada. Algunos agentes experimentales están siendo investigados para tratar la demencia por VIH, e incluyen la nimodipina (bloqueador de los canales del calcio), pentoxifilina (factor antagonista de necrosis tumoral), memantine (antagonista de N-metil-D-aspartato), delavirdine (inhibidor no nucleótido de la transcriptasa reversa), y peptido T (pentapeptido análogo de gp120 {15}).

INFECCIONES BACTERIANAS INTRACRANEALES EN PACIENTES CON SIDA

Una vez han sido eliminadas la sífilis y las micobacterias²² como causa de infección bacteriana común del sistema nervioso central en pacientes VIH-positivos, un grupo de especies bacterianas poco comunes debe ser considerado. Frecuentemente el involucro por estos organismos ocurre como complicación de infecciones preexistentes fuera del SNC o puede ser una manifestación severa de bacterias patógenas más comunes y aunque no sirven para definir el SIDA, conservan importancia para identificarlo. Incluidas en este grupo se encuentran los *Rhodococcus (Corynebacterium) equi*, *Bartonella (rochalimaea) henselae*, *listeria*, *nocardia asteroides*, y *salmonella*. Frecuentemente su apariencia por imagen es sutil e inusual y la mayoría responden al tratamiento con antibióticos. La TC contrastada o las imágenes por RM son las modalidades de imagen utilizadas en estos pacientes. Las imágenes por RM sin medio de contraste son más sensibles anomalías parenquimatosas cerebrales que las de TC contrastada. La RM utilizando gadolinio es más sensible que la TC contrastada para lesiones intraaxiales y extraaxiales. Los patrones de refuerzo en TC con medio de contraste son similares pero menos extensos que los patrones de refuerzo con gadolinio en RM (Figura 2 A).

Los abscesos cerebrales, como manifestación de infección de este grupo de organismos inusuales, tienen una apariencia de imagen similar a la de los abscesos cerebrales en pacientes inmunocompetentes. La manifestación inicial de la infección bacteriana en el parénquima cerebral es la cerebritis, donde la imagen demuestra un efecto de masa moderado con edema, y pobre reforzamiento con el contraste. En los estudios de TC se aprecia un área hipodensa con efecto de masa y en los de RM en T1 hay un área de disminución de señal en comparación al parénquima cerebral y en T2 un área de incremento de la misma. Por ambos métodos, se identifica un efecto de masa moderado y puede presentarse un halo de refuerzo periférico con el contraste en estados de cerebritis tardía, antes de la formación de la verdadera cápsula del absceso (Figura 2 B). Con la formación de cavidades de verdaderos abscesos, una masa hipodensa con edema a su alrededor es vista en TC y puede ser aparente un halo ligeramente hiperdenso que refuerza de manera homogénea. En imágenes de RM, el centro de la cavidad es hipointenso en T1 e hiperintenso en T2, la pared es frecuentemente delgada y presenta un reforzamiento marcado posterior a la administración de gadolinio. No hay diferencia clara entre las características de la cavidad de un absceso causado por *B. Henselae* o *R. Eequi* de la cavidad de uno causado por *Estafilococo aureus*.

Rhodococcus Equi

El *R. Equi* es un bacilo gram positivo aeróbico, inmóvil, que no forma esporas, comúnmente encontrado en las raíces y en el pasto de los animales. Los humanos son huéspedes típicos en quienes más comúnmente ocurren abscesos pulmonares y extrapulmonares, infecciones respiratorias y linfadenitis²³.

Los reportes de infecciones en humanos con *R. Equi* tienen limitada información epidemiológica. El 32% de los casos reportados con datos valiosos documentan la transmisión posterior a la exposición de tierra contaminada.²³ Las infecciones humanas son frecuentemente encontradas en pacientes con inmunosupresión.

Las imágenes de la infección del SNC con *R. equi* son similares a la de otros abscesos cerebrales bacterianos. Hay una masa intracerebral hipodensa con refuerzo periférico y edema a su alrededor. Pueden presentarse abscesos múltiples tanto en el compartimento supratentorial como infratentorial y pueden ocurrir como recaída de una infección inicial

El *R. Equi* es susceptible a la eritromicina, rifampicina, ciprofloxacina, aminoglicosidos, y glicopéptidos, recomendándose una terapia combinada. Las infecciones intracraneales pueden ser difíciles de erradicar porque el organismo puede persistir en el cerebro dentro de los macrófagos.

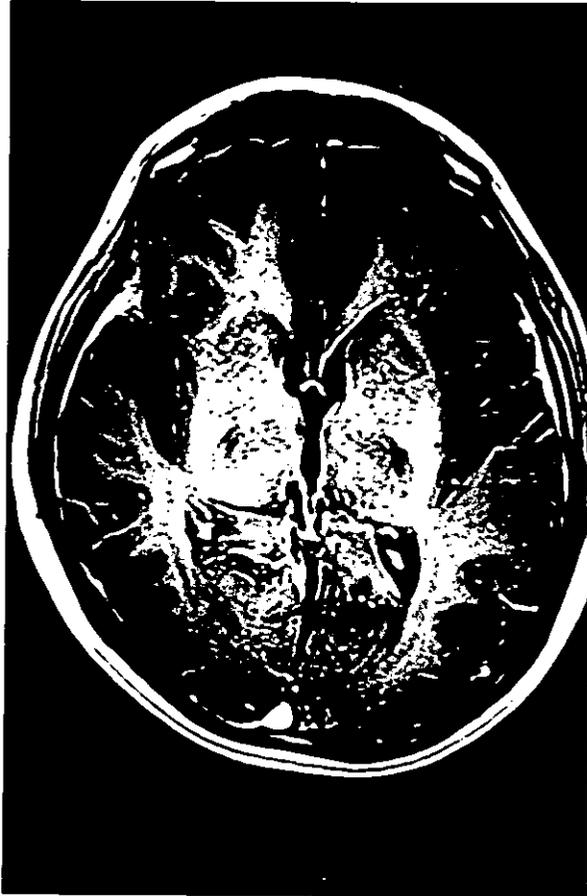


Figura 2 A: Masculino de 30 años. IRM. Corte axial en secuencia T1 con gadolinio. Se aprecia refuerzo grueso y continuo de las meninges por cuadro de meningitis bacteriana.

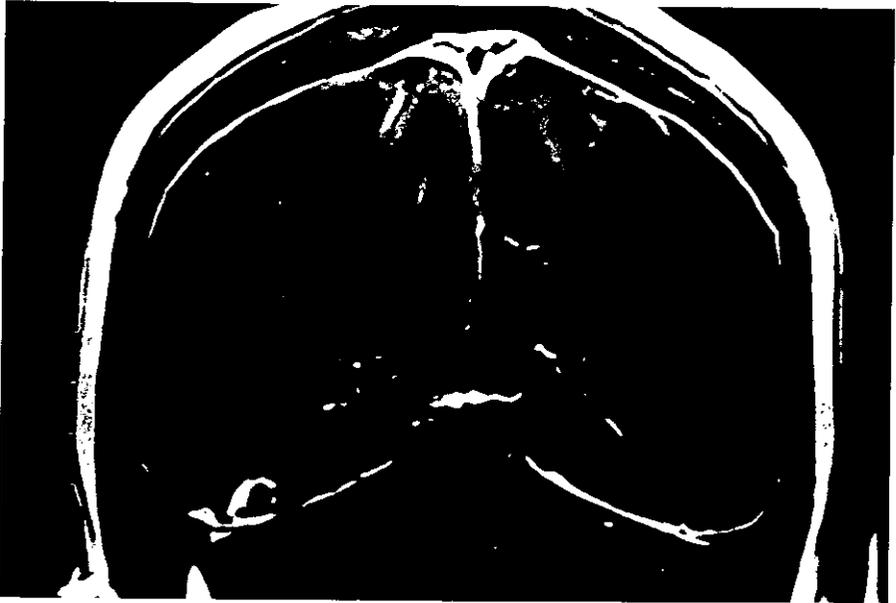


Figura 2 B: IRM. Corte coronal en secuencia T1 con gadolinio, con refuerzo meníngeo e imagen redondeada en circunvolución temporal inferior derecha, con halo de refuerzo periférico en relación a cerebritis tardía.

Esto puede condicionar recaídas durante y después de la terapia antibiótica y sugiere que un paciente con SIDA, debe continuar profilaxis indefinidamente similar a la estrategia de tratamiento usada con otras infecciones. La mortalidad de los pacientes con SIDA y *R. Equi* es del 25% al 50%.

Bartonella Henselae.

La *B. Henselae* es un bacilo pleomórfico catalasa-negativo, oxidasa-negativo, gram negativo que requiere sangre para su crecimiento. La *B. Henselae* ha sido asociada con una variedad de procesos clínicos. En los pacientes VIH positivos la *B. Henselae* ha sido asociada con angiomatosis basilar, peliosis hepática basilar, adenitis, neuroretinitis, y meningitis aséptica y es controvertida su asociación con encefalopatía en el SIDA. Los estudios de imagen en el grupo inmunocompetente con infección por este organismo han sido subdiagnosticados. Los pacientes VIH positivos y enfermedad neurológica (complejo demencia SIDA, mielopatía asociada a VIH, meningitis crónica, y neuropatías demielinizantes inflamatorias agudas o crónicas) han sido evaluados para detectar la presencia de anticuerpos para este organismo, y se han aislado por inmunoanálisis enzimáticos, anticuerpos específicos tipo inmunoglobulina G (IgG) de muestras séricas y de LCR. Este organismo como factor etiológico en la encefalopatía por SIDA permanece como una conjetura.

La identificación de *B. Henselae* es usualmente hecha por la demostración de formas basilares dentro de las células endoteliales. Las bacterias se tiñen positivamente con la tinción de Warthin-Starry silver y frecuentemente hay un infiltrado neutrofílico asociado. El tratamiento de la infección con eritromicina parece ser efectiva.

Actinomicetos (especies de Nocardia).

La *Nocardia* es un organismo aeróbico, gram positivo, de filamentos ramificados, con una tinción ácida variable y rápida. Se encuentra en la tierra y en los vegetales en descomposición y la ruta usual de exposición, es la inhalada. La infección inicial es comúnmente pulmonar y las infecciones secundarias ocurren posterior a la bacteremia con diseminación hematogéna. La infección por *Nocardia* asteroides, la infección actinomicótica más común en humanos, típicamente infecta el pulmón, cerebro y la piel. Aunque las infecciones por *Nocardia* son más comunes en pacientes inmunocomprometidos, la frecuencia de casos reportados en pacientes con SIDA permanece baja. Hay Series tempranas reportadas de infecciones por *Nocardia* como complicación de SIDA en 0.3% a 1.8% de pacientes.

Las infecciones por *Nocardia* en pacientes VIH positivos es similar a la de los individuos no inmunocomprometidos. Los abscesos cerebrales por *Nocardia* tienden a ser multiloculados y tienen una pared delgada. Los abscesos pueden ser únicos o múltiples y se localizan en situación supra o infratentorial. Los estudios por TC sin administración de material de contraste muestran una masa inespecífica hipodensa con un halo delgado de refuerzo posterior a la administración del material de contraste. Las imágenes por RM en secuencia T1 muestran una cavidad central la cual es hipointensa al parénquima e hiperintensa al LCR. Con secuencias T2 la cavidad central permanece hiperintensa, aunque hay una señal más baja que el edema a su alrededor. La pared es compleja, con un halo interior hipointenso y una señal mixta en la zona periférica. La señal baja de la periferia refuerza posterior a la administración de material de contraste.²⁴ En una serie de pacientes reportados, 5 de 9 presentaron hidrocefalia, 4 de 9 tuvieron evidencia clínica de meningitis y 5 de 9 nódulos subependimarios.

El tratamiento de la infección se hace con sulfonamidas y drenaje quirúrgico de las lesiones más grandes. La sensibilidad de la *Nocardia* a las sulfonamidas y la apariencia relativamente poco común de la infección en la población general, se sugieren como la razón de la baja incidencia reportada en los pacientes con SIDA.

Listeria Monocytogenes

La *L. Monocytogenes* es un bacilo móvil gram positivo que tiende a infectar las mujeres en embarazo, neonatos e individuos con función alterada de las células T. La comida contaminada es una fuente importante de listeriosis, sea epidémica o esporádica y La leche no pasteurizada, el queso fresco y las comidas preparadas como la ensalada de col son fuentes típicas. Los estudios en Europa y Estados Unidos documentan que el incremento en la incidencia de la listeriosis en individuos inmunocomprometidos, incluye pacientes VIH positivos, leucémicos, transplantados, insuficientes renales y aquellos con terapia esteroide entre otros. Similar a otros procesos en pacientes con SIDA, aunque la incidencia de la infección es baja, esta es más alta que en pacientes inmunocompetentes.

Las manifestaciones de listeriosis en pacientes VIH positivos son similares a las de aquellos individuos no inmunocomprometidos. En una revisión de 20 casos reportados de infección por listeria en pacientes VIH positivos, meningitis se presentó en 9, bacteremia en 9, absceso cerebral en 1 y endocarditis en 1. Otro reporte de 7 pacientes VIH positivos documentó meningitis en 3, bacteremia seguida de meningitis en 1, y absceso cerebral posterior a meningitis en 1. No se ha reportado a la fecha si en pacientes VIH positivos, la rombomesencefalitis es propia de la infección por listeria. Esta puede ser diagnosticada con imágenes de RM por incremento en la señal en secuencias T2 y un refuerzo anormal con gadolinio en secuencias T1 en la medula y el puente. Aunque los hallazgos por imagen no son a menudo discutidos, los estudios de TC parecen contribuir poco al diagnóstico de meningitis por *Listeria*. El absceso cerebral con edema a su alrededor causado por este organismo ha sido identificado por RM.²⁵

El tratamiento de elección es la penicilina o la ampicilina combinada con un aminoglicósido. La mortalidad para los pacientes con meningitis por *L. Monocytogenes* es del 30% al 62% en la mayoría de la población incluyendo pacientes VIH positivos y receptores de transplante renal.

Estreptococo, Estafilococo, Salmonela.

Hay reportes aislados de involucro intracraneal por estos patógenos más comunes. Por ejemplo, el *Estreptococo Neumonie* ha sido descrito como el agente patógeno en un paciente VIH positivo con abscesos cerebrales múltiples y sin otro foco de infección. Los estudios por TC demostraron dos lesiones que presentaron refuerzo periférico y edema a su alrededor, similar a la apariencia de otros abscesos bacterianos. Quienes reportaron este caso, junto a otras manifestaciones inusuales de infección por *Estreptococo Neumonie* sugirieron que las manifestaciones severas de infecciones comunes pueden llegar a ser predominantes en individuos VIH positivos.²⁶ El *Estafilococo Aureus* es otro patógeno común que es ocasionalmente encontrado en población VIH positiva. Los casos aislados de abscesos cerebrales por este organismo han sido reportados en pacientes VIH positivos e historia de abuso de drogas IV.

La infección por *Salmonela* se encontró en el 2% de los pacientes VIH positivos. La infección se transmite comúnmente por la comida y vehículo usual son huevos y pollos mal cocidos, materia orgánica, y otros alimentos de origen animal. En estos pacientes, la bacteremia recurrente es la manifestación más común de la salmonelosis. Hay reportes aislados de meningitis, empiema subdural y abscesos intracraneales, complicados por osteomielitis, en individuos VIH positivos.²⁷ Aunque la incidencia de compromiso intracraneal por especies de salmonela en pacientes VIH positivos es baja, esta es tan alta como en la población inmunocompetente. Por ejemplo, la meningitis por salmonela tiene una incidencia de 0.15% en individuos inmunocompetentes y de 7.5% en pacientes con SIDA.²⁷ Las imágenes de infección por salmonela del SNC pueden mostrar hidrocefalia, abscesos cerebrales, o mostrar cambios parenquimatosos pequeños.

INFECCIONES VIRALES

El VIH-1 infecta selectivamente linfocitos humanos T o las subseries de ayudadores/inductores que son responsables para inducir y coordinar los componentes citotóxicos de la respuesta inmune. Como resultado de este neurotropismo, el VIH causa encefalitis subaguda en el cerebro y mielopatía vacuolar en la medula espinal originando déficits neurológicos y varias manifestaciones neuropsiquiátricas. A causa del defecto profundo en la inmunidad celular, los pacientes son también susceptibles a infecciones virales oportunistas, tales como citomegalovirus (CMV), JC (llamado así, por las iniciales del nombre del paciente de quien fue aislado el virus por primera vez) papovavirus que causa leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), virus herpes tipo 1 (VHS-1), y virus varicela zoster (VZV).

Junto a los tests neuropsicológicos y los estudios de laboratorio del LCR, varias modalidades de imagen han sido usadas en el trabajo inicial de pacientes con SIDA con una causa viral presuntiva para su queja neurológica. Estos incluyen TC con material de contraste, RM usando grados cualitativos y medidas cuantitativas de radios cerebrales bicaudados y bifrontales, PET, SPECT y Espectroscopia por RM.

Aunque la imagen funcional con PET ha sido primariamente reservada para distinguir la toxoplasmosis del linfoma primario⁴⁰ el SPECT y la espectroscopia han sido usadas extensivamente en un intento de determinar el daño asociado con la infección del VIH antes que los hallazgos neuroanatómicos aparezcan en la TC o la RM. Para otras infecciones virales, la imagen por RM continua siendo la modalidad de elección a causa de la resolución de contraste superior, su capacidad multiplanar, la pérdida de los artificios por el hueso especialmente en la fosa posterior, y una gran sensibilidad en la detección de la presencia y extensión de las lesiones parenquimatosas.⁴¹

Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

La manifestación más común del sistema nervioso central en SIDA es una encefalomiелitis subaguda relacionada a la invasión directa de las neuronas por el virus neurotrópico, VIH-1. Clínicamente los pacientes pueden presentar cefalea, deterioro de la función mental (pérdida de la memoria, dificultad para hablar), alteraciones en los movimientos (bradicinesia), o sensación de déficit (hipoestesia) y la progresión hacia la disfunción del comportamiento, pérdida del control vesical e intestinal, desorientación y demencia ocurren eventualmente. Los términos *complejo demencia-SIDA*, *complejo cognitivo-motor asociado al VIH-1*, y *demencia asociada al VIH-1* han sido aplicados para las formas más severas de desorden neurocognitivo.⁴² Así, es imperativo aclarar lo que significa el diagnóstico de los cambios tempranos dentro del cerebro e intentar su control o demorar las consecuencias conocidas.

Ha sido interesante la correlación secuencial de los exámenes neurológicos y neuropsicológicos, con las lesiones en la sustancia blanca vistas en TC y RM. La mayoría de los estudios coinciden en que no hay incremento apreciable en las anomalías por RM en pacientes positivos asintomáticos comparados con controles normales pero otros estudios indican que es difícil evaluar la severidad de la demencia basada en hiperintensidades de imágenes por RM en secuencias T2 en la sustancia blanca profunda pero que hay una correlación positiva entre la demencia progresiva y la progresión de las lesiones identificables, especialmente en el curso tardío de la enfermedad.⁴³

Posterior al ajuste para la edad y el estado inmune, las relaciones entre la pérdida de volumen cerebral (radios entre ventrículos cerebrales, bifrontal y bicaudado) y el empeoramiento progresivo cognitivo ha sido sustentado (Figura 1 A y B). En 1991, Post y colegas⁴³ estudiaron 119 pacientes VIH positivos encontrando que la atrofia fue más frecuente en el grupo con síntomas neurológicos. Una correlación positiva fue también encontrada entre la cuenta de linfocitos CD4 bajos (menor de 400 células por mm³) y la atrofia cortical pero no con lesiones de la sustancia blanca. En 1992, Daf

Pan y colegas⁴⁴ estudiaron 116 individuos infectados con el VIH y concluyeron que la asociación del alargamiento del radio bicaudado (BCR) es más fuerte que el radio de los ventrículos cerebrales (VBR) para la evaluación de la relación entre el empeoramiento cognitivo y la atrofia cerebral. Esto puede ser debido al hecho de que el VIH tiene una predilección topográfica por el putamen y el tálamo temprano en el curso de la enfermedad.

La extensión de síntomas clínicos y la patología es a menudo más grande que la esperada por la cantidad de virus detectada, sugiriendo la influencia de mecanismos indirectos tales como la citotoxicidad de las proteínas retrovirales, la disrupción de la BHE, y el daño mediado por el sistema inmune.

Las imágenes de SPECT son más sensibles que las imágenes contrastadas por RM y TC en la detección de defectos cerebrales en pacientes con SIDA. El Tecnecio 99 hexametilpropilenoaminóxima (Tc99mHMPAO) y el I-123 iodoamfetamina (¹²³I-IMP), ambos agentes de perfusión cerebral, han demostrado una disminución en el flujo sanguíneo regional en los pacientes con encefalopatía progresiva por SIDA. La imagen por SPECT con talio-201, como marcador tumoral, se ha reservado para diferenciar linfoma e infección por toxoplasma.⁴⁶

Otra herramienta útil en un intento por predecir al VIH-1 como causa de la demencia es la Espectroscopia por RM. En la determinación de la presencia de la encefalopatía progresiva en pacientes con SIDA, la espectroscopia por RM parece ser más sensible y específica que la imagen por RM y los tests inmunológicos. Una reducción significativa en el *N*-acetyl aspartato (NAA), un marcador metabólico de neuronas, ocurre en pacientes con SIDA y demencia.⁴⁷ La espectroscopia por RM también ha mostrado elevación en la colina, antes de la degradación del NAA y previo a los hallazgos de imagen por RM y el primer ataque de demencia. Este hallazgo sugiere que la rata del NAA a colina puede proveer un marcador útil no invasivo para una detección temprana de la injuria cerebral y la pérdida neuronal asociada a la infección por VIH y puede monitorizar la progresión de la enfermedad. Sobretudo, la espectroscopia con tiempos de eco cortos ayuda a detectar anomalías tempranas en pacientes asintomáticos.

No obstante las admirables investigaciones en progreso, la TC contrastada y la RM permanecen como la herramienta diagnóstica principal en el diagnóstico de la encefalopatía por VIH. La mayoría de los pacientes tienen cambios involutivos inespecíficos, difusos, y progresivos que involucran el cerebro, cerebelo y el tallo cerebral fuera de la proporción de los cambios relacionados a la edad. Típicamente, hay predominio central y pérdida de volumen cerebral, representada por dilatación ventricular y un patrón exvacuo (Fig. 1 A y B). Aunque hay estudios que muestran una correlación entre el incremento de la atrofia y el empeoramiento de las funciones cognitivas, tales como disminución de la atención, velocidad del proceso de información y lectura eficiente, otros estudios no la han demostrado.

La progresión de la enfermedad resulta en grandes áreas hipodensas en TC o hiperintensas en secuencias T2 de RM, casi simétricas, confluentes o parchadas. Estas anomalías son localizadas en la sustancia blanca profunda periventricular y en los centros semioviales, y más escasamente en la sustancia blanca subcortical y la sustancia gris cortical.³⁷ Las regiones correspondientes en imágenes de secuencias T1 pueden aparecer isointensas o medianamente hipointensas, una característica que puede ser útil en diferenciar encefalopatía por VIH de otras enfermedades de la sustancia blanca, tales como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) que causa hipointensidad más marcada en imágenes T1). Estas lesiones encontradas en la encefalopatía por VIH no refuerzan con el material de contraste y no se asocian a efecto de masa. Se pensó que reflejaban áreas de demielinización difusa, inflamación, o vacuolación asociada a la infección severa por VIH. El diagnóstico diferencial incluye edema vasogénico, enfermedad demielinizante primaria, LMP, y CMV. Las imágenes por RM pueden ser útiles en el seguimiento de pacientes para evaluar la eficacia del tratamiento, aunque el mayor problema en la interpretación de las imágenes por RM en pacientes con SIDA ha sido la pérdida de la especificidad de los hallazgos, la frecuente coexistencia de las diferentes patologías, y las infrecuentes pruebas patológicas.⁴²

Adicionalmente un estudio de 21 pacientes con encefalitis por VIH por Post y asociados ⁴³ mostró que la TC y la RM fueron relativamente insensibles en los estadios tempranos de involucro, manifestados patológicamente por nódulos microgliales microscópicos diseminados con células gigantes multinucleadas. La baja sensibilidad de la tomografía computada y la RM es probablemente debida al pequeño tamaño de los nódulos microgliales (50-100 μ m) comparados con la resolución del grosor de 5mm de las imágenes RM y el efecto parcial de volumen inherente.

Un tópico particularmente controversial ha sido las hiperintensidades incidentales focales localizadas dentro de la sustancia blanca subcortical, conocidas también como objetos brillantes no identificados. En 1991 Post y asociados ⁴³ mostraron una pequeña pero significativa diferencia en el número de lesiones entre pacientes VIH positivos sintomáticos y asintomáticos, pero contrariamente a esto, otros estudios han mostrado igual número de objetos brillantes no identificados en grupos VIH positivos y VIH negativos y sin correlación con hallazgos médicos, inmunológicos, neurológicos, o neuropsicológicos. También, no hubo casos en los cuales las lesiones puntiformes se agrandaran o evolucionaran a unos patrones confluentes de encefalitis y de hecho, no hay correlación histopatológica para estos hallazgos y ellas pueden no ser usadas como indicadores para encefalopatía por VIH. Estas lesiones se pensó representaban demielinización patológica parcial, incremento del fluido perivascular, y gliosis moderada pero otras posibles causas incluyen el abuso de drogas, inflamación/vasculitis previa, quistes congénitos cerebrales pequeños, divertículos ventriculares y menos probablemente, arteriosclerosis.

Una enfermedad única de la sustancia blanca ha sido descrita en un pequeño número de pacientes con infección por VIH-1. El sello de esta entidad es la recuperación clínica del déficit neurológico seguido por recaída de la enfermedad que semeja esclerosis múltiple. Este desorden demielinizante parece preceder al reconocimiento del VIH-1 u ocurrir concomitantemente con la infección del VIH-1. Pero más estudios son necesarios para determinar si el VIH-1 y la esclerosis múltiple son alteraciones asociadas o si el VIH-1 enmascara una propensión a desarrollar esclerosis múltiple.

Otra anomalía pobremente entendida en los pacientes con VIH-1 es la mielopatía vacuolar y la palidez del tracto, una vacuolización parchada en las columnas laterales y posteriores del cordón espinal que ocurre más frecuentemente en la región torácica. Puede haber lesiones tempranas con pequeños números de vacuolas llenas con macrófagos intramielínicos y lesiones tardías que muestran demielinización, gliosis astrocítica, necrosis y racimos de macrófagos.⁴² y no es cierto que el VIH sea directamente patogénico al cordón espinal. En los pacientes con SIDA, la malnutrición, pérdida de peso, y diarreas son comunes y pueden llevar a deficiencias de vitamina B¹², la que también se conoce puede causar un tipo similar de cambios vacuolares. Frecuentemente, el empeoramiento cognitivo y la neuropatía periférica coexisten y se ha demostrado que las imágenes por RM son más sensibles para diferenciar mielopatía vacuolar y palidez del tracto de otras lesiones del cordón espinal en SIDA (fig. 14).

Citomegalovirus

El CMV un subtipo de herpes virus que permanece latente en la mayoría de los adultos que puede reactivarse con el SIDA y ser parcialmente responsable de encefalitis aguda en estos pacientes. Una periventriculitis necrotizante rápida y progresiva y una encefalitis usualmente ocurren en el curso de una coriorretinitis por CMV e infección diseminada por el CMV⁴² El CMV tiene tendencia a diseminarse hacia las meninges y las raíces nerviosas craneales adyacentes dentro del cerebro y pueden causar mielitis/poliradiculopatía con debilidad muscular ascendente en infecciones espinales. Aunque los cultivos de LCR son frecuentemente negativos, su análisis revela pleocitosis con elevación de proteínas e hipogluorraquia. Los cambios neuropatológicos de la encefalitis por CMV incluyen atrofia, necrosis periventricular, pérdida neuronal, demielinización, acúmulos de grandes nódulos microgliales que contienen los cuerpos de inclusión intranucleares

característicos del CMV y, menos comúnmente, necrosis focal parenquimatosa. La distribución periventricular puede ayudar a diferenciar CMV de otras infecciones virales en SIDA.

La TC es menos sensible que las imágenes por RM en detectar encefalitis por CMV y sus hallazgos típicos incluyen bandas irregulares periventriculares hipodensas, las cuales pueden reforzar posterior a la administración del material de contraste. Las imágenes por RM muestran disminución en la intensidad de señal en secuencias T1 e incremento de la misma en secuencias T2 y densidad de protones en las regiones periventriculares. Después de la administración de gadolinio un refuerzo irregular subependimario puede ocurrir, con diseminación centrifuga en el cuerpo caloso y la sustancia gris.⁴¹ Las imágenes por RM pueden ser usadas para asesorar la eficacia del tratamiento con ganciclovir o foscarnet. La sobrevida media de pacientes que se presentan con delirio y empeoramiento progresivo cognitivo fue solamente de 2 meses en 14 pacientes que tuvieron encefalitis por CMV.

Cuando el CMV involucra el cordón espinal y los nervios periféricos, una polirradiculopatía progresiva ocurre con síntomas como dolor sacro, parestesias (*anestesia en silla de montar*), parálisis flácida de las extremidades inferiores, y disfunción de esfínteres con retención urinaria. Esto usualmente ocurre en pacientes con avanzada inmunodeficiencia y con niveles sanguíneos de CD4 menores a 100/mm³.⁴² Las imágenes por RM la modalidad de imagen de elección demuestra un cono pobremente definido y un engrosamiento de la cauda equina en imágenes sin contraste. Posterior a la administración de gadolinio, hay un refuerzo difuso de la superficie pial del cono medular, la cauda equina, y el filum terminale. Adicionalmente las raíces nerviosas se adhieren unas a otras y con las paredes del saco tecal.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.

La LMP es una enfermedad viral devastadora causada por la reactivación de un papovavirus JC latente que fue adquirido durante la infancia. Este virus oportunista infecta y destruye las células oligodendrogiales lo que resulta en una falla del mantenimiento de la mielinización. Substancialmente más pacientes con SIDA (4%) desarrollan LMP que otros pacientes con cualquier otra causa de inmunosupresión, pero la LMP puede aun ser vista con linfoma, leucemia, y en pacientes con drogas inmunosupresoras.⁴² Los pacientes típicamente se presentan con un ataque insidioso de debilidad, afasia, ataxia, o hemiparesia, dependiendo de en donde se localicen las lesiones. Una característica clave en la diferenciación de la LMP de la encefalitis por VIH es que la demencia no es la principal característica de este desorden. El pronóstico ha sido considerado pobre a pesar de múltiples tratamientos. La muerte usualmente ocurre a los 3 a 18 meses del diagnóstico, sin embargo, el mejoramiento espontáneo ha sido documentado.

Las células oligodendrogiales infectadas contienen cuerpos de inclusión virales eosinofílicos. La demielinización resultante es primero en forma de parches involucrando las regiones subcorticales y más tarde pueden diseminarse en la sustancia blanca profunda en un patrón confluyente. La sustancia gris profunda puede también verse involucrada por extensión directa desde la cápsula interna o involucro de fibras pequeñas de mielina que cursan a través de los ganglios basales. La electroencefalografía no ayuda en el diagnóstico de la LMP pero Los ensayos de reacción en cadena de polimerasa de LCR han demostrado ser útiles como test adyuvante en el diagnóstico de la LMP.

La imagen por RM ha demostrado ser mejor que la TC en la evaluación de la LMP (Fig. 9 A). Esta última revela lesiones asimétricas hipodensas las cuales son predominantemente localizadas en la sustancia blanca superficial de las regiones parietoccipitales y pueden ser solitarias o múltiples. Lesiones concomitantes en la fosa posterior son también comunes e involucran los hemisferios cerebelosos, pedúnculos cerebelares y tallo cerebral en orden decreciente.⁴⁹ Las imágenes por RM muestran lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y densidad de protones y la localización periférica, da a estas lesiones un margen externo festoneado (Fig. 9 C). La BHE intacta explica la ausencia de edema y efecto de masa y La ausencia de refuerzo por el contraste es la regla, aunque

unos pocos estudios han reportado que el refuerzo periférico mal definido puede ocurrir (Fig. 9 B)⁵⁰. El uso de otras modalidades de imagen puede ayudar a distinguir la LMP de otras patologías tales como linfoma, toxoplasmosis u otras infecciones oportunistas.

El PET y la fludeoxiglucosa F18(FDG) han sido usadas para diferenciar entre linfoma y causas no malignas de lesiones del SNC y la inspección cualitativa visual y el análisis semicuantitativo usando un contador puede ser usado. La biopsia es el método definitivo para el diagnóstico de la LMP y puede ser necesaria en casos difíciles.

Virus Herpes

Los herpes virus son un gran grupo de virus de doble cadena de DNA que pueden causar enfermedad neurológica aguda importante en su forma primaria o en la reactivación de la forma latente. La familia está formada por VHS-1 y el VHS-2, CMV, virus de Epstein Barr, VZV, Virus B, virus herpes 6 y virus herpes 7; y sus glicoproteínas les confieren particularidades diferentes. En particular el VHS-1 y el VZV han mostrado producir encefalitis atípicas y agresivas, las cuales son tratables si se descubren temprano en el curso de la enfermedad.

Virus Herpes simple tipo 1.

En SIDA, el virus herpes simple 1 se ha reportado por alterar el tallo cerebral y el cerebelo y causar demielinización a causa del tropismo oligodendroglial. Estas localizaciones son atípicas y contrario a la encefalitis típica causada por el virus herpes simple 1 en pacientes inmunocompetentes, los cuales se caracterizan por la reactivación de una forma latente localizada en los ganglios de gasser. En imágenes de RM, los cambios tempranos edematosos aparecen como áreas mal definidas de hipointensidad en secuencias T1 e hiperintensas en secuencias T2 que se diseminan rápidamente en el cerebro. Focos hiperintensos pueden ser visualizados en imágenes de secuencias T1 sin medio de contraste, y un refuerzo girial variable puede ocurrir en estudios contrastados. El SPECT puede mostrar un incremento en la perfusión en las regiones involucradas característicamente cuando la TC y RM son normales.⁵¹

Virus Varicela zoster.

El VZV es el responsable de la infección por varicela y la infección por herpes zoster. La varicela usualmente ocurre durante la infancia y raramente (menos del 1% de los casos) causa complicaciones del SNC en pacientes inmunocompetentes. En pacientes inmunocomprometidos, la varicela puede tener manifestaciones severas del SNC incluyendo ataxia cerebelosa, meningoencefalitis, mielitis transversa y meningitis aséptica.⁵² Las manifestaciones cerebelares de la varicela son usualmente autolimitadas, y la mortalidad es baja. En comparación, el involucro del SNC por herpes zoster es más devastador y puede causar compromiso del tallo cerebral y del encéfalo, herpes oftálmico, necrosis retinal externa, mielitis, y neuritis que aumentan la morbilidad y la mortalidad. El herpes zoster representa una reactivación de una varicela zoster latente, el cual más comúnmente se manifiesta por sí mismo como parálisis de nervios craneales y periféricos. El VZV similar al CMV, puede ser considerado cuando los pacientes se presentan con meningomieloradiculopatías que se pensó se relacionaban con ventriculitis. Los pacientes inmunocomprometidos no necesitan presentar lesiones cutáneas antes del desarrollo de déficit de nervios craneales o cerebrales.

Las parálisis de nervios craneales múltiples rápidamente progresivas ocurre con la infección del herpes zoster. La rama oftálmica del nervio trigeminal es el nervio craneal más frecuentemente



Figura 3 A: Paciente masculino de 28 años y LMP. TC simple que muestra aumento de los espacios subaracnoideos y del sistema ventricular supratentorial. Existe marcada hipodensidad de la sustancia blanca periventricular de ambos lóbulos frontales.

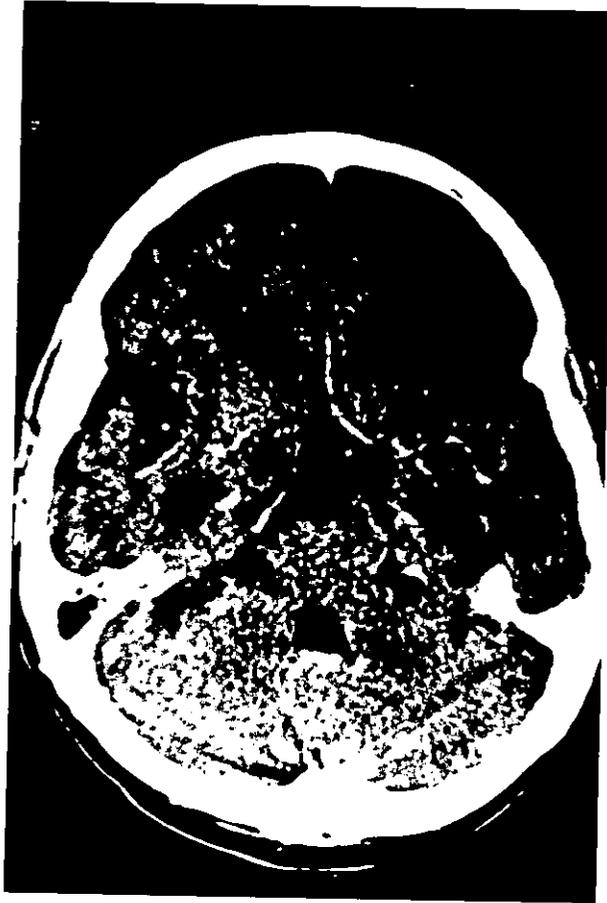


Figura 3 B: Corte axial contrastado del mismo paciente. Nótese con más detalle la alteración de la sustancia blanca, y la ausencia de refuerzo.

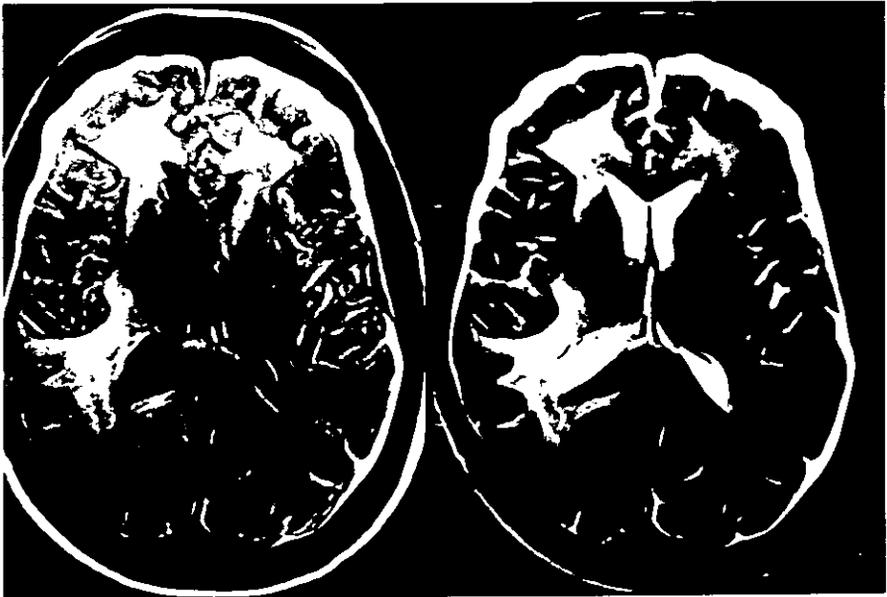


Figura 3 C: LMP. IRM. Cortes axiales que muestran hiperintensidad en la sustancia blanca, en T2 y densidad de protones. Permiten apreciar el borde festoneado de las lesiones y demuestran alteraciones no visualizadas por TC.

involucrado por el herpes zoster oftálmico (Vesículas por herpes alrededor de la órbita). La diseminación local unilateral desde el ganglio de gasser hacia los segmentos proximales de la arteria cerebral media ipsilateral y la arteria cerebral anterior por el sífon carotídeo, pueden llevar a una hemiplejía contralateral originada de una angiitis segmentaria con el subsecuente infarto cerebral. Esto se ha demostrado ocurre semanas a meses después del herpes oftálmico³³, el cual a su vez puede asociarse a aneurismas micóticos y angiitis. Parálisis facial o pérdida de la audición puede ocurrir si el ganglio geniculado o el VIII par craneal adyacente son involucrados. En la encefalitis por VZV en pacientes con SIDA, hay lesiones demielinizantes multifocales en la sustancia blanca y gris, con numerosos macrófagos, preservación anormal relativa y sin infiltrado inflamatorio o con mínimo. Las imágenes por RM con gadolinio son más sensibles que la TC para identificar la encefalitis por VZV.

Si los pacientes se presentan con debilidad de las extremidades inferiores, disfunción de esfínteres, reflejos anormales, o sensibilidad alterada, una mielitis por VZV debe ser considerada. La patogénesis puede ser debida a una invasión viral directa, a un proceso vasculítico con necrosis isquémica, o a un mecanismo inmunológico parainfeccioso. Los hallazgos por RM incluyen segmentos largos de hiperintensidad difusa en T2 con expansión del cordón situado en el nivel del cordón correspondiente a la distribución del dermatoma del rash del paciente³⁴.

INFECCIONES FUNGALES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El uso de terapias más agresivas en el SIDA ha incrementado la cantidad de pacientes inmunocomprometidos. Con esto, las infecciones fúngicas son más prevalentes ya que los organismos se convierten en patógenos para este tipo de individuos. Los hongos tienen forma de plantas sin raíz, tronco u hojas y no poseen clorofila u otro pigmento para realizar fotosíntesis. Cada organismo usualmente tiene filamentos, estructuras somáticas ramificadas (hifas) rodeadas por paredes de células que contienen el núcleo verdadero.

Se reproducen sexualmente o asexualmente (formación de esporas). Pueden existir en forma de hifas o de mohos. Las primeras son colonias multicelulares de organismos y se reproducen formando esporas o injertándose y los segundos son colonias de organismos unicelulares. La mayoría de hongos son dimórficos, existiendo en forma de mohos o de hifas y esta forma es determinada por la temperatura. A la temperatura corporal la mayoría de organismos dimórficos son en forma de mohos.

La morfología determina el tipo de enfermedad causada por el organismo en el sistema nervioso central. Las hifas forman grandes colonias, lo cual limita el acceso a la microvasculatura y por lo tanto el organismo tiende a extenderse a todo lo largo de los vasos en una forma retrograda; las órbitas y los senos paranasales son comúnmente involucrados. Los mohos por su pequeño tamaño, permiten la extensión hematogena con predilección por la microvasculatura meníngea. El compromiso del parénquima se hace usualmente a través de las paredes de los vasos adyacentes^{58, 29}.

Criptococosis.

El *criptococo neoformans* es un hongo monomórfico que se encuentra en todas partes y vive saprofiticamente en la piel y membranas mucosas de los humanos. Es raro en individuos sanos pero se convierte en patógeno en pacientes con enfermedades que alteran el sistema inmune como la leucemia, diabetes mellitus, enfermedad renal, sarcoidosis, tuberculosis, y más frecuentemente SIDA²⁹.

Es la infección fúngica más común que afecta el sistema nervioso central. Ocurre en aproximadamente el 5% de los pacientes con SIDA y es el tercero en involucrar directamente el sistema nervioso central junto con VIH y el toxoplasma gondii. Estos pacientes tienden a presentar una forma más diseminada de la infección.

Clínicamente los pacientes se presentan con una meningoencefalitis, la cual es invariablemente fatal sin el tratamiento apropiado con anfotericina B con o sin fluocitosina o fluconazol. Una cuenta apropiada de CD4 es necesaria para combatir la infección, así los pacientes con marcada disminución de los niveles celulares necesitan tratamientos agresivos porque estos agentes son menos efectivos. Las manifestaciones tempranas incluyen cefalea, náusea, vértigo, alteración de la marcha, demencia, irritabilidad, confusión y visión borrosa, y la fiebre y rigidez de nuca pueden estar ausentes o ser sutiles. También puede presentarse papiledema y parálisis de nervios craneales pero un alto porcentaje de individuos son asintomáticos.

La punción lumbar es el estudio diagnóstico más útil y la tinción con tinta india puede mostrar el microorganismo, la glucosa se reduce en aproximadamente la mitad de los casos, y las proteínas generalmente se elevan; típicamente hay 20-60 leucocitos por mm cúbico. La funguemia ocurre en aproximadamente el 10% de los pacientes.

El *C. neoformans* es la única especie de *criptococo* conocida que es patógena al hombre. Puede encontrarse en abonos o excremento de aves y es adquirido mediante inhalación. Después de involucrar el sistema pulmonar primariamente, se extiende por vía hematogena al sistema nervioso central, penetra a las paredes de los vasos nerviosos meníngeos y coloniza los espacios perivasculares de Virchow robin y el líquido cefalorraquídeo (LCR) produciendo meningitis³⁵.

Después de colonizar el LCR, los organismos pueden extenderse a lo largo de las arterias perforantes dentro del espacio perivascular subaracnoideo. La producción de material mucoso voluminoso puede agrandar los espacios perivascuales y formar pseudoquistes gelatinosos, también llamados pompas de jabón. Estas lesiones no refuerzan debido a que no hay disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE) y la inmunosupresión del paciente puede disminuir la habilidad de producir una respuesta inflamatoria. En TC estas lesiones son hipodensas, similar al LCR y siguen la localización esperada de los espacios de Virchow robin, principalmente en los ganglios basales, tálamo, substancia negra, y regiones periventriculares. El ensanchamiento de los espacios perivascuales está presente también en los plexos coroides. Estas lesiones se visualizan más fácilmente con imágenes por RM, donde se comportan hipointensas en secuencias T1 e hiperintensas en secuencias T2. La intensidad de señal es esencialmente similar a la del LCR, aunque con frecuencia es ligeramente más alta que el LCR en secuencias T1; y el edema cerebral es poco frecuente. En pacientes con SIDA y dilatación de espacios perivascuales debe sospecharse la posibilidad de criptococosis; sin embargo el diagnóstico sobre la base de la dilatación de los espacios perivascuales debe ser realizado con precaución debido a la pérdida de volumen generalizada, el hallazgo por imagen más común en SIDA, la cual puede causar esta apariencia.

En la forma fulminante de la enfermedad o en las formas no tratadas, se altera la BHE y ocurre siembra en el parénquima. Hay formación de nueva vascularización por las siembras meníngicas o parenquimatosas, y puede manifestarse como múltiples nódulos que refuerzan con el contraste o adoptar un patrón miliar. Estas lesiones pueden esparcerse por el parénquima, usualmente cerca de los espacios de Virchow Robin y los plexos coroides así como de los espacios subaracnoideos. Estas lesiones, tienen apariencia similar en las imágenes no contrastadas de TC y RM antes de la disrupción de la BHE. Pequeñas lesiones pueden quedar ocultas en imágenes sin contraste, pero son muy aparentes, posterior a la administración del mismo. En algunas instituciones proponen una dosis doble o triple de gadolinio durante el estudio de RM para visualizar mejor las lesiones³⁰.

Cuando el organismo se extiende desde el espacio perivascular hacia el parénquima, se forma una colección de organismos, células inflamatorias, y material mucoso gelatinoso que se considera como *criptocoma*, que puede también formarse de otras superficies meníngicas o ependimarias. La localización más frecuente es adyacente a los espacios perivascuales, incluyendo los plexos coroides, aunque pueden ocurrir en cualquier parte del parénquima. Son usualmente grandes masas que tienen variable pero a menudo gran refuerzo y presentan diferentes grados de edema vasogénico a su alrededor visualizado tanto por TC como por RM³¹.

La criptococosis también puede ser considerada si hay dilatación del cuerno temporal de los ventrículos laterales. La hidrocefalia obstructiva puede ocurrir por la presencia de masas del plexo coroides las cuales pueden reforzar o no con el material de contraste²⁹.

Se han reportado pocos casos de refuerzo giriforme en las imágenes de TC posterior a la administración del material de contraste. También se han encontrado calcificaciones puntiformes en los espacios leptomeníngicos y el parénquima cerebral sin lesiones que refuerzan con el contraste, que pueden ser secundarias a infección por criptococo de larga evolución antes o después del tratamiento o posiblemente por otras causas infecciosas.

Aspergilosis.

El *Aspergillus* se encuentra comúnmente en los excrementos, agua y vegetación en descomposición. Las especies primarias que pueden causar enfermedad son el *A. Fumigatus* y el *A. Flavus* y similar al criptococo es un organismo oportunista que usualmente afecta solo a aquellos con inmunodeficiencia.

Es un patógeno común del SNC; sin embargo, es relativamente raro en la población con SIDA. Ocurre más frecuentemente en inmunosupresión por neutropenia, corticosteroides y enfermedades granulomatosas crónicas de la infancia ya que el empeoramiento de polimorfonucleares bactericidas

y fungicidas de estas enfermedades no se encuentra en el SIDA. La puerta de entrada en el cuerpo es a través de esporas o fragmentos de micelios inhalados y si vencen el sistema de defensa del huésped en los pulmones pueden invadir su parénquima y diseminarse por vía hematológica. El cerebro es un sitio común de diseminación y es involucrado en aproximadamente la mitad de todos los pacientes con enfermedad diseminada. El *Aspergillus* puede también entrar directamente al SNC desde los senos paranasales (SPN), órbitas o por inoculación directa por trauma craneano³².

A la temperatura corporal, el *Aspergillus* existe solamente en forma de hifa, las cuales son generalmente muy grandes para atravesar la microvaculatura que irriga las meninges y por esto la enfermedad parenquimatosa es más común que la meningitis.

Tiene predilección por las paredes vasculares, crecen dentro de ella y el lumen vascular lo que conduce a trombosis y consecuentemente a isquemia e infarto. El tejido infartado es un excelente medio para el crecimiento de los organismos los cuales se extienden junto a las paredes vasculares y forman abscesos. También pueden originarse aneurismas micóticos siendo el *Aspergillus* la causa más común de estos.

Los abscesos no tienen una apariencia específica, una lesión que refuerza en la periferia con un grado variable de edema vasogénico a su alrededor es la apariencia más común identificada en estudios contrastados de TC. Las imágenes por RM muestran generalmente los mismos hallazgos; sin embargo en secuencias T2 se puede apreciar un halo hipointenso rodeando el absceso, lo cual es claramente específico para este tipo de lesión. Se supone que el halo es causado por radicales libres, productos sanguíneos, o materiales paramagnéticos con acortamiento de la señal en T2²⁹.

El pronóstico de la *Aspergilosis* del SNC es funesto, aun con un tratamiento agresivo de Anfotericina B. El éxito puede mejorarse con un diagnóstico temprano y un tratamiento agresivo con itraconazol.

Mucormicosis.

La Mucormicosis es también conocida como Zigomicosis y Ficomicosis. Generalmente los que causan enfermedad son *Rhizopus*, *Absidis*, *Rhizomucor*, y *Mucor*. El 70% de los pacientes con Mucormicosis son diabéticos. Es un organismo que prolifera en los excrementos, abonos y productos orgánicos en descomposición. En personas inmunocomprometidas, las esporas germinan y forman hifas, las cuales pueden volverse invasivas, e involucrar vasos sanguíneos diseminándose por vía hemática²⁹.

En la población con SIDA, la Mucormicosis aislada del SNC es típicamente secundaria al uso de drogas intravenosas. La invasión vascular ocluye los vasos sanguíneos, o forma nidos de trombos y pseudoaneurismas o cambios inflamatorios similares a la vasculitis pueden ser identificados. El tejido infartado actúa como medio de cultivo y pueden formarse cerebritis o abscesos francos. Puede ocurrir extensión directa al SNC por extensión desde las órbitas y los senos paranasales.

Los hallazgos de imagen no son específicos, como en muchas infecciones asociadas a SIDA, los ganglios basales son las áreas más frecuentemente involucradas pero también se han encontrado lesiones en el tallo cerebral, puente y encéfalo. Las lesiones tienen intensidad de señal variable en las imágenes de secuencias T1, son usualmente hipointensas pero ocasionalmente pueden ser hiperintensas, posiblemente por productos sanguíneos (metahemoglobina). Las áreas afectadas, en secuencias T2 son generalmente hiperintensas con edema vasogénico variable a su alrededor. Puede haber diferentes patrones de refuerzo, desde periférico hasta difuso en grados variables, o simplemente no reforzar posterior a la administración del material de contraste. Generalmente ocurre una diseminación rápida y difusa del organismo.

La TC es menos sensible pero demuestra hallazgos similares, lesiones hipodensas con reforzamiento variable y edema vasogénico principalmente en los ganglios basales³³. La Mucormicosis rinocerebral es una forma mucho más común de infección del SNC donde el organismo puede extenderse directamente a través de la lámina cribiforme, prolifera por vía

retrograda a lo largo de la vasculatura de los senos paranasales, o a través del canal óptico o fisura orbitaria superior, al interior del cerebro. El involucro del espacio subaracnoideo causa meningitis y Los vasos sanguíneos pueden entonces infectarse y ocluirse.

Se han reportado hallazgos como una señal anormal y refuerzo dentro de los vasos sanguíneos, incluyendo la carótida interna y el seno cavernoso³⁴, que se atribuye a flujo lento y oclusión originada directamente por los organismos y pueden encontrarse también imágenes compatibles con isquemia o infarto. La sobrevida es generalmente pobre y se logra mediante tratamiento con anfotericina B y debridamiento quirúrgico.

Candidiasis.

La *Candida albicans*, forma parte de la flora normal de las membranas mucosas y el tracto gastrointestinal, siendo este último la principal puerta de entrada en los pacientes con infección diseminada. La candidiasis generalmente se asocia con diabetes, leucemia, linfoma, y uso de drogas intravenosas pero es relativamente rara en pacientes con SIDA. Un factor predisponente para su diseminación, es el uso previo de antibióticos, lo cual altera la flora normal y elimina los inhibidores competitivos de la candida²⁹.

La Candidiasis cerebral es usualmente causada por diseminación de la infección, siendo el compromiso aislado del SNC raro (se reporta en el 18% al 52% de pacientes con diseminación extensa²⁹). En autopsias, microabscesos menores a 1 mm de tamaño, es lo que más frecuentemente se identifica y por esto los estudios de imagen pueden no ser útiles ya que estas lesiones son muy pequeñas para ser identificadas. Se han reportado unos pocos casos en TC e IRM con focos pequeños en la unión de la sustancia gris y blanca que pueden o no reforzar y que representan los microabscesos o granulomas no caseificados pudiendo ser esta localización secundaria al mayor flujo de la interface entre la sustancia gris y la blanca. Múltiples lesiones hiperintensas en densidad de protones y secuencias T2 dentro de la sustancia blanca o en su unión con la sustancia gris también han sido identificadas y aunque la meningitis y la ependimitis pueden suceder, el refuerzo meníngeo no ha sido reportado. Aneurismas micóticos y microinfartos también han sido descritos³⁵.

Histoplasmosis.

El *Histoplasma Capsulatum* es encontrado en todo el mundo, con una alta concentración en el excremento de pájaros y murciélagos. Los organismos son liberados en el aire en forma de esporas y son inhalados causando infección pulmonar²⁹. La Histoplasmosis es extremadamente rara en pacientes con SIDA.

La mayoría de los casos de Histoplasmosis se limita al pulmón y la diseminación hematogena es rara en las personas inmunocompetentes; sin embargo, la diseminación es completamente común en pacientes inmunocomprometidos. Esta puede ocurrir a cualquier parte del cuerpo, siendo el hígado, bazo, nódulos linfáticos y medula ósea los sitios más comunes.

El compromiso del SNC, ocurre claramente en la infección diseminada y a menudo se limita a meningitis la cual es frecuentemente subclínica. Pueden verse granulomas miliares y grandes masas que simulan granulomas, las cuales son consideradas *histoplasmosomas*³⁶.

La TC no es específica en caracterizar los histoplasmosomas y generalmente demuestra lesiones que refuerzan en la periferia con grados variables de edema. Las lesiones pueden ocurrir en cualquier parte del cerebro pero principalmente en la unión de la sustancia gris y blanca; aunque se han reportado casos en la literatura de lesiones talámicas. La RM tampoco es específica, las lesiones son usualmente hipointensas en secuencias T1 e hiperintensas en secuencias T2, con grados variables de edema a su alrededor y refuerzo periférico. Un halo hipointenso puede encontrarse en

imágenes de secuencias T2, de manera similar a como se ha descrito en otros abscesos fungales encontrándose también refuerzo difuso leptomenígeo³⁷(Fig.8 A y B)

Blastomycosis.

La infección por blastomycosis es causada por el *Blastomices dermatitides* y no tiene factores de riesgo para su desarrollo²⁹.

El organismo es inhalado en forma de esporas, y la infección puede variar desde la forma subclínica hasta la neumonitis fulminante. El compromiso del SNC en la forma diseminada se ha reportado en el 10% al 33% de los pacientes y ocurre en aproximadamente 46% de los pacientes coinfectados con el VIH, y en estos pacientes es 5 a 10 veces mayor que en pacientes no infectados con el VIH. La extensión al espacio epidural desde los senos paranasales también puede ocurrir.

A la temperatura corporal, el hongo existe en forma de moho y se disemina por vía hematogéna, y debido a que es más pequeño que la hifa, el efecto de vasculitis está ausente y las oclusiones vasculares e infartos no ocurren. Se presenta más comúnmente como meningitis y usualmente tarde en el curso de la enfermedad, pero también puede manifestarse como absceso único o múltiple o como granuloma.

Los hallazgos de imagen no son específicos, la TC simple, muestra lesiones tipo masa de densidad y refuerzo variable con el contraste y edema vasogénico frecuente a su alrededor, y por IRM se aprecian lesiones de aspecto similar. El refuerzo dural puede ocurrir por extensión directa desde los SPN³⁸.

Coccidioidomycosis.

El *Coccidioides Immitis* es un hongo dimórfico, que existe en forma de hifas y de moho. Las arthroconidias, o esporas del *Coccidioides* son completamente virulentas y usualmente causan infección en todos aquellos que las inhalen, y aunque la mayoría de los casos de infección pulmonar aguda son asintomáticos algunos desarrollan síntomas moderados como fiebre y otros presentan síntomas más significantes. La diseminación ocurre en aproximadamente 0.2% a 1.0% de pacientes y es mucho más común en inmunosuprimidos. Algunos estudios han mostrado que más del 30% de los pacientes con VIH desarrollan enfermedad diseminada y que cualquier órgano puede involucrarse, siendo los más comunes las meninges, piel, hueso y sistema reticuloendotelial²⁹.

El compromiso del SNC usualmente se manifiesta como meningitis, la que se ha reportado en más del 50% al 90% de los pacientes y ocurre sola en aproximadamente 10% de los casos, pero puede también presentarse como meningitis con cerebritis, granulomas miliare, ventriculitis; aneurismas micóticos múltiples intracraneales y hemorragia subaracnoidea. La meningitis típica usualmente se presenta como un refuerzo leptomenígeo, que puede ser intenso en las cisternas de la base, valles silvianos y cisura interhemisférica (Fig. 8 A y B)m y que puede extenderse al canal espinal. También se han reportado, un aumento anormal de la señal en T2 (más notorio en la profundidad de la sustancia blanca y posiblemente secundaria a isquemia por vasculitis), abscesos focales, hidrocefalia y refuerzo a lo largo de los nervios craneales³⁹.

NEUROIMAGEN DE LA TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH

La organización mundial de la salud estima que hay aproximadamente 4 millones de personas en todo el mundo que se encuentran infectadas por el *Mycobacterium tuberculosis* y el VIH. La tuberculosis es la infección oportunista número uno en pacientes con SIDA en todo el mundo y esto es debido en gran parte a la epidemia del SIDA como tal.

La tuberculosis extrapulmonar (incluyendo del SNC) en un paciente seropositivo para VIH es considerada como una condición definida el SIDA, por los centros para el control de las enfermedades. De los pacientes que tienen tuberculosis, 70% tienen manifestaciones extrapulmonares. La incidencia de tuberculosis es por lo menos 500 veces mayor en pacientes con SIDA y el involucro del SNC se encuentra en el 2% al 5% de todos los pacientes con tuberculosis⁷², y en el 10% de aquellos con tuberculosis asociada a SIDA⁷².

La reactivación generalmente temprana de una tuberculosis latente, es el mayor mecanismo para la tuberculosis entre individuos VIH positivos, aunque el 10% al 30% de los casos en adultos son debidos a infección adquirida recientemente y la infección por el VIH parece incrementar su morbilidad. Es frecuentemente vista antes de que el desastre completo del SIDA sea aparente y esto sugiere que se necesita menos inmunosupresión para que se manifieste que muchas otras alteraciones asociadas al VIH. Debido a esto la cuenta de CD4 tiende a ser más alta que la obtenida al mismo tiempo en otras infecciones.

El compromiso extracelular es mucho más común en aquellos pacientes tuberculosos quienes son también VIH positivos. Se ha encontrado que el 54% al 65% de pacientes con SIDA asociado a tuberculosis del SNC tienen una radiografía del tórax anormal, que sugiere tuberculosis⁷². En los pacientes con SIDA, el patrón radiográfico, sugestivo de tuberculosis difiere de la apariencia típica de cavitación del lóbulo superior vista en tuberculosis primaria de pacientes no inmunocomprometidos. En SIDA asociado a tuberculosis son más comunes las adenopatías, efusiones pleurales e infiltrados focales, con involucro de lóbulo medio o inferior y también son más frecuentes los infiltrados miliare e intersticiales que en la población general. Un test cutáneo para TB puede también realizarse si los estudios radiográficos sugieren tuberculosis, tempranamente se preserva la reactividad cutánea a la tuberculina, pero disminuye con la infección avanzada por el VIH; sin embargo, permanecen positivas en un tercio de los pacientes. El desarrollo de anergia corresponde a un grado más avanzado de inmunosupresión.

Los signos y síntomas clínicos de la tuberculosis del SNC son más que inespecíficos, los más comunes son fiebre y cefalea, que se presentan en el 50% o más de los pacientes⁷². Alteración del estado de conciencia se presenta en el 43% de los casos, y un tercio de los pacientes tienen un resfriado al mismo tiempo de la presentación clínica. Los signos meníngeos se ven menos frecuentemente que en los pacientes con meningitis tuberculosa que no están infectados por el VIH⁷². Es por todo esto, que es importante que el radiólogo esté alerta a las características radiográficas que sugieran tuberculosis del SNC. En la población sin SIDA también se ha reportado que algunos pacientes con meningitis tuberculosa pueden presentarse con parálisis de nervios craneales especialmente del tercero, cuarto y séptimo.

La TB del SNC puede tomar una variedad de formas, que incluye meningitis, cerebritis, absceso, y tuberculoma. El hallazgo más común en pacientes con SIDA incluye el refuerzo de las cisternas basales, granulomas, abscesos, refuerzo meníngeo, hidrocefalia (usualmente de tipo comunicante), e infartos de los ganglios basales, aunque otros sitios de infarto pueden ser también vistos. La leptomeningitis es la forma más frecuente⁷³.

Dos mecanismos diferentes son propuestos para la patogénesis de la meningitis tuberculosa⁷⁴. El más comúnmente aceptado sugiere la ruptura de un foco subependimario o subpial de TB (foco de Rich) en el LCR. Este se origina de una diseminación hematogena temprana y puede localizarse en el cerebro, meninges, o médula espinal y puede volverse activo después de un periodo silente, aún años después de la infección inicial. El segundo mecanismo propuesto involucra la penetración de

las paredes de los vasos meningeos por diseminación hematogena, usualmente desde un origen pulmonar o gastrointestinal.

Esta meningitis basal produce un exudado gelatinoso grueso que involucra las cisternas basales. La respuesta inflamatoria en SIDA asociado a TB del SNC es tal vez similar a la vista en pacientes VIH negativos y esto es probablemente debido al hecho de que la tuberculosis usualmente se manifiesta tempranamente en el curso de la infección por VIH, cuando una respuesta inmune es aun mantenida. Por el contrario, la meningitis por criptococo usualmente se desarrolla tarde en el curso de la enfermedad, y los estudios de neuroimagen no revelan refuerzo frecuentemente. El grado más grande de inmunosupresión visto tardíamente en el curso de la infección por VIH, resulta en una respuesta inflamatoria mucho más débil del huésped al criptococo, en comparación a la vista en meningitis TB.

Las arterias que cursan a través del exudado gelatinoso de la meningitis tuberculosa pueden verse directamente involucradas por el infiltrado inflamatorio o indirectamente por endarteritis obliterante reactiva, aunque ambos procesos pueden ocurrir. El espasmo resultante, y las alteraciones de la intima a menudo llevan a la trombosis y el infarto, y éste último puede ser blando o hemorrágico. El infarto cerebral se reporta en el 23% al 36% de casos de SIDA asociados a TB del SNC⁷² y la arteria cerebral media y pequeños vasos perforantes de los ganglios basales son los más afectados frecuentemente. Tanto la IRM como la TC pueden mostrar estas áreas de infarto, la angioresonancia puede ser útil en la evaluación de la estenosis y oclusión en este aspecto. La parálisis de nervios craneales puede ser debida al involucro del nervio mismo o del núcleo dentro del tallo cerebral, y puede ser debida al atrapamiento del nervio por el exudado o puede ser isquémica.

El LCR típicamente revela una pleocitosis con glucosa baja y elevación de las proteínas en pacientes con meningitis tuberculosa no asociada a SIDA. En los que sí se asocia, puede ser atípico, con proteínas normales⁷² y sin cuenta de leucocitos significativa. El *M. Tuberculosis* es un bacilo aeróbico ácido resistente cuyo diagnóstico puede tardarse porque los cultivos pueden tomar 6 a 8 semanas, pero la elevación de los niveles de deaminasa adenosina en el LCR puede ayudar a establecer un diagnóstico temprano, con un rango de sensibilidad del 71% al 100%. Corrientemente, si se sospecha tuberculosis del SNC, el LCR debe enviarse para reacción en cadena de polimerasa, una técnica de amplificación del DNA que puede confirmar el diagnóstico dentro de 48 horas.

El refuerzo de las cisternas basales es frecuentemente sorprendente y puede verse bien tanto en TC contrastada como en imágenes post gadolinio de RM. Este refuerzo de las cisternas basales se correlaciona con el exudado gelatinoso grueso que se visualiza patológicamente. Dentro de las cisternas basales, la fosa interpeduncular, la cisterna ambiens, y las regiones quiasmáticas son los sitios predilectos⁷³. El refuerzo meníngeo especialmente cerca de la convexidad es en gran parte mejor demostrado por imágenes contrastadas de RM. Ambos métodos de imagen pueden demostrar hidrocefalia comunicante como una secuela común de meningitis tuberculosa. En un estudio de 35 pacientes con SIDA y TB intracraneal probada, la hidrocefalia fue el hallazgo de imagen más común, presente en el 51% de los casos⁷⁴; se presentó refuerzo meníngeo en el 45%, enfermedad parenquimatosa en el 37%, y complicaciones vasculares en el 23%; el 23% de los estudios fueron normales.

La mortalidad intrahospitalaria entre los pacientes positivos para VIH con tuberculosis del SNC tiene un rango entre el 20% al 33%⁷². Esta alta tasa de mortalidad entre los pacientes positivos al VIH tiene un origen multifactorial y se relaciona con la debilidad generalizada, debilidad de la inmunidad, la presencia de enfermedades coexistentes, retraso en el diagnóstico, y, quizás lo más importante, la resistencia a los medicamentos para la TB. Aquellos que sobreviven tienen frecuentemente déficits significativos, con secuelas que incluyen, al igual que en la población sin SIDA, alteraciones mentales, parálisis, convulsiones, y déficits visuales y del lenguaje. La morbilidad a largo plazo en los pacientes con SIDA es difícil de determinar porque los pacientes pueden morir ante otras infecciones oportunistas o neoplasias.

Varios reportes estiman que las lesiones parenquimatosas se presentan en el 15% al 44% de los pacientes con SIDA y tuberculosis del SNC e involucran con frecuencia la unión corticomedular y las regiones periventriculares como se espera por la diseminación hematológica. Los granulomas tuberculosos (tuberculomas) son una forma de tuberculosis intracraneal parenquimatosa y pueden ser secundarios a la diseminación hematológica de la enfermedad sistémica u originarse de la extensión de la infección del LCR en el parénquima adyacente. Pueden ser encontrados en el cerebro, cerebelo, espacio subaracnoideo, espacio subdural o espacio epidural, son más frecuentemente supratentoriales⁷⁴ pero pueden ser infratentoriales y aislados o en combinación con lesiones supratentoriales. La enfermedad parenquimatosa puede ocurrir con, y sin la existencia de meningitis.

En TC, los tuberculomas son vistos en la minoría de los pacientes con meningitis tuberculosa. De los pacientes con tuberculoma parenquimatoso, el 10% al 34% tienen lesiones múltiples⁷⁵. La tomografía contrastada demuestra una lesión que refuerza en la periferia que se correlaciona con el proceso patológico de necrosis central y organización periférica. El signo de la diana se ha descrito (en la población general) como un área central de calcificación o refuerzo puntiforme, rodeado por un área de hipodensidad con un halo periférico que refuerza. Este signo no es patognomónico de TB pero la sugiere.

En imágenes por RM sin medio de contraste, los granulomas aparecen isointensos a la sustancia gris en secuencias T1 y pueden tener un halo ligeramente hiperintenso (posiblemente secundario a la presencia de sustancias paramagnéticas, las que acortan el tiempo de relajación del T1)⁷⁶. En secuencias T2, los tuberculomas muestran señal variable dependiendo del estado patológico del tuberculoma. Los tuberculomas no caseificados son a menudo hiperintensos en secuencias T2 con refuerzo nodular⁷³. Los granulomas caseificados son isointensos a marcadamente hipointensos en T2, y se postula que esta hipointensidad se asocia al acortamiento del T2 por radicales libres paramagnéticos producidos por los macrófagos, los cuales son distribuidos heterogéneamente a través del granuloma caseoso.⁷⁴ Estos granulomas muestran una periferia que refuerza con el contraste pero pueden tener también una hiperintensidad central en imágenes de secuencias T2 con un halo de hipointensidad periférica, que parece deberse a un grado mayor de necrosis de licuefacción central en estas lesiones. También pueden mostrar un halo de refuerzo en las imágenes de TC o RM posterior a la administración del material de contraste y, en algunos casos, puede ser difícil distinguirlos radiológicamente de verdaderos abscesos. El absceso tuberculoso verdadero es usualmente más grande, puede ser multiloculado, y a menudo tiene mayor efecto de masa y edema. La cavidad central (pus) en un absceso es usualmente más grande que el foco central de necrosis de licuefacción visto en un tuberculoma caseificado, aunque ambas lesiones presenten hiperintensidad central en secuencias T2. Los tuberculomas pueden demostrar efecto de masa y edema, y este último es más prominente en etapas tempranas de su formación. Algunos tuberculomas, sin embargo, muestran mínimo efecto de masa y edema. Aunque la hidrocefalia comunicante, puede originarse por la meningitis tuberculosa, una hidrocefalia obstructiva puede originarse por una lesión parenquimatosa focal y su efecto de masa asociado.⁷⁴ La hidrocefalia obstructiva puede también ser causada por atrapamiento de un ventrículo por ependimitis granulomatosa.

Con el tratamiento, los granulomas disminuyen de tamaño con la correspondiente reducción del edema y el efecto de masa. Las lesiones que se resuelven completamente pueden progresar a áreas focales de encefalomalasia o pueden recobrar una apariencia normal. Los tuberculomas curados pueden calcificar, y estas calcificaciones son más evidentes en TC. La resolución completa del tuberculoma cerebral requiere terapia médica por meses a años y el tiempo requerido se relaciona más con el tamaño de la lesión original que con cualquier otro factor.⁷⁵

El absceso tuberculoso es una complicación rara pero puede ser un poco más común en pacientes tuberculosos quienes son también positivos al VIH, están formados por pus semilíquido lleno de bacilos y su pared carece de la reacción de células gigantes epitelioides granulomatosas del granuloma tuberculoso. Se postula que el absceso puede formarse debido a licuefacción de un tuberculoma caseificado típico y tiende a ser más grande que el tuberculoma y a tener un curso

clínico más acelerado. La apariencia es similar a la de los abscesos bacterianos⁷⁴ En TC, los abscesos tuberculosos son hipodensos con edema y efecto de masa. Las imágenes contrastadas demuestran refuerzo periférico, el cual es usualmente delgado y uniforme y con menos frecuencia algo irregular y grueso. La apariencia se asocia a la zona central de pus rodeada de inflamación. Esta área central es hiperintensa en imágenes de secuencias T2.⁷⁴ y puede ser multiloculada. La apariencia por TC y RM de los abscesos tuberculosos es inespecífica y puede ser indistinguible de otras masas, incluyendo toxoplasmosis, abscesos fungales y bacterianos, y linfoma. En tales casos, la aspiración de la lesión puede ser requerida para hacer un diagnóstico definitivo. Rara vez puede verse una cerebritis tuberculosa, con áreas localizadas de edema y refuerzo giriforme.⁶⁹

Un estudio comparativo de estudios cerebrales por TC de pacientes seropositivos y seronegativos al VIH con meningitis tuberculosa reveló que los infartos, refuerzo meníngeo y enfermedad parenquimatosa parece ser más común en aquellos pacientes con meningitis tuberculosa e infección por VIH, y se apoya por los resultados de otro estudio comparativo, que encontró lesiones tipo masa en estudios de imagen en el 60% de pacientes infectados por el VIH y con meningitis tuberculosa, pero en solo el 14% de pacientes no infectados por VIH con meningitis tuberculosa. Es necesario para los radiólogos ser cautelosos de esto, y mantener un alto grado de sospecha para TB del SNC porque los signos y síntomas clínicos de fiebre, cefalea, y alteración del estado mental son inespecíficos.

La resistencia a los medicamentos se está convirtiendo en un problema creciente en el tratamiento de estos pacientes, y parece resultar de la transmisión de organismos resistentes de pacientes, quienes han recibido tratamiento inadecuado o inapropiado.

Hay reportes aislados en la literatura de micobacterias no tuberculosas que involucran el SNC en pacientes con SIDA⁷⁷, sin embargo, no han definido sus características radiológicas.⁷⁷ La infección del SNC con MAI (*mycobacterium avium intracelular*) puede ser difícil de detectar con estudios de imagen y no parece provocar la misma reacción inflamatoria que el *M. Tuberculosis*. La mortalidad reportada es de aproximadamente el 67%.

NEUROSIFILIS

La sífilis es una infección sistémica crónica causada por la espiroqueta *Treponema pallidum* que fue descrito en 1905 por Schaudin y Hoffman. Su prevalencia se ha incrementado marcadamente en las últimas décadas, inicialmente en hombres homosexuales, quienes en 1983 fueron el 40% al 45% de los pacientes con sífilis y más recientemente, se ha atribuido al dramático incremento en la infección entre pacientes con SIDA y al bajo estado socioeconómico de la población. El aumento de la incidencia de sífilis en pacientes con SIDA ha sido reportado y es reconocido como una complicación de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana.

El compromiso del SNC puede ocurrir en cualquier estadio de sífilis, desde semanas a años después de la infección inicial. La neurosífilis en el sentido verdadero, se encuentra en el terciario y algunas veces en la sífilis secundaria. La sífilis terciaria usualmente no se ve antes de 5 años de seguimiento de la sífilis primaria. La mayoría de los pacientes con neurosífilis son asintomáticos pero puede desarrollar después arteritis de pequeños vasos de las meninges, cerebro y medula espinal con pérdida gradual de tejido. Esto puede ocurrir también en la población con SIDA, secundario al VIH, teniendo un efecto adverso en el curso de la sífilis primaria. Específicamente, la inmunodeficiencia que induce el VIH altera el curso de la enfermedad y causa un compromiso más rápido del sistema nervioso central, inclusive se ha descrito la *neurosífilis necrotizante*, una forma fulminante que ha sido reportada más frecuentemente en pacientes con SIDA y una progresión de sífilis primaria a secundaria del orden de días hasta semanas. La prevalencia de neurosífilis es del 0.4% en pacientes positivos para VIH que están siendo tratados y se aumenta al 23.5% en pacientes no tratados.^{78, 79}

El diagnóstico de laboratorio de neurosífilis es usualmente obtenido por VDRL de LCR, el cual es un test específico pero no sensible. Más recientemente, el diagnóstico serológico ha sido basado en la producción local de anticuerpos antitreponema en el LCR, por reacciones inmunológicas y de polimerasa para inmunoglobulina M (IgM), que son tests específicos y sensitivos; pero la mayor experiencia ha sido con el índice de anticuerpos intratecales para *treponema pallidum* (ITPA). Sin embargo, esto podría tener una alta rata de falsos-positivos en pacientes VIH positivos. También en el campo de datos de laboratorio, no hay diferencia significativa en la cuenta de linfocitos CD4 en pacientes con o sin neurosífilis.

El tratamiento de la sífilis primaria o secundaria es usualmente efectivo con penicilina G benzatínica, pero éste rara vez produce niveles detectables en el LCR. Así, penicilina G acuosa 12 a 24 millones de unidades intravenosas o amoxicilina oral 3.0 dos veces al día más probenecid 1.0 oral por 14 días deben suministrarse para obtener niveles apropiados en el mismo. Doxiciclina o cloranfenicol pueden también usarse pero también podría decirse, que los pacientes con SIDA tienen una peor respuesta a la terapia, y debe realizarse un tratamiento agresivo.

Clinicamente los pacientes sintomáticos pueden dividirse en varias categorías: meníngea, vascular, tabes dorsalis, y paresia general, pero las características mixtas son ligeramente comunes.⁷⁹ La neurosífilis toma más frecuentemente la forma meníngea o vascular y la primera usualmente se presenta con características clínicas de una meningitis aguda, incluyendo hidrocefalia, neuropatías craneales, y la formación de granulomas leptomeníngeos. Estos granulomas son llamados *gomas*, que son una manifestación de neurosífilis terciaria y resultan de una respuesta inmune al *treponema*. Esta es usualmente una masa bien circunscrita de tejido de granulación que rara vez contienen espiroquetas, y se caracteriza por infiltración del cerebro y meninges por linfocitos y células plasmáticas. Gradualmente estas células, son reemplazadas por tejido fibroso y necrosis que tiene una consistencia cauchosa. El tamaño va desde microscópica hasta varios centímetros.⁸⁰

A menudo se desarrollan neuropatías craneales cuando la enfermedad leptomeníngea se extiende a lo largo de los nervios craneales siendo el VII y VIII par más frecuentemente involucrados. Le siguen en frecuencia, el óptico, oculomotor, y abducens. Se puede ver refuerzo a

lo largo de los nervios, más frecuentemente del óptico y vestibulococlear pudiendo las gomas formarse adyacentes a los nervios craneales y causar síntomas por compresión directa,

Puede presentarse periostitis orbital hiperplásica involucrando cualquier pared de la órbita y afectando más frecuentemente el techo y el borde supraorbitario. Esta puede tender a producir nódulos osteofíticos y exostosis que puede infiltrar los músculos extraoculares y los nervios craneales.⁸¹

La lesión patológica de la neurosífilis vascular, es una endarteritis de grandes y medianas arterias llamada *arteritis de Heubner*, o de pequeñas arterias y arteriolas, llamada *arteritis de Nissl-Alzheimer*. El primer tipo el cual es el más común, se caracteriza por proliferación fibroblástica de la íntima, adelgazamiento de la media, y cambios fibrosos e inflamatorios en la adventicia que causa estrechamiento luminal y ectasia. La arteritis de Nissl se caracteriza por proliferación de células endoteliales y de la adventicia, con isquemia e infarto secundarios.⁷⁹

Las formas meníngeas y vasculares de neurosífilis frecuentemente se presentan juntas y se consideran una sola entidad, o forma meningovascular, la cual usualmente se caracteriza por una cefalea prodrómica y paresia transitoria seguida por un evento vascular agudo o subagudo. Otros síntomas prodrómicos, los cuales constituyen una encefalitis subaguda, incluyen insomnio, cambios de personalidad, disminución de la memoria, irritabilidad y labilidad emocional. Los déficits neurológicos ocurren más comúnmente en la distribución de la arteria cerebral media, seguido en frecuencia de déficit en el territorio vascular de la arteria basilar.⁸²

El tipo parenquimatoso de la neurosífilis es generalmente dividido en dos categorías: paresia general y tabes dorsalis. La primera ocurre 20 años o más después de la infección inicial y los síntomas tempranos son manifestados usualmente como cambios en la personalidad, irritabilidad e incapacidad para concentrarse. Insomnio, estado de ansiedad, y fatigabilidad fácil que conducen a una demencia simple, son causas comunes en estos pacientes para buscar atención médica, aunque otros pueden ser eufóricos, agitados o depresivos.

La tabes dorsalis es evidente 5 a 20 años después del estado primario o secundario y se desarrolla en cerca del 5% de pacientes con sífilis no tratada, originándose por demielinización de las columnas posteriores, nervios y ganglios dorsales. Los tres estados de tabes dorsalis son preataxia, ataxia, y parálisis siendo el dolor un síntoma temprano característico, descrito como "relampagueante" porque es de aparición súbita, se extiende rápido y desaparece aunque ocurren también con frecuencia parestesias e hiperestesias. El paciente desarrolla profunda pérdida sensorial, lo cual se manifiesta como pérdida del sentido de posición y del movimiento pasivo. Bruscadamente ocurre una marcha característica con aumento de la base de sustentación y gradualmente en no tratados, se desarrolla ataxia y parálisis.

Debido a que la isquemia o síntomas que la semejan son un hallazgo común en neurosífilis, una fuerte sospecha para esta entidad debe presentarse cuando se estén evaluando pacientes jóvenes, especialmente aquellos que son VIH-positivos. El diagnóstico diferencial de isquemia en pacientes jóvenes incluye: arteriosclerosis; émbolos de origen cardiaco o un aneurisma intracraneal; estado de hipercoagulabilidad; presencia de anticuerpos antifosfolípidos; y arteriopatías inflamatorias, tales como sífilis, lupus eritematoso sistémico, tuberculosis, abuso de anfetaminas y artritis reumatoide. Aun si las imágenes y la angiografía sugieren vasculopatía, quedan varios diagnósticos diferenciales. La vasculopatía describe cualquier proceso que involucre la vasculatura sea infecciosa o no, y muestra más frecuentemente un aspecto arrosariado de las arterias, irregularidad, y oclusiones. La presentación clínica y la historia pueden permitir un diagnóstico más específico.⁸³

La infección por VIH por sí sola ha sido implicada en infartos cerebrales como se ha reportado en la angeitis granulomatosa, donde solo se ha aislado el VIH del LCR. Esto sugiere que puede causar directamente una vasculitis o puede actuar sinérgicamente con el *T. pallidum*. La alteración de la inmunidad celular causada por el VIH puede afectar adversamente el curso de sífilis primaria y conducir al desarrollo de neurosífilis. El VIH y el treponema pueden trabajar de manera sinérgica y causar oclusión vascular.⁸³

Los hallazgos radiológicos en infartos causados por neurosifilis meningovascular son inespecíficos. Se localizan comúnmente en distribuciones vasculares específicas, involucrando tanto la sustancia blanca como la corteza adyacente. Estas lesiones siguen las imágenes características de isquemia: hipodensidad en TC, hipointensidad en imágenes de RM en secuencias T1, e hiperintensidad en secuencias T2. Las lesiones subagudas pueden mostrar refuerzo giriforme a causa de la perfusión de lujo. El grado de efecto de masa se relaciona con el tiempo de evolución del evento. También pueden encontrarse lesiones en el puente, ganglios basales, y tálamo. Las lesiones de la sustancia blanca no son específicas y pueden ser múltiples, bilaterales, bien definidas, discretas, periventriculares profundas y subcorticales, las cuales son hiperintensas en T2. Los vasos del polígono de Willis pueden estrecharse, y puede ocurrir refuerzo del espacio cisternal.⁷⁸

La angiografía no es específica, una masa avascular (goma) o hallazgos atribuidos a infarto pueden presentarse y pueden presentarse constricciones segmentarias y oclusiones de grandes vasos, incluyendo la arteria carótida interna supraclinoidea. Los vasos pequeños pueden demostrar estenosis focales con o sin dilatación adyacente y esto ocurre particularmente en las ramas silvianas de la arteria cerebral media. Las secuencias standard de RM pueden mostrar desde disminución a ausencia de flujo en la vasculatura intracraneal mayor y es demostrado por angioRM. En el futuro, La imagen por RM y angioRM puede obviar la necesidad de angiografía cerebral en pacientes con neurosifilis conocida.

La sífilis puede causar una meningoneuritis o una laberintitis, por infiltración del octavo par y esto se ha implicado como factor causal de la pérdida de la audición neurosensorial en pacientes con SIDA. La osteomielitis gomatosa y la periostitis puede ser encontrada en todos los huesos del oído, pero ocurre más frecuentemente alrededor de la cápsula del laberinto, con menor involucro del hueso por la cercanía de la coclea causando una laberintitis o vestibulitis. Comúnmente puede notarse que la pérdida de la audición puede ser un hallazgo clínico, y una alta sospecha se necesita para diagnosticar la laberintitis. Esto es de importancia clínica porque es una de las pocas causas realmente tratables de pérdida progresiva de la audición.

Al mismo tiempo, la imagen de laberintitis se limita a IRM. El refuerzo patológico se identifica dentro del laberinto o vestíbulo en secuencias T1 posterior a la administración del material de contraste (usualmente con supresión de grasa). Otras secuencias de RM y la TC no son útiles o específicas. Debe También tenerse en cuenta que una presentación en forma de goma en la cisterna del ángulo pontocerebeloso puede semejar un neurinoma del acústico, y puede presentarse también con pérdida de la audición.

Las gomas cerebrales son relativamente raras, y lesiones más comunes en pacientes con SIDA, como la toxoplasmosis, deben considerarse primero en el diagnóstico diferencial. Las gomas cerebrales son usualmente lesiones extra-axiales que aparecen con una base dural, aunque raramente se han reportado lesiones primarias intraparenquimatosas. La corteza es frecuentemente involucrada y esto es secundario a la invasión y extensión directa desde una lesión extra-axial. Por TC en cortes simples, las gomas son usualmente masas hipodensas y su patrón de refuerzo es variable, desde intenso hasta una ausencia total del mismo identificándose un grado variable de edema. Las imágenes por RM demuestran masas bien circunscritas, hipo a isointensas en T1 e hiperintensas en T2, y usualmente con refuerzo denso.⁷⁹

Debe enfatizarse que muchos pacientes con signos y síntomas clínicos de meningitis no demuestran alteraciones de imagen, y que como en otros procesos infecciosos del SNC en pacientes con SIDA, el hallazgo más común es la pérdida de volumen, lo cual no es un hallazgo específico. Además que se han reportado casos raros de refuerzo leptomeníngeo y que por lo tanto, una fuerte sospecha clínica es necesaria para diagnosticar neurosifilis apropiadamente, y esta debe considerarse especialmente en pacientes VIH-positivos.

LESIONES FOCALES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

TOXOPLASMOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La toxoplasmosis es la masa más común encontrada en los pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y ocurre en aproximadamente en el 3% al 4% de los pacientes. Es un protozoo intracelular obligado pobremente conocido pero común y bajo ciertas circunstancias puede ser peligroso.

Los parásitos son de forma semicircular u oval, de 6-12 micras de longitud, con un núcleo central y se encuentran en pares. Se encuentran en el torrente circulatorio, tejidos o dentro de las células, particularmente en las del sistema retículo endotelial, glóbulos blancos y células epiteliales. Después de la inoculación, los parásitos aparecen en la sangre y varios órganos en 4 horas. Subsecuentemente desaparecen de la sangre y logran demostrarse en el hígado, pulmones, bazo y otros órganos. El protozoo existe en tres formas durante su ciclo vital: quístico, llamado bradizoito; trofozoito (también conocido como taquizoito); y el ooquiste. Los quistes de toxoplasma miden 10-200 micras y contienen varios miles de organismos que se dividen lentamente; al parecer dentro de las células huésped. Los quistes pueden ser vistos en cualquier tejido, pero se encuentran más comúnmente en el cerebro, retina, músculo esquelético y músculo cardíaco. El trofozoito puede introducir vacuolas en cualquier célula nucleada de mamífero. Ellas se dividen por endodigénesis, un proceso asexual por lo cual dos células hijas son formadas en el interior de una célula madre. La división continua hasta que la célula huésped se rompe, liberando más trofozoitos que infectan células adyacentes.

Como el huésped desarrolla inmunidad, el trofozoito prolifera lentamente. En casos crónicos, ellos aparecen en grandes quistes intracelulares, llamados bradizoitos. Estos pseudoquistes contienen más de 50 o inclusive un número mayor de organismos, en un estado aparentemente latente inactivo porque no causan reacción inflamatoria como lo hacen las formas libres. Se cree que cuando estos pseudoquistes se rompen, por causas desconocidas, la infección se activa de nuevo en casos crónicos. Debe hacerse clara distinción entre la infección por toxoplasma gondii y la toxoplasmosis, un acontecimiento relativamente poco común (excepto en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida {SIDA}) que indica una enfermedad activa. El toxoplasma corrientemente infecta más de 500 millones de humanos en todo el mundo.

Los ooquistes miden 10-20 micras y existen únicamente en las células epiteliales de la mucosa intestinal de los gatos. Los toxoplasmas son liberados desde los quistes u ooquistes en el intestino de los gatos penetrando las células epiteliales, donde proliferan y maduran por gametogonias en microgametocitos o macrogametocitos. Un cigoto es formado por la unión del gametocito; y madura en 1-14 días dentro de un ooquiste. Grandes cantidades de ooquistes (más de 10 millones por día) son excretadas por el gato por 1 a 3 semanas empezando 3 a 5 días después de la ingestión del tejido que contiene el toxoplasma. Los gatos también adquieren una infección sistémica concomitante. Los ooquistes no son infecciosos hasta que pasen por esporogonias fuera del cuerpo, un proceso que requiere 1-21 días, dependiendo de las condiciones externas. Los ooquistes son completamente fuertes y pueden existir fuera del cuerpo al menos por un año en terrenos cálidos o húmedos.

El toxoplasma gondii elige muchos huéspedes y es capaz de infectar diferentes pájaros, mamíferos y aun reptiles. Los perros y gatos constituyen importantes reservorios de la enfermedad; los otros mamíferos son incidentalmente huéspedes. Los títulos de anticuerpos que reflejan la exposición a este organismo son reportados en perros, gatos, cabras, cerdos y otros animales.

En la mayoría de los casos, la toxoplasmosis representa la reactivación de una infección endógena adquirida previamente, como se demuestra por la ausencia de anticuerpos IgM en la mayoría de los pacientes. La alta frecuencia de lesiones multicéntricas y la evidencia de infección del plexo coroide con toxoplasmosis sugiere diseminación hematogena de los parásitos desde



Figura 4 A: TC contrastada con lesión redondeada por toxoplasma a nivel de ganglios basales izquierdos, la cual presenta refuerzo de tipo nodular posterior a la administración del material de contraste.

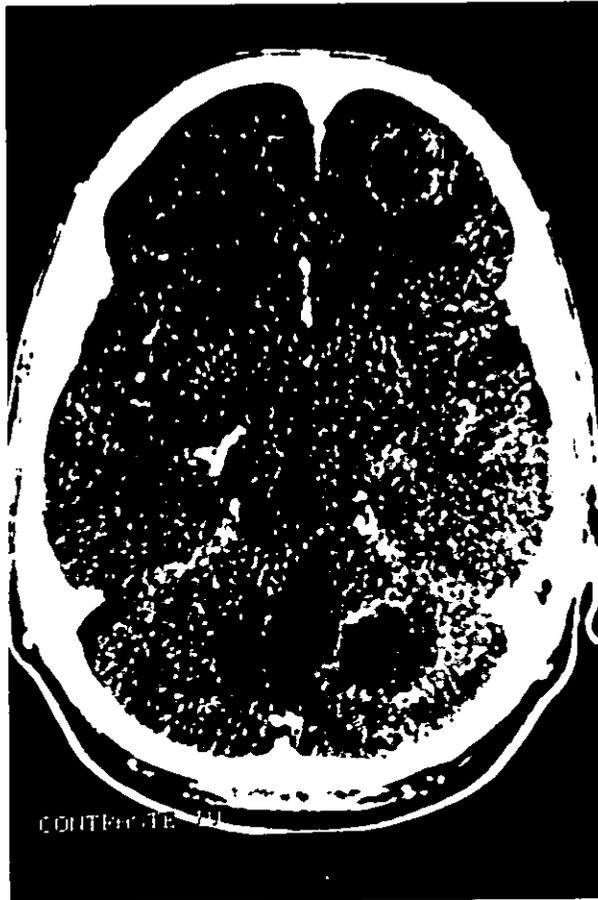


Figura 4 B: TC contrastada con lesión múltiple por toxoplasma, de localización frontal y cerebelosa izquierdas. Presentan refuerzo de tipo anular con el material de contraste.

órganos sistémicos, más que la reactivación de organismos latentes dentro del cerebro. Usualmente ocurre en infecciones por VIH avanzadas cuando la cuenta de CD4 es menor a 200 células por milímetro cúbico y puede indicar el diagnóstico de SIDA en la mitad de los casos.

La encefalitis por toxoplasma puede ocurrir con síntomas focales o generalizados y signos de afección del sistema nervioso central. En una serie grande las manifestaciones clínicas más frecuentes de toxoplasmosis del sistema nervioso central fueron cefalea(55%), confusión(52%) que puede progresar al coma, fiebre(47%), letárgia (43%), y convulsiones (29%). Los signos neurológicos focales, se presentaron en el 69% de los pacientes, e incluyeron hemiparesia, ataxia y parálisis de nervios craneales. Los pacientes con encefalopatía difusa usualmente desarrollaron signos neurológicos focales como progresión de la enfermedad, lo cual ocurrió usualmente subagudamente durante un periodo de semanas o meses.

EPIDEMIOLOGIA.

La transmisión y adquisición de la enfermedad se produce típicamente por la ingestión de alimentos infectados e inadecuadamente cocidos que son contaminados con heces fecales de gato, o puede también ocurrir cuando un niño juega con un gato infectado e ingiere directamente sus heces contaminadas con pseudoquistes, o por sangre infectada. Los cerdos, corderos y vacas pueden de la misma manera ser contaminados con quistes.

En adultos, a mayor edad, los síntomas son menos manifiestos. Después de la infección, los síntomas iniciales son rash cutáneo, fiebre, adenopatías, y alteraciones visuales tales como coriorretinitis y uveítis. Los parásitos son usualmente controlados antes de que originen daños serios. La toxoplasmosis puede también ser transmitida al feto desde la madre infectada y puede originar alteraciones cerebrales extensamente destructivas, coriorretinitis, microcefalia, alteraciones mentales y nerviosas severas y convulsiones.

Los tests serológicos que utilizan la tinción de Sabin-Feldman, los cuales identifican elevación de títulos sanguíneos de anticuerpos para toxoplasma gondii, es el método ideal de evaluación disponible en pocos laboratorios. Aunque una variedad de tests son útiles, la mayoría de laboratorios utilizan test de anticuerpos por inmunofluorescencia o pruebas inmunoabsorbentes ligadas a enzimas. El test puede realizarse antes de la elevación del título de anticuerpos, o después de la elevación inicial, y un test único puede no ser concluyente para el diagnóstico de la infección. Debido a que pueden no ser sensibles, la biopsia cerebral puede ser necesaria para el diagnóstico cuando se intenta hacer un diagnóstico definitivo.

IMAGEN

Las lesiones focales de toxoplasmosis pueden ser divididas entres tipos: abscesos necrotizantes, abscesos organizados, y abscesos crónicos. En pacientes con quistes de toxoplasma diseminados, el refuerzo por el contraste puede estar ausente, mientras en otros estados se presenta típicamente. Las imágenes por Resonancia magnética (RM), utilizando medio de contraste, es más sensible que la tomografía computada (TC) contrastada¹⁶. Típicamente, los pacientes con sospecha de toxoplasmosis del sistema nervioso central son evaluados inicialmente con TC cuando llegan al servicio de urgencias y debe realizarse idealmente con y sin material de contraste endovenoso. En más de un tercio de los pacientes se encuentra concomitantemente atrofia difusa desproporcionada para la edad del mismo y se piensa que es secundaria al involucro directo de las células por el VIH¹⁷. La toxoplasmosis frecuentemente afecta los ganglios basales, aunque cualquier región del cerebro puede ser involucrada (Fig. 4 A y B). El hallazgo de lesiones múltiples es típico, pero en casi un tercio de los pacientes puede presentarse una lesión solitaria (Fig. 4 B, 5 A y B) Las lesiones usualmente refuerzan de forma nodular o circular con la administración de material de contraste

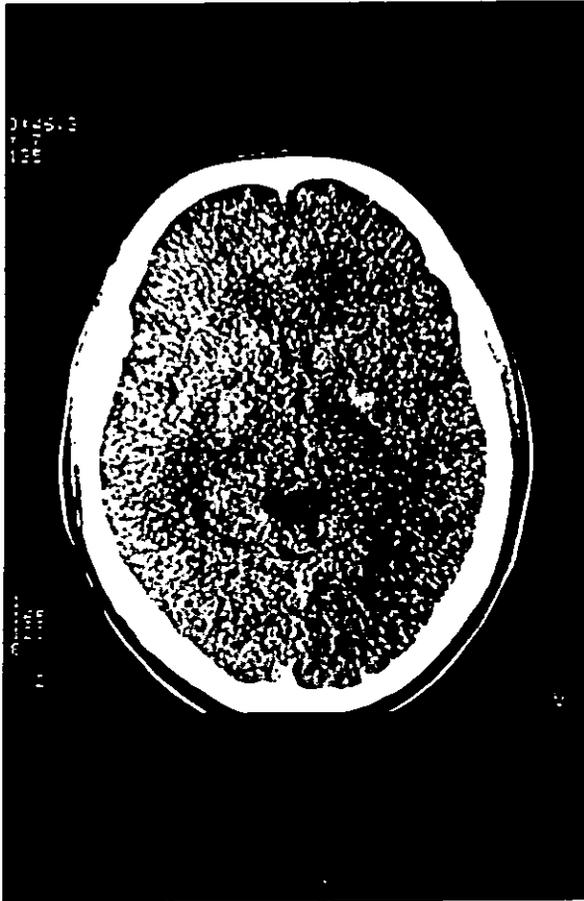


Figura 5 A: TC simple con lesion bilateral hiperdensa por toxoplasmosis, a nivel de los ganglios basales, rodeadas de un área de hipodensidad por edema.



Figura 5 B: Corte tomográfico contrastado del paciente anterior, donde se aprecia refuerzo nodular de las lesiones visualizadas y el edema perilesional es mucho más evidente.



Figura 6: Lesión frontal izquierda por toxoplasma, donde la administración del material de contraste y la realización de cortes tardíos, permiten apreciar características importantes, como son su refuerzo periférico, y la presencia de una zona densa en su interior (signo del blanco).

endovenoso (Fig.6), y el refuerzo y las lesiones en sí, son frecuentemente mejor demostradas por RM que por TC (Fig. 7 A, B, C y 8 A, B, C, D), la que a su vez deja ver lesiones no demostradas en tomografía.^{72,73}

Un Hallazgo de imagen que es altamente sugestivo de absceso por toxoplasma es el signo del blanco asimétrico, un área circular de refuerzo con un nódulo excéntrico pequeño a lo largo de la pared reforzada¹⁸. Este signo puede ser demostrado posterior a la administración de material de contraste en TC o RM y es virtualmente patognomónico de toxoplasmosis (Fig. 13 D). Desdichadamente este signo se presenta en menos del 30 % de los casos de toxoplasmosis, pero cuando es visto, es suficiente para sugerir el diagnóstico.

Debido a la pobre respuesta del huésped a la infección, y a la alteración de los mecanismos de defensa normal en los pacientes con SIDA, la pared de los abscesos puede no formarse adecuadamente. En imágenes contrastadas, la pared de los abscesos puede ser indistinguible y pobremente definida. En un caso determinado, puede ser imposible diferenciar entre varias entidades diagnósticas que pueden parecer toxoplasmosis. Así, es importante correlacionar los hallazgos por imagen con la historia y la clínica del paciente así como con los resultados de laboratorio. Aún con esto no siempre es posible diferenciar entre las diferentes causas de una masa en el paciente VIH positivo. Además, estos pacientes son frecuentemente sometidos a tratamiento con medicamentos antitoxoplasma, así cuando se intenta la biopsia, el organismo puede no ser identificado. Sin embargo, la familiarización con los hallazgos por imagen y las características del refuerzo pueden ayudar a diferenciarla. Algunos hallazgos son los siguientes:

1. Localización subcortical. Aunque el linfoma y la toxoplasmosis tienden a afectar los ganglios basales, el linfoma se localiza con menos frecuencia subcorticalmente.
2. Signo del blanco excéntrico. Consiste de un pequeño nódulo asociado con la pared del absceso. Aunque la correlación patológica del signo es desconocida, los autores sospechan que puede ser causado por invaginación focal de la pared del quiste por sí misma. El signo es un hallazgo de imagen valioso de toxoplasmosis en la población con SIDA (especificidad >90%; sensibilidad 25%)
3. Ausencia de involucro del cuerpo caloso.
4. Ausencia de involucro leptomeníngeo y ependimario. La presencia de signos y síntomas meníngeos puede sugerir un diagnóstico alternativo a toxoplasmosis (especialmente criptococosis o linfoma).
5. Lesiones múltiples (más de 3).
6. Pared uniforme de menos de 3 mm de grosor.
7. Edema marcado.
8. El linfoma es típicamente hipointenso en T2 excepto cuando hay necrosis excesiva.
9. El linfoma es frecuentemente hiperdenso antes de la administración de contraste en TC excepto cuando hay necrosis extensa.

Aunque las lesiones múltiples son más comunes, en toxoplasmosis también pueden ser solitarias. El linfoma es más comúnmente solitario, pero también puede ser múltiple. Algo importante es que hay pacientes que pueden tener más de una patología, tales como toxoplasmosis y linfoma, o más de un agente infeccioso. Aunque las imágenes pueden ocasionalmente permitir la diferenciación entre toxoplasmosis y linfoma, la diferenciación absoluta puede no ser posible¹⁹. La toxoplasmosis puede ocasionalmente ser hemorrágica y puede afectar también el cuerpo caloso¹¹ y parecer un glioblastoma multiforme (Fig. 9 A y B) y los pacientes parcialmente tratados pueden no mostrar los patrones típicos de la toxoplasmosis.

Las lesiones múltiples que refuerzan en la toxoplasmosis pueden también simular metástasis (figura 4 B). Así, después de que una lesión que refuerza es identificada, al paciente se le inicia a menudo tratamiento antitoxoplasma y se le realiza estudio de control en 1 a 2 semanas. La respuesta clínica y radiológica al tratamiento es usualmente aparente en este periodo de tiempo, aunque la resolución completa puede tomar varios meses. La respuesta por imagen se define como una disminución en el tamaño de todas las lesiones que reforzaron, previamente identificadas. A

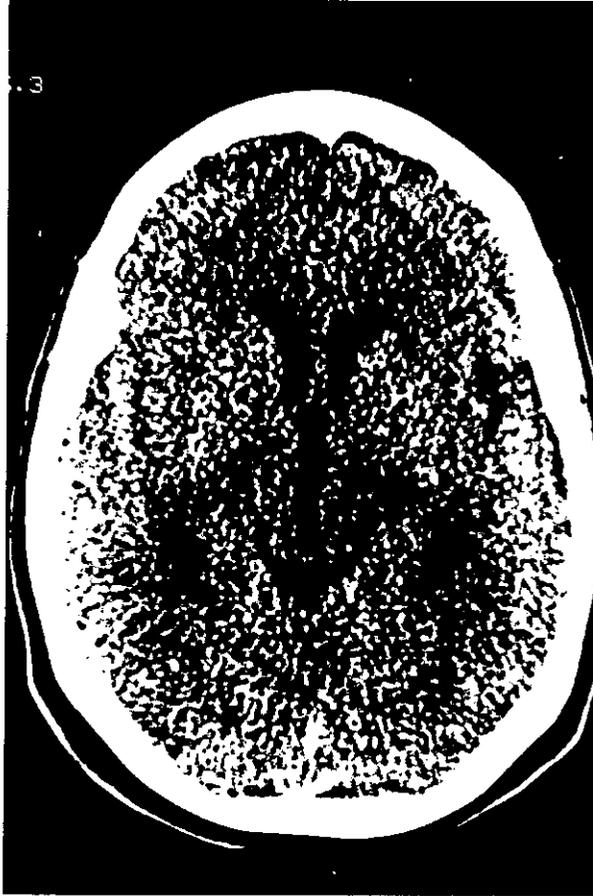


Figura 7 A: Paciente femenino con toxoplasmosis del tallo, quien en sus cortes simples por TC, solo muestra lesión hipodensa perimesencefálica izquierda.



Figura 7 B: Cortes contrastados tempranos de la paciente anterior, en los cuales solo se hace más evidente el área hipodensa visualizada.

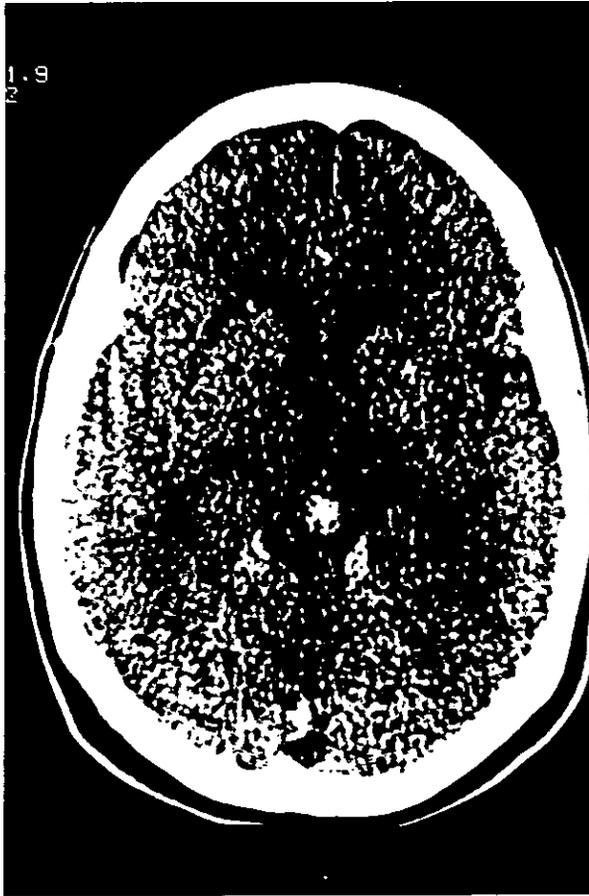


Figura 7 C: En la realización de cortes tardíos en el caso anterior, estos logran demostrar, la existencia de refuerzo nodular, y permiten una mejor valoración de las estructuras comprometidas, en este caso el mesencéfalo.

falta de respuesta al tratamiento, los pacientes son reevaluados para la realización de biopsia y orientar el diagnóstico correcto. En un pequeño porcentaje de casos de toxoplasmosis, los pacientes son resistentes a los medicamentos de primera línea, y debe intentarse una terapia alternativa

Los anticuerpos séricos antitoxoplasma son usualmente detectables en pacientes con la infección, aunque un título bajo o la ausencia de anticuerpos no excluye el diagnóstico. Ensayos por inmunofluorescencia pueden ser menos sensibles que los ensayos inmunosorbentes unidos a enzimas en la detección de IgG antitoxoplasma. El uso de reacción en cadena de polimerasa para detectar DNA del toxoplasma en el líquido cefalorraquídeo puede ser una herramienta diagnóstica prometedora.

El gráfico 1 es un algoritmo para el manejo de lesiones intracraneales en SIDA. Si no hay mejoría clínica o radiológica dentro de la primera o segunda semana de haber iniciado empíricamente la terapia, debe realizarse biopsia cerebral estereotáxica, de las lesiones que no mejoraron, para diferenciar entre los pacientes que tiene una infección concomitante, de los que tienen resistencia a la terapia convencional y los que tienen otro proceso como linfoma primario del sistema nervioso central. En pacientes con serología negativa e imágenes de características atípicas la biopsia cerebral puede realizarse sin un intento de terapia previo.

El linfoma del sistema nervioso central es la segunda masa más común en pacientes con SIDA (48). La toxoplasmosis es frecuentemente isointensa o hiperintensa en secuencias T2 y se asocia a edema extenso. Por el contrario, el linfoma es típicamente hipointenso en secuencias T2 y tiende a asociarse con menos edema. Considerando las características de refuerzo, el linfoma demuestra más comúnmente una pared gruesa, mientras que la toxoplasmosis tiene una pared delgada. La extensión subependimaria es extremadamente rara en la toxoplasmosis, pero es característica del linfoma, el cual puede además afectar los ganglios basales, sin que pueda identificarse su refuerzo. Debido a que el tratamiento es marcadamente distinto entre estas dos entidades, es obvio la importancia de diferenciarlas.

Criterios para biopsia cerebral.

Una variedad de criterios son usados para evaluar un paciente para posible biopsia²⁰. La biopsia cerebral no solo tiene morbilidad y mortalidad substancial, también puede ser objeto de errores en la toma de muestra. Por esto muchos cirujanos son reacios a realizarla en estos pacientes a causa de la inhabilidad de obtener un espécimen de biopsia positivo. Finalmente, si las condiciones del paciente durante los 10 días del tratamiento de prueba se deterioran, los esteroides pueden ser requeridos, lo cual afecta la apariencia de la lesión para el seguimiento por imagen y puede sugerir falsamente que un linfoma ha respondido a la terapia antitoxoplasma. Todos estos factores pueden hacer difícil la evaluación completa de estos pacientes.

Aunque los diagnósticos diferenciales incluyen una variedad de entidades inflamatorias y neoplásicas, el diagnóstico diferencial principal a considerar es el linfoma primario del sistema nervioso central. También debe de ser recordado que hay una alta incidencia patologías intracraneales múltiples en el mismo paciente. Esto tiene implicaciones significativas en cuanto al tratamiento de las masas intracraneales, especialmente porque la mayoría de las lesiones son tratables y los pacientes usualmente mueren por otras manifestaciones sistémicas de la enfermedad por VIH. Por ejemplo, la frecuencia reportada de toxoplasmosis cerebral ha llevado a muchos clínicos a recomendar de manera empírica terapia antibiótica solamente. Dada la incidencia de toxoplasmosis y la incidencia de múltiples patologías, en todo caso, esta decisión puede resultar en que procesos patológicos coexistentes no sean tratados. Si las nuevas lesiones aparecen en los estudios de seguimiento o si la respuesta de otras lesiones a la terapia parece diferir de las lesiones biopsiadas, la posibilidad de más de una alteración intracraneal debe ser considerada.

Incidentalmente, la toxoplasmosis puede también causar polimiositis, una enfermedad neuromuscular periférica. El diagnóstico diferencial de esta entidad incluye la polineuropatía

GRAFICO 1
ALGORITMO PARA EL MANEJO
DE LESIONES INTRACRANEALES
EN SIDA

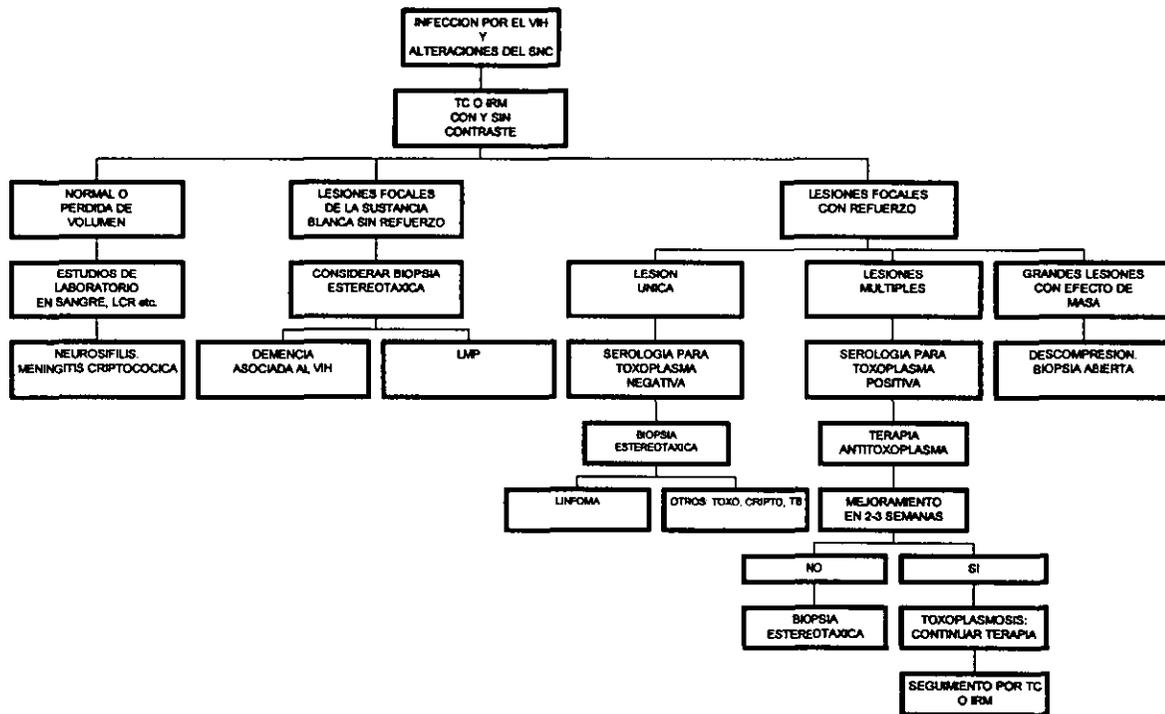




Figura 8 A: Estudio de IRM de la paciente en la figura 7, que demuestra que desde los cortes simples, éste método permite obtener más información, sobre la localización de la lesión.



Figura 8 B: En T2, es evidente la lesión redondeada hipointensa y rodeada de una imagen de similar intensidad de señal que la del LCR, en relación a edema.



Figura 8 C: En la densidad de protones, ya que el LCR no presenta la misma intensidad de señal que en el segundo eco del T2, se delimita de manera más exacta el edema perilesional y se hace evidente el desplazamiento del tercer ventrículo hacia la derecha de la línea media.



Figura 8 D: La administración del material de contraste, no solo permitió obtener información sobre el tipo de refuerzo que presenta la lesión, sino que demuestra de una mejor manera, la lesión en sí, su localización, y la estructura anatómica que compromete.

simétrica distal, neuropatía autonómica, miopatía por VIH, miopatía crónica por zidovudina, fiebre por arañazo de gato, y mielopatía transversa.

OTROS ESTUDIOS DE IMAGEN.

Los estudios con radionúclidos también han sido usados para diferenciar entre toxoplasmosis y linfoma del sistema nervioso central. Específicamente las neoplasias muestran aumento en la captación del talio-210 en estudios tempranos y tardíos²¹. Estos estudios revelan que hay una captación persistente del talio-201 en presencia de linfoma, y en contraste a esto, ausencia de captación en la infección activa de toxoplasmosis.

Cualquier técnica que permita el inicio temprano de una terapia apropiada en el caso de linfoma o aliente la persistencia del tratamiento antitoxoplasma en otros puede ser útil. Desdichadamente, la diferenciación no puede ser hecha con absoluta certeza sobre la base de técnicas de imagen standard.

Una de las nuevas técnicas de imagen es la RM mediante transferencia de magnetización. Estudios preliminares revelan que la toxoplasmosis tiene una baja transferencia de magnetización en comparación al tejido cerebral normal o al linfoma. Los casos hasta el momento reportados son pocos pero los resultados son prometedores.

Más recientemente, la espectroscopia por resonancia magnética utilizando técnica de PROBE (evaluación de protones cerebrales) ha sido útil en su evaluación. El patrón normal de espectroscopia es mostrado en el gráfico 2. La espectroscopia por RM en pacientes con toxoplasmosis cerebral revela un patrón que es ilustrado en el gráfico 3. Hay elevación del lactato y lípidos en estos pacientes con disminución del *N*-acetil aspartato (NAA), creatina, y *myo*-inositol con un pico de colina relativamente preservado. La elevación del lactato y lípidos en ausencia de otros metabolitos cerebrales es compatible con las condiciones anaeróbicas acelulares de un absceso. El análisis por espectroscopia del linfoma del sistema nervioso central revela una elevación moderada del nivel de colina, y la toxoplasmosis un pico elevado del nivel lactato/lípidos. La elevación de la colina en el linfoma se relaciona probablemente con el incremento en la celularidad (gráfico 4). El NAA decrece debido a que es un supuesto marcador neuronal, y la mayoría de los estudios han mostrado pérdida del NAA en la sustancia blanca y gris asociada a empeoramiento cognitivo.

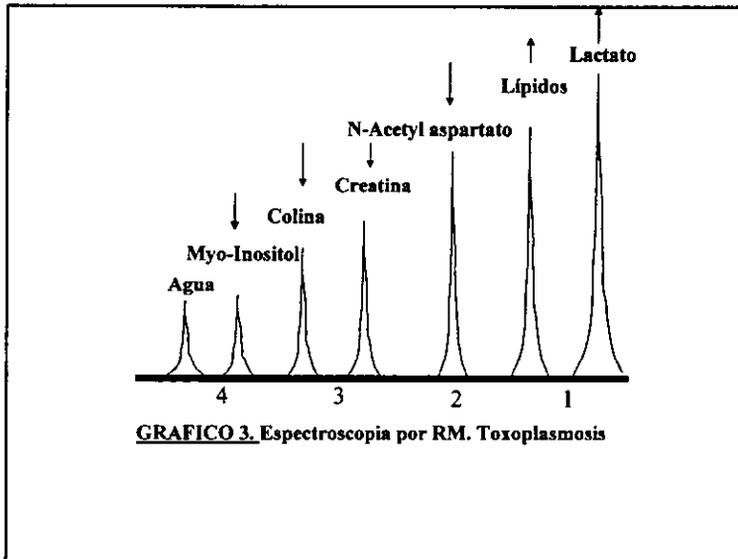
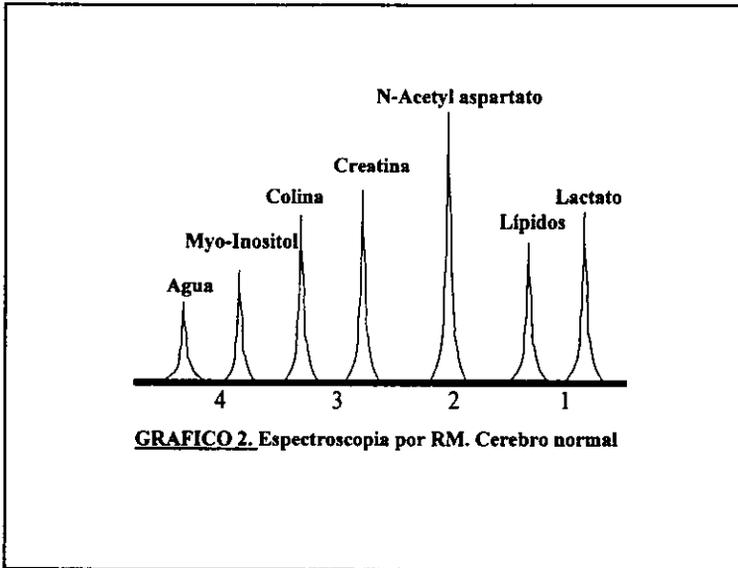
Otras entidades que pueden también necesitar diferenciarse de la toxoplasmosis usando espectroscopia por RM incluyen encefalitis por VIH, y la leucoencefalopatía multifocal progresiva las cuales tienen un espectro típico.



Figuras 9 A Y B: La diferenciación de la toxoplasmosis de otras patologías como el linfoma, puede a veces ser difícil, más, si el paciente ha recibido tratamiento. En ocasiones como en este caso, cuando compromete el cuerpo calloso, puede semejar un glioblastoma multiforme. Nótese con la administración de contraste en la figura B, el refuerzo periférico de la lesión.



Figura 9 B.



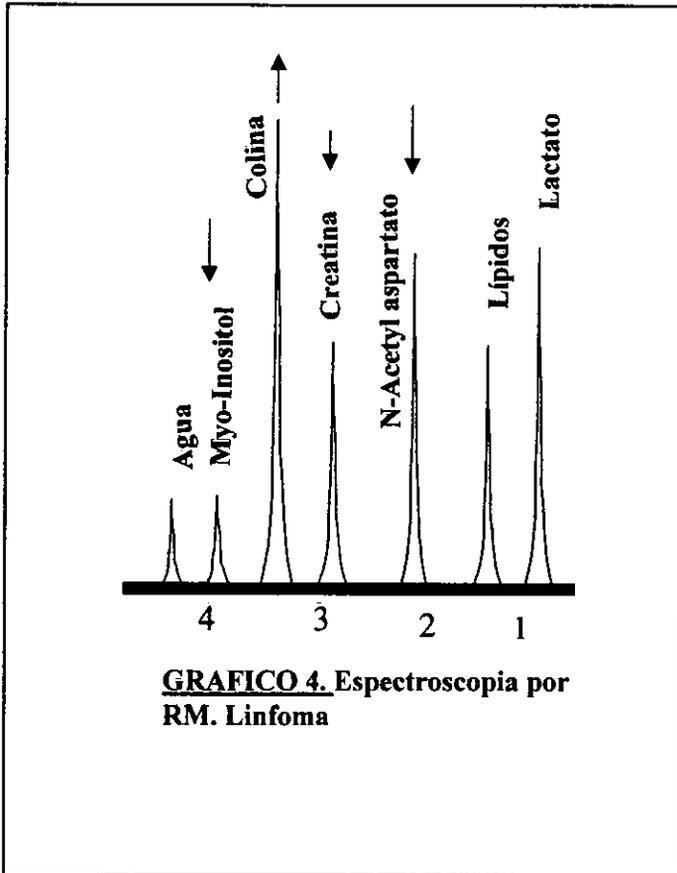


GRAFICO 4. Espectroscopia por RM. Linfoma

LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El linfoma primario del SNC (LPSNC), es un tipo de neoplasia primaria extranodal no Hodgkin de células B que se ha incrementado en las últimas dos décadas primariamente como resultado del incremento paralelo en el número de pacientes inmunocomprometidos especialmente aquellos afectados por el SIDA causado por el VIH.

Desarrollos importantes de imagen ahora permiten al radiólogo hacer un diagnóstico temprano del linfoma vs masas cerebrales no neoplásicas confiablemente en la mayoría de los pacientes con SIDA. Esto permite evitar las demoras innecesarias en el diagnóstico que se presentaron en el pasado cuando los clínicos intentaron diferenciar causas infecciosas versus LPSNC, suministrando a los pacientes tratamientos médicos empíricos contra la encefalitis por toxoplasma (causa más común de masa cerebral encontrada en los pacientes con SIDA). La falta de respuesta a este tratamiento sugiere LPSNC versus otra u otras causas infecciosas.

Tres grupos principales de pacientes inmunocomprometidos están en alto riesgo para padecer LPSNC:

1. Pacientes con inmunodeficiencias congénitas (pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich).
2. Pacientes quienes han recibido transplante de órganos especialmente pacientes post transplante de corazón.
3. Pacientes con inmunodeficiencia adquirida, tales como lupus, sarcoidosis, enfermedades reumáticas, síndrome de Sjögren, y particularmente pacientes con SIDA.

En individuos infectados con el VIH que desarrollan SIDA la incidencia de LPSNC alcanza al menos el 3% y en esta población este tumor es 60 veces más común que en la población general. En los pacientes con SIDA el riesgo de desarrollar esta neoplasia es alrededor de 1000 veces más grande que en la población sin SIDA. En pacientes VIH positivos el hallazgo de linfoma es considerado un criterio independiente para el diagnóstico de SIDA.

Patogénesis

Como un linfoma extranodal se desarrolla en el cerebro, un órgano vacío de linfáticos y linfocitos es un enigma. Varias teorías han sido postuladas para explicar su aparición en el SNC y las más prevalentes incluyen:

1. La proliferación linfocítica monoclonal o policlonal que eventualmente evoluciona hacia la malignidad en un paciente con una falta de vigilancia del sistema inmune que es incapaz de impedir la entrada de esta proliferación anormal de células malignas. Esta proliferación anormal linfocítica se cree que es el resultado de un estímulo sostenido e inducido por una infección viral crónica. Esta creencia se apoya de análisis estadísticos que muestran una asociación significativa de LPSNC con infecciones virales del SNC, tales como el CMV y el VIH.⁵⁵
2. Linfocitos intrínsecamente anormales con incremento en la actividad mitótica que no responden adecuadamente a una regulación inmune por una deficiencia del paciente en su sistema inmune vigilante de células T.⁵⁵
3. Implantes cerebrales metastásicos desde un linfoma sistémico oculto. Esta teoría no es una causa aparente porque el linfoma del sistema nervioso central raramente se asocia con linfoma sistémico en el momento del diagnóstico. Además cuando el linfoma sistémico está presente, usualmente es de tipo Hodgkin y la presentación en el sistema nervioso central es de involucro leptomeningeo o epidural.

El consenso general ahora es que el LPSNC, como se ve en los pacientes con SIDA puede ser el resultado de la activación por un virus oncogénico oportunista (VIH, Epstein-Barr, CMV) de una gran población de células B, las cuales son subsecuentemente sometidas a numerosas divisiones

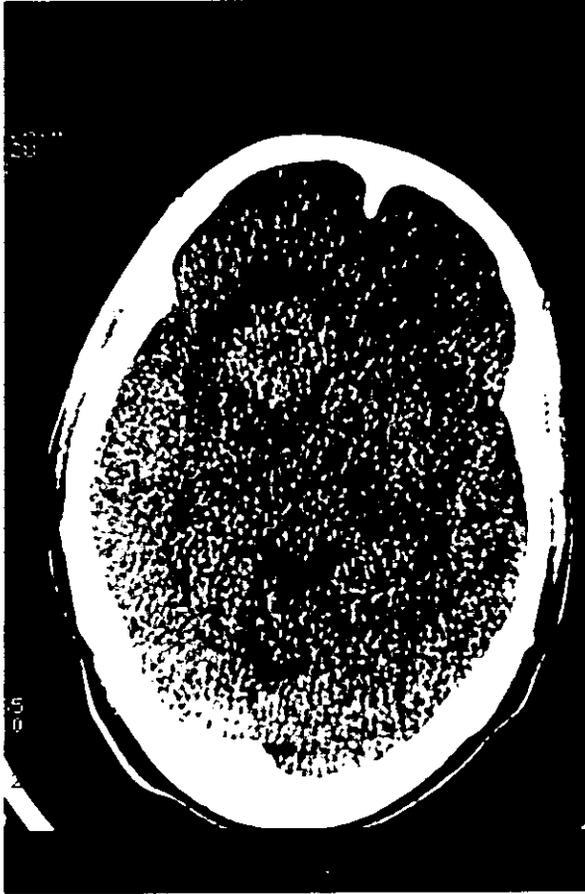


Figura 10 A: LPSNC. TC simple con lesión bilateral ligeramente hiperdensa frontal y en ganglios basales, rodeada de un halo hipodenso, condicionado por edema.

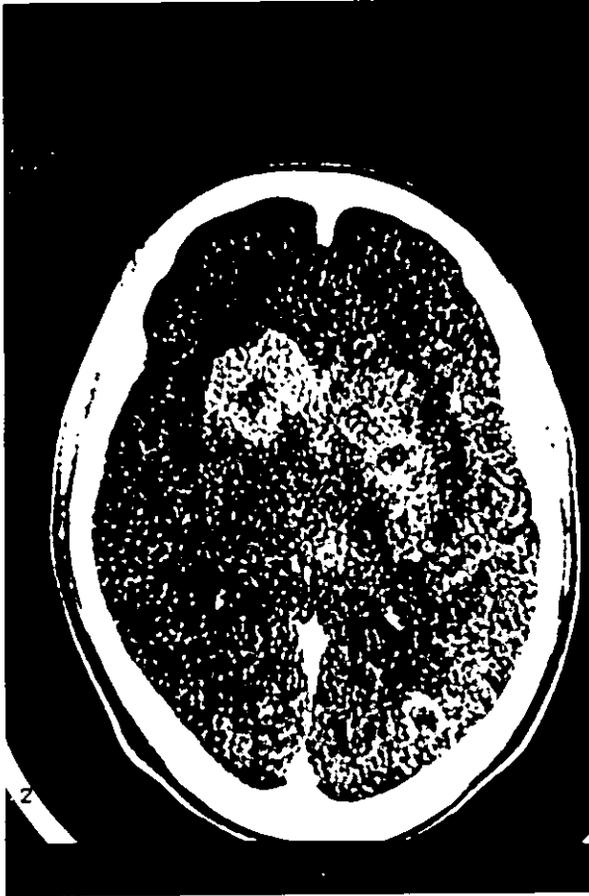


Figura 10 B: Imagen contrastada en un corte tardío del paciente anterior, que muestra un patrón de refuerzo anular, con área central hipodensa probablemente por necrosis. Se aprecia de una forma más clara la extensión de la lesión y la compresión ventricular.

celulares en un medio ambiente carente de vigilancia inmune secundaria a un deficiente sistema de células T.

Manifestaciones clínicas

En pacientes con SIDA, la edad de presentación del LPSNC es usualmente a los 30. Los síntomas de presentación se relacionan con el área o las áreas del SNC afectadas por el tumor siendo la mayoría de estos tumores supratentoriales (75%), y múltiples o únicas. El cerebelo, aunque no es comúnmente afectado puede también albergar el tumor y los hombres son más afectados que las mujeres (relación de 9:1) Más del 20% de los pacientes con LPSNC presentan lesiones periventriculares y La diseminación leptomenígea es poco común excepto en raras ocasiones de LPSNC de origen en células T. Ciricillo y asociados⁵⁶ reportaron que cuando se comporta como una masa única, tuvo cuatro veces más oportunidad de que la lesión fuera linfoma, en la población con SIDA.

Dependiendo de la localización de la lesión, una amplia variedad de síntomas neurológicos se asocian con el LPSNC. Estos síntomas incluyen déficits neurológicos focales (ataxia, hemiparesia, déficit sensorial), signos de aumento de la presión intracraneana (cefalea, papiledema, náusea, vómito), convulsiones, fiebre, meningismo, cambios de la personalidad, y alteraciones del nivel de conciencia. Este amplio rango de signos y síntomas clínicos no es exclusivo de los pacientes con LPSNC. En pacientes sin signos de aumento de la presión intracraneana, el LCR puede ayudar al diagnóstico de linfoma. Las anomalías detectadas en el LCR de los pacientes con linfoma incluyen elevación de las proteínas en más del 70% al 90% de los pacientes, elevación de la beta-2-microglobulina, y elevación de la deshidrogenasa láctica(LDH). La pleocitosis linfocítica puede ser variable, mientras los niveles de glucosa disminuyen medianamente, aproximadamente en un 18%. Los exámenes citológicos revelan linfoma de células malignas en menos del 40% de los pacientes y cuando esto sucede, es en el curso tardío de la enfermedad.

Neuropatología

El LPSNC es un tumor de tipo células B como se determinó por ensayos especiales de inmunohistoquímica. Macroscópicamente, el linfoma se presenta como una masa intracraneal parenquimatosa infiltrante y expansiva con bordes indistinguibles y apariencia granular y, no infrecuentemente, multifocal. La mayoría de estas lesiones tienden a localizarse supratentorialmente afectando preferencialmente las estructuras diencefálicas y las regiones de los ganglios basales (Fig. 10 A y B), pero las porciones periféricas de los hemisferios cerebrales pueden también involucrarse, al igual que el cerebro medio, puente y cerebelo. En estos pacientes, las lesiones tienden a volverse necróticas y ocasionalmente hemorrágicas y la diseminación ependimaria o menígea tiende a ocurrir tarde en el curso de la enfermedad, aunque en algunos casos la presentación inicial del tumor puede ser la diseminación ependimaria.

Microscópicamente, no es infrecuente encontrar múltiples células tumorales viables dentro de una distribución perivasculare y de acuerdo al proyecto de clasificación patológica del Linfoma No-Hodgkin, los LPSNC son usualmente de tipo difuso, de células grandes(unidas o no) o de células grandes tipo inmunoblásticas. Un pequeño porcentaje de los LPSNC se compone de células pequeñas no unidas (tipo Burkitt) o de células pequeñas unidas pero en los pacientes con SIDA el tipo inmunoblástico (de alto grado de malignidad) predomina.

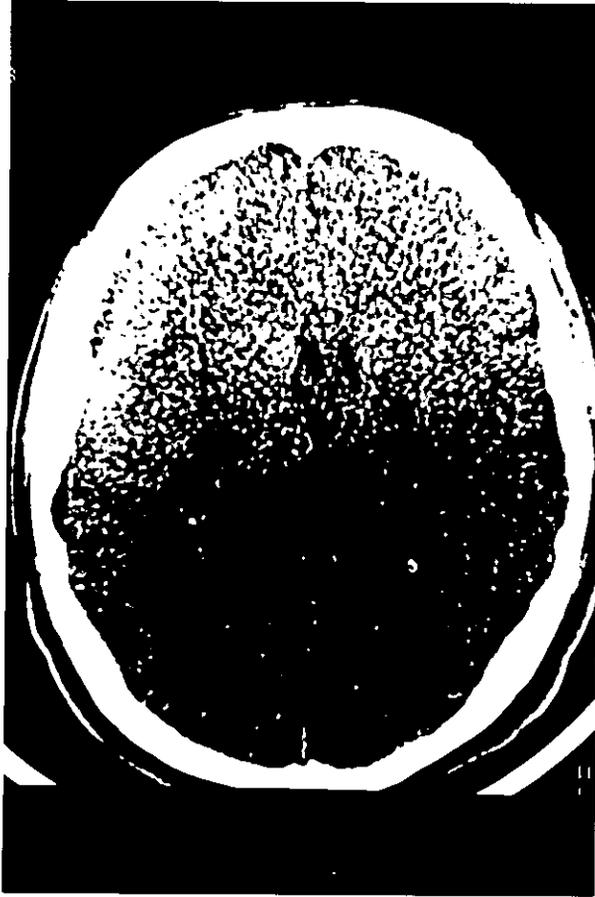


Figura 11 A: Paciente masculino de 41 años. LPSNC. TC simple con imagen periventricular hipodensa, de borde bien definido ligeramente hiperdenso, con edema perilesional.



Figura 11 B: Corte contrastado del caso anterior, que permite por el refuerzo anular, demarcar de manera más adecuada el borde de la lesión, e identificar la extensión del edema circundante.



Figura 11 C: IRM del mismo paciente. Corte axial T1, con lesión isointensa periventricular derecha, rodeada de imagen hipointensa por edema, que condiciona el desplazamiento de las estructuras de la línea media.



Figura 11 D: Imagen axial T2 del estudio anterior que Permite apreciar la heterogenicidad de la lesión. La intensidad de señal, condicionada por el edema a su alrededor, muestra el grado de extensión del mismo, con mayor definición que en el estudio de TC.

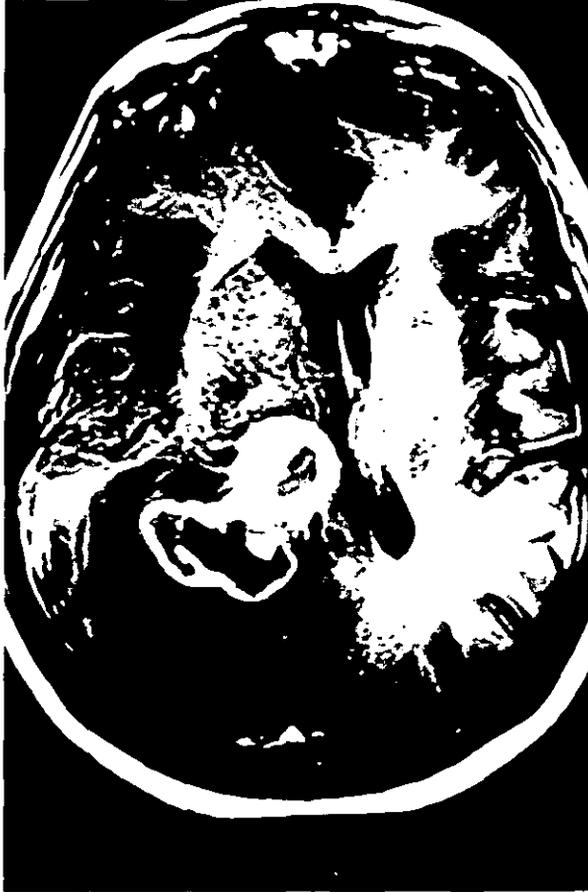


Figura 11 E: Posterior a la administración de Gadolinio, características más específicas y útiles para el diagnóstico de la lesión son visualizadas. Existe un patrón heterogéneo, con áreas hipointensas e hiperintensas, por la presencia de tejido tumoral sólido y áreas de necrosis. Es evidente y definida la compresión ventricular y el desplazamiento de las estructuras de la línea media.



Figura 11 F: La capacidad multiplanar de la IRM, en este corte sagital del mismo caso, ilustra la ventaja inigualable que tiene sobre la TC, ya que permite identificar en diferentes planos, la localización de la lesión, y las estructuras comprometidas.

Evaluación por imagen

Hay múltiples reportes que describen las imágenes características del LPSNC en pacientes con SIDA en estudios de TC y de RM^{57, 58, 59}. En TC simple, el LPSNC puede aparecer isodenso a hiperdenso al parénquima cerebral, y en TC contrastada el tumor puede reforzar en la periferia u homogéneamente (Fig. 10 y 12). La lesión puede ser solitaria o múltiple y localizarse superficialmente o en la profundidad del cerebro (periventricular) (Fig. 10 y 11). Aunque el cerebro es más frecuentemente afectado, puede también estar presente en el tallo cerebral o en los hemisferios cerebelosos (o ambos). Estadísticamente hablando, una masa cerebral única en un paciente con SIDA es más frecuente debida a linfoma que a un proceso infeccioso.⁵⁶ En estudios de TC, cuando las lesiones son sólidas, pueden aparecer más densas que el parénquima cerebral a su alrededor y pueden asociarse a grados variables de edema vasogénico y efecto de masa (Fig. 11). La alta densidad del tumor se ha explicado por una densa población de células neoplásicas, con una pequeña proporción de citoplasma con relación al gran núcleo y ocasionalmente la lesión aparece infiltrativa y tiene márgenes mal definidos, particularmente cuando afecta áreas como el cuerpo calloso (rodilla, esplenio) (Fig. 10). Ocasionalmente es de tipo hemorrágico siendo esta forma de presentación más alta en pacientes con SIDA.

En RM simple y con gadolinio, el linfoma puede aparecer isointenso a la sustancia gris en imágenes de secuencias T2. En el linfoma necrótico (lo cual ocurre más frecuentemente en pacientes con SIDA), el borde de la lesión aparece aun más isointenso a la sustancia gris en imágenes T2, por cuanto el centro es hiperintenso y en imágenes T1 las lesiones pueden aparecer ligeramente hiperintensas. Con gadolinio, el tumor puede reforzar en una forma sólida o en un patrón que simula un círculo (Fig. 10 y 11), esto último especialmente si la lesión es necrótica. La RM con gadolinio es superior a la TC contrastada en demostrar la diseminación epidural o leptomenígea.⁶⁰ Usando imágenes rápidas de RM y gadolinio, Laissy y colegas⁶¹ han encontrado que la RM dinámica puede ser usada para diferenciar encefalitis toxoplásmica de LPSNC. En este estudio, el Linfoma mostró un refuerzo más significativo que la toxoplasmosis en imágenes pesadas de T1 en secuencias de eco de gradiente con ángulo de corte rápido y bajo (FLASH), pero aunque esta técnica parece ser promisoría, un estudio a gran escala se necesita para obtener conclusiones más definitivas.

Tanto en TC contrastada y RM con gadolinio, la presencia de nodularidad a lo largo del margen interno de una masa circular que refuerza, un borde grueso de reforzamiento, y un rápido crecimiento de una lesión a pesar de la terapia antibiótica empírica (usualmente dirigida en contra de encefalitis toxoplásmica) puede ser considerada evidencia fuerte a favor de LPSNC. A pesar de todas las imágenes previas descritas de Linfoma, la diferenciación absoluta entre esta entidad y otras masas, particularmente encefalitis toxoplásmica es realmente imposible. En el pasado, la diferenciación entre la encefalitis toxoplásmica y linfoma ha sido hecha sobre la base de la respuesta al tratamiento empírico antibiótico antitoxoplásmico (pirimetamina, sulfadiazina, clindamicina) donde los pacientes con encefalitis toxoplásmica responden a la terapia en 2 semanas con mejoramiento de los síntomas y disminución del tamaño y desaparición de las lesiones. Desdichadamente, en algunos casos, la terapia antibiótica antitoxoplásmica es suspendida debido a que el paciente se vuelve alérgico al medicamento usado, y esto tiende a complicar el diagnóstico. Alternativamente la biopsia temprana de esta masa cerebral, ha sido defendida con la esperanza de hacer un diagnóstico y establecer una terapia adecuada sin tener que esperar a una respuesta del tratamiento empírico⁶², ya que la espera por la respuesta a la terapia antitoxoplasma puede ir en detrimento para el paciente con linfoma. La biopsia tiene la desventaja de ser invasiva y no práctica en pacientes con lesiones múltiples y la mayoría de las veces, la biopsia resulta para algunos confusa. Si un linfoma clásico no es encontrado en el espécimen de biopsia y en su lugar hay una mezcla de infiltrados linfoplasmocitoides incluyendo células B y T, un diagnóstico patognomónico de linfoma no puede ser realizado y algunos no pueden excluir el diagnóstico. No infrecuentemente



Figura 12 A: LPSNC. Corte tomográfico simple, con lesión isodensa periventricular rodeada de edema, el cual es representado por la hipodensidad que la circunda. La lesión es visualizada con dificultad.



Figura 12 B: Posterior a la administración de contraste, en el caso anterior, se aprecia como se inicia el refuerzo moderado y homogéneo de la lesión y se demarca con mayor claridad el edema que la rodea.

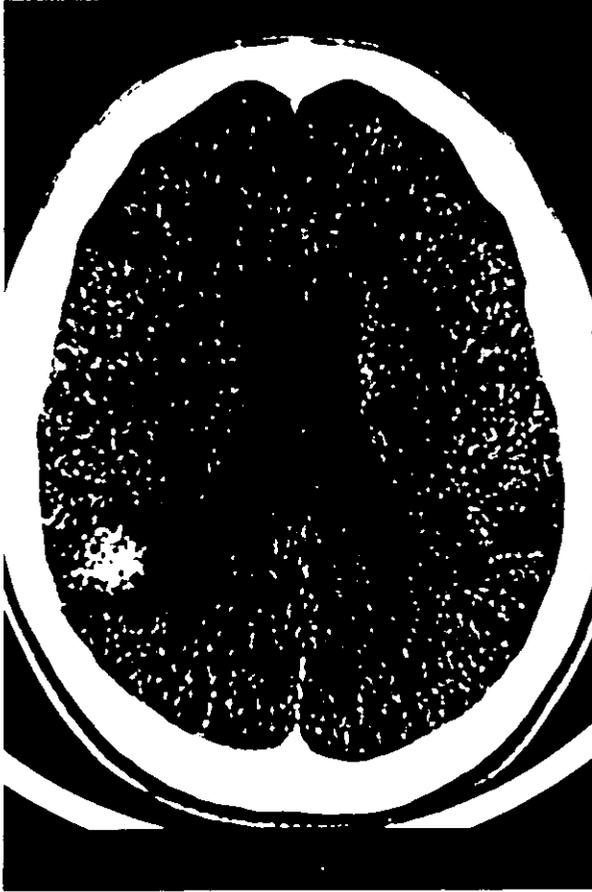


Figura 12 C: Este corte tardío, muestra claramente la importancia de realizar los mismos, ya que permite apreciar claramente la lesión, y se valora el refuerzo homogéneo de la misma; hallazgos esenciales, para la realización de diagnósticos diferenciales.



Figura 12 D: La IRM del mismo paciente, en este corte axial T2 sin la utilización de gadolinio, muestra una lesión de aspecto sólido rodeada de edema. Los hallazgos son similares a los encontrados en cortes tomográficos, pero en estos últimos, si fué necesario la utilización del medio de contraste, para definir las características de los mismos.

el espécimen de biopsia revela tejido necrótico, y este puede estar presente en linfoma, encefalitis toxoplásmica o en otros procesos infecciosos; haciendo un diagnóstico definitivo imposible.

Intentos para diferenciar la encefalitis toxoplásmica del linfoma y otras lesiones cerebrales en pacientes con SIDA han sido realizados usando espectroscopia por RM^{63, 64}. Aunque se pensó que la espectroscopia parecía ser promisoría en la diferenciación del LPSNC de otras masas cerebrales en pacientes con SIDA, la técnica se vuelve menos efectiva y consume tiempo en la evaluación de pacientes con múltiples lesiones en quienes el linfoma puede o no, coexistir con otras entidades, particularmente encefalitis toxoplásmica y viceversa. La espectroscopia por RM es también de limitado valor diagnóstico en aquellos pacientes quienes son incapaces de estarse quietos durante el tiempo del estudio, a causa de que los movimientos producen una muestra inexacta y así un resultado espectral no diagnóstico. La presencia de sangre dentro de las lesiones también limita la aplicabilidad de la espectroscopia por RM a las lesiones, por disminución de la resolución del espectro.

La tomografía por emisión de positrones (PET) usando fluorodeoxiglucosa (¹⁸FDG) ha mostrado ser exacta en la diferenciación entre masas cerebrales infecciosas y no infecciosas en pacientes con SIDA. En pacientes con SIDA Y LPSNC, el PET ha mostrado incremento en la captación del ¹⁸FDG.⁶⁶ pero tiene la desventaja sin embargo, de ser costoso y que no está disponible en la mayoría de los centros médicos.

Por muchos años, se ha conocido que ciertos tumores cerebrales captan el talio-201 (TI-201), un radionúclido análogo al potasio. Este concepto ha llevado a los autores a investigar prospectivamente el valor de la Tomografía cerebral con emisión de fotón único (SPECT) utilizando TI-201 en la diferenciación cerebral de linfoma y encefalitis toxoplásmica en pacientes con SIDA.³⁷ El TI-201 es un radionúclido producido por ciclotrón con una vida media de 73 horas y un rango de energía entre 69 y 81 KeV. Cuando se inyecta intravenosamente se comporta como un análogo del potasio en su biodistribución. Bajo circunstancias normales, no hay captación cerebral de TI-201. El incremento en la actividad del TI-201 es normalmente vista en las órbitas, base del cráneo, cuero cabelludo, y regiones nasofaríngeas. En el LPSNC con estudios de SPECT positivos al TI-201, la captación por la lesión se cree es secundaria al transporte activo del TI-201 dentro de las células neoplásicas promovido por una bomba activa de adenosintrifosfato en la membrana celular similar a una bomba sodio/potasio presente en las células del cuerpo humano. En los casos de LPSNC la alta actividad mitótica de las células neoplásicas hace al tumor exquisitamente ávido de TI-201. Otros factores menos importantes influyen la captación cerebral de TI-201 e incluyen el incremento del flujo sanguíneo cerebral, la disrupción de la BHE y la permeabilidad de la membrana celular. El daño de la BHE parece no ser un factor muy importante en la captación cerebral de TI-201 porque las lesiones con daño de la BHE, como ocurre en la mayoría de los abscesos (por ejemplo encefalitis por toxoplasma, abscesos bacterianos, y abscesos micobacterianos), hematomas y radionecrosis rutinariamente no captan el radiotrazador.

Hay varios ejemplos en los cuales el valor diagnóstico del SPECT cerebral con este marcador para el diagnóstico de LPSNC se vuelve limitado. Estos incluyen lesiones con diámetro menor a 6-8 mm (las cuales pudieran estar fuera de la resolución de la gamma cámara); diseminación linfomatosa no focal, leptomeningea y subependimaria; y cuando las lesiones se localizan cerca de la base del cerebro y las áreas del calvario, en las cuales la actividad incrementada de los tejidos blandos de la base del cerebro y el cuero cabelludo pueden oscurecer la presencia de la lesión.⁶⁶

Falsos positivos de incremento en la captación cerebral de TI-210 en condiciones no neoplásicas son ya conocidas, como en candidiasis cerebral probada⁶⁷ y absceso cerebral bacteriano⁶⁸. Se creyó que el mecanismo de captación anormal cerebral de TI-201 era la presencia de un infiltrado inflamatorio, gliosis, y proliferación endotelial que semeja el medio ambiente de una neoplasia. También se ha encontrado varios casos de encefalitis por toxoplasma con captación baja transitoria del TI-201, lo cual por análisis visual y sin la cuantificación apropiada de la actividad de la lesión puede resultar en una interpretación falsa positiva para LPSNC. Para evitar este error potencial, se ha propuesto obtener imágenes tempranas y tardías⁶⁹, siendo estas últimas obtenidas 30 a 45

minutos después de la imagen inicial. Rutinariamente en los pacientes con LPSNC, hay un fuerte incremento en la captación cerebral de TI-201, lo cual resulta en una actividad de la lesión más intensa en imágenes tardías. En condiciones inflamatorias, hay una tendencia a un incremento inicial de la actividad que disminuye en las imágenes tardías. La cuantificación de la actividad de la lesión también es importante, donde la proporción de la actividad de la lesión comparada con el cerebro contralateral o el cuero cabelludo puede ser obtenida en cada caso para evitar interpretaciones falsas positivas. Cualquiera que sea el método seleccionado, la proporción de la actividad de la lesión con el cerebro contralateral o el cuero cabelludo mayor a 1 (preferiblemente arriba de 1.5) en imágenes tempranas y tardías son compatibles con LPSNC en la población de pacientes VIH positivos. Recíprocamente, proporciones iguales o menores a 1 en imágenes tempranas y tardías son compatibles con causas no neoplásicas. Casos falsos negativos son menos frecuentemente encontrados⁷⁰.

Deben realizarse análisis cuidadosos de los estudios cerebrales de SPECT y TI-201 en pacientes con masas del SNC que reciben terapia glucocorticoide ya que pueden interferir con los estudios de SPECT y TI-201 porque son linfodepletos y estabilizan la membrana celular. Esto puede originar una disminución en la captación de TI-201 por los tumores⁷¹, particularmente cuando se han usado grandes dosis para el tratamiento del edema cerebral, pero el efecto que los esteroides puedan tener en los estudios con TI-201 requiere más investigaciones.

CONTRIBUCIÓN DEL DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN LOS ESTADÍOS TEMPRANOS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Estudios de imagen por TC e IRM.

Reconocimiento de lesiones específicas de SIDA en el SNC.

Desde 1982, se encuentran reportes de casos esporádicos de encefalopatía, aparentemente asociados al SIDA, que aparecieron relacionados con bacterias oportunistas, hongos o agentes virales, y que fueron identificados por TC.¹³⁹ En 1987 se introdujo la noción del complejo demencia SIDA, por la muerte de algunos pacientes sin alguna otra lesión aparente, lo que sugirió que las alteraciones pudieran ser originadas por el VIH mismo. Se realizaron investigaciones con RM, y las primeras publicaciones acerca de su uso en el SIDA fueron una comparación con estudios de TC¹⁴⁰ Se describieron entonces dos patrones distintos en secuencias T2 para permitir una diferenciación entre los dos tipos de encefalopatía por VIH:

- Un aumento de la señal de la sustancia blanca subcortical difuso, bilateral y simétrico, en forma de *alas de mariposa*.
 - Áreas puntiformes parchadas bilaterales, hiperintensas (AsISH) en la sustancia blanca.
- Más tarde, la encefalitis subaguda por SIDA fue correlacionada con el patrón parchado y el involucro difuso de la sustancia blanca con leucoencefalopatía por SIDA.

Alteraciones de imagen en pacientes asintomáticos.

Algunos autores empezaron a examinar por RM pacientes sintomáticos y asintomáticos y a realizar comparaciones con grupos controles. Grant y colaboradores¹⁴¹ reportaron un estudio que involucró la evaluación neuropsicológica de 55 pacientes masculinos ambulatorios. Encontraron alteraciones psicológicas en 13 de 15 con SIDA, 7 de 16 con complejo relacionado a SIDA, 7 de 13 con solo seropositividad al VIH, y en 1 de 11 controles seronegativos. En las imágenes por RM hubo hallazgos anormales en 9 de 13 pacientes con SIDA y en 5 de 10 con complejo relacionado a SIDA. La anormalidad más común fue dilatación ventricular y de los surcos, y áreas irregulares bilaterales de hiperintensidad en la sustancia blanca. Postularon entonces que el involucro del SNC por el VIH, puede empezar temprano en el curso del SIDA y causar déficits cognitivos leves en personas asintomáticas. También revisaron un gran número de estudios de imagen por RM, asociados con varios cuadros clínicos neuropsicológicos progresivos más o menos agudos y propusieron una manera de diferenciar los cambios relacionados al VIH, de las lesiones que ocupaban espacio (abscesos o tumores). Cinco tipos de alteraciones en la sustancia blanca fueron observados:

- Area de hiperintensidad de señal puntiforme y aislada (HSIA).
 - Áreas de hiperintensidad de señal puntiformes y múltiples (*forma parchado*) (HSIAs)
 - Area de hiperintensidad de señal más extensa (>1cm) de la sustancia blanca, única o múltiple.
 - Incremento difuso en la señal de la sustancia blanca subcortical, bilateral y simétrica, a menudo en forma de alas de mariposa.
 - Atrofia cortical y subcortical, asociada o no con uno de los patrones anteriores.
- El tercer tipo se correlacionó bien con leucoencefalopatía multifocal progresiva, pero los otros tipos no pudieron ser correlacionados con una causa específica en este estudio.

Seguimiento de los pacientes asintomáticos de cohorte.

Para explorar el valor pronóstico y diagnóstico de las imágenes por RM en estadios tempranos de la infección por VIH, se han iniciado estudios prospectivos y retrospectivos en pacientes seropositivos asintomáticos¹⁴¹ y se han observado aún más HSIA's cuando los pacientes avanzaron en su enfermedad, pero estos resultados no han tenido gran significado para otros autores. Aun así, se ha concluido que la persistencia de las HSIA's en estudios continuos de RM, durante 5 años, indican cicatrices tisulares causadas por la infección primaria del VIH.

Un seguimiento a largo plazo por la universidad de Miami¹⁴², concluyó:

1. Las imágenes de RM pueden mostrar evidencia indirecta de la infección temprana por el VIH en la enfermedad, pero estas anomalías son menores y de poca frecuencia en sujetos neurológicamente asintomáticos.
2. La apariencia de la enfermedad neurológica clínicamente reconocible, se correlaciona con los hallazgos por RM de atrofia cerebral severa y lesiones de la sustancia blanca.
3. En algunos sujetos VIH positivos a pesar de su enfermedad neurológica, las imágenes por RM pueden ser normales.

Posteriormente en el mismo estudio, los datos del seguimiento de las imágenes por RM fueron obtenidos y durante el seguimiento de 2 a 3.5 años, la mayoría de sujetos asintomáticos tuvieron imágenes por RM persistentemente normales, y cuando no lo eran, los cambios fueron pequeños y estáticos.

De acuerdo a lo anterior, expresaron dos propuestas para el estadio temprano de la enfermedad:

- Las imágenes por RM pueden mostrar evidencia indirecta de la infección por VIH temprana en la enfermedad.
- En algunos sujetos VIH positivos, a pesar de su enfermedad neurológica, las imágenes por RM pueden permanecer normales

En controversia quedaron las lesiones de la sustancia blanca, las cuales parecen estables en estadios tempranos, pero pueden incrementarse con relación a la enfermedad neurológica reconocible clínicamente.

Estudios postmortem.

Para evaluar el valor diagnóstico y pronóstico de las imágenes por RM en estadios tempranos de la infección por VIH, algunos autores han comparado los resultados de imágenes por RM de cerebros postmortem y datos neuropatológicos¹⁴³ Un estudio incluyó siete pacientes asintomáticos VIH positivos, ocho controles seronegativos con causa de muerte similar, y seis pacientes que murieron de SIDA en ausencia de cambio focales cerebrales (infección oportunista o tumor)¹⁴⁴

Los pacientes asintomáticos seropositivos mostraron significativamente más atrofia que los controles seronegativos y significativamente menos atrofia que los pacientes con SIDA. Adicionalmente el estudio morfométrico¹⁴⁵ de los mismos pacientes sugirió que la atrofia cerebral en pacientes asintomáticos fue debida a atrofia de la sustancia blanca. Desde luego la atrofia cortical fue observada en cerebros de pacientes con SIDA y no se encontró en aquellos seropositivos o seronegativos. sin SIDA

Pequeñas AsISH en la sustancia blanca y los ganglios basales no fueron significativamente más frecuentes en pacientes seropositivos que en seronegativos y no se encontraron lesiones correspondientes en exámenes neuropatológicos.

La palidez difusa de la mielina de la sustancia blanca cerebral, fue un poco más severa en pacientes asintomáticos seropositivos que en controles seronegativos y menos que en pacientes con SIDA. Estas diferencias, sin embargo, no fueron estadísticamente significantes. No se encontró

correlación importante entre la palidez neuropatológica de la mielina y las anomalías difusas de señal de la sustancia blanca en RM.

Se ha concluido entonces, que las anomalías cerebrales están presentes en estados asintomáticos tempranos de la infección por VIH. Hay pocas imágenes de RM disponibles, correlacionadas con estudios postmortem, sin embargo las que hay, son inespecíficas y de poco significado. Algunas probablemente corresponden a cicatrices de inflamación vascular transitoria.

Nuevas Técnicas de Imagen en Progreso.

Actualmente, la tecnología y opciones de las máquinas de RM están siendo desarrolladas para aumentar la fuerza, velocidad y flexibilidad de los sistemas de RM. Secuencias Fast spin eco y spin eco del cerebro producen imágenes de similar calidad, y ambas muestran las lesiones de la sustancia blanca adecuadamente¹⁴⁶ reduciendo el tiempo de examinación. Los métodos para la medida de las características morfológicas del cerebro¹⁴⁷, los análisis espaciales de datos¹⁴⁸, transfer de magnetización¹⁴⁹, y la medida del volumen del LCR¹⁵⁰ en pacientes infectados por VIH sintomáticos o asintomáticos, han sido descritos en diferentes publicaciones. El mejoramiento se asocia a las nuevas tecnologías por sí mismas y a la capacidad de usarlas en máquinas de 1.5T y no solamente en aquellas costosas de campos mayores. El uso de los nuevos medios de contraste, junto a anticuerpos monoclonales o productos metabólicos o farmacéuticos, es otra meta de investigación para incrementar la especificidad de la imagen por RM.

La espectroscopia por RM, es ahora realizada en infecciones por el VIH en muchos sitios utilizando magnetos de 1.5T, y hay reportes importantes en pacientes asintomáticos y sintomáticos infectados con el virus. Otra forma de examen y detección del involucro temprano del SNC por el VIH, es utilizando tests cognitivos en comparación con imágenes funcionales; los exámenes neuropsicológicos de los pacientes con complejo demencia SIDA, han revelado el empeoramiento en el desempeño de varios procesos cognitivos, siendo el déficit más pronunciado, el que tiene que ver con las funciones superiores que involucran la memoria espacial, planeamiento, y atención. Es interesante que estos síntomas, indican un empeoramiento selectivo de la corteza frontal y se asocian a los circuitos frontoestriados. Además, el hecho de que los déficits cognitivos se observen en pacientes sintomáticos y asintomáticos, sugiere que estos reflejan una disfunción de las neuronas, más que una pérdida neuronal. La meta de futuras investigaciones utilizando imágenes funcionales por RM, es la evaluación del estado funcional de la corteza frontal en el complejo demencia SIDA, en relación con la terapia antiretroviral que incluya inhibidores de proteasa.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica prometedora para el estudio de la función cerebral, y la TC por emisión de fotones únicos (SPECT) con thalium 201, es usada para diferenciar linfomas de encefalitis toxoplásmica, pudiendo también ser utilizada con tecnecio 99m-HMPAO, para definir los cambios anormales en los estadios tempranos del complejo demencia SIDA.

USO ADECUADO DEL MEDIO DE CONTRASTE EN IMAGEN POR RM

Entender el uso adecuado del medio de contraste en RM, se basa en el conocimiento de la barrera hematoencefálica (BHE) y la fisiopatología de los agentes infecciosos que atacan el SNC¹¹².

La BHE es una estructura anatómica y fisiológica, actúa como un filtro para solutos que circulan en el torrente sanguíneo y permite un acceso libre y controlado solamente a los nutrientes (por ejemplo glucosa) y sustancias altamente liposolubles. Diferentes mecanismos pueden afectar el paso potencial de un medicamento a través de ella:

1. Naturaleza lipofílica del medicamento.
2. Porcentaje del medicamento unido a las proteínas plasmáticas.
3. Ionización del medicamento a diferente pH sanguíneo.
4. Peso molecular o diámetro hidrodinámico.

El mecanismo de regulación fisiológica de la BHE es complejo, sutil, pero extremadamente eficaz. El exceso de cualquier sustancia que llegue a través de la sangre en contacto con la BHE es estrictamente regulado. Esto fue particularmente importante en la creación de los medios de contraste radiológicos, donde los corrientemente usados han obtenido un equilibrio con la BHE y permanecen por fuera de los espacios extravasculares y extracelulares en el SNC si una BHE eficiente está presente.

La toxicidad de los medios de contraste depende de su osmolalidad y su quimiotoxicidad, los componentes del gadolinio no atraviesan una BHE intacta aun a altas dosis, pero la disrupción de la misma permite su paso al espacio extravascular y extracelular.

El estado de la BHE es probablemente el factor regulador más importante para el uso clínico y de imagen. Aún un grado moderado de inflamación, incremento en una medida considerable la penetrabilidad de muchas sustancias tales como los antibióticos.

Hay un umbral de inflamación que histológicamente corresponde a áreas de leptomeningitis, cerebritis, o ventriculitis, asociadas a infiltrado celular inflamatorio extenso, bajo el cual la inflamación no tiene la alteración de la BHE mínima, permitiendo el paso del medio de contraste en el espacio extravascular, reforzando las estructuras inflamadas en los estudios de imagen. La sensibilidad de las imágenes por RM permite una visualización superior cuando se usa gadolinio, que cuando se utilizan los medios de contraste yodados en TC. Además, la ausencia de refuerzo intravascular hace a la imagen por RM y a los agentes de contraste paramagnéticos excelentes indicadores de las anomalías en la BHE.

Elección y Uso de la Dosis de Medio de Contraste

El incremento en la dosis del medio de contraste intravenoso administrado es útil. Algunos autores administran una primera dosis estándar de 0.1ml/kg (0.2 ml) del medio de contraste paramagnético en una vena antecubital en 30 a 40 segundos aproximadamente. Después de esto una serie de imágenes en secuencias T1 se obtienen en los planos que permitan el mejor mapeo de la lesión, y después, una dosis idéntica subsecuente del contraste es administrada y se obtiene una nueva serie de imágenes en secuencia T1 en los mismos planos. Después de 30 a 45 minutos, se obtienen imágenes tardías en T1 en los mismos planos para completar el estudio. Esto se basa en la necesidad de obtener altos gradientes entre el compartimento intravascular y extravascular.

Esta secuencia de estudios trata de solucionar el problema de alteraciones moderadas de la BHE causada en los pacientes inmunocomprometidos por los agentes involucrados en los procesos infecciosos, caracterizados en la mayoría de los casos por una insuficiente virulencia o patogenicidad. Prolongando en el tiempo la situación de un gradiente de concentración del contraste intracelular o extracelular favorable a través de la BHE, datos diagnósticos posteriores acerca de una lesión focal pueden ser obtenidos. La eliminación del medio de contraste no es un proceso rápido: rastreos tardíos son obtenidos después de una serie de pasos en los cuales la concentración

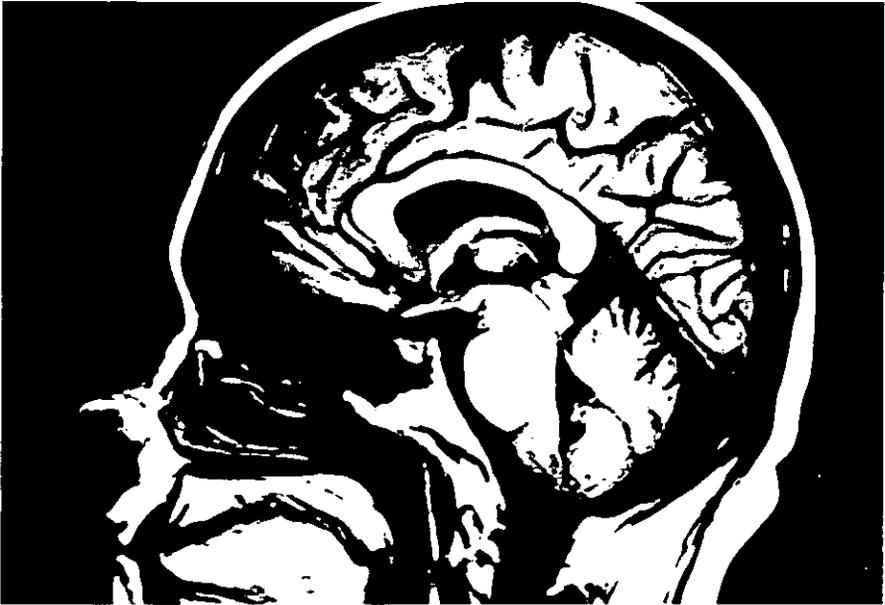


Figura 13 A: Toxoplasmosis del tallo. IRM, corte sagital simple con lesión ténue redondeada, ligeramente hiperintensa, y centro con menor intensidad de señal; localizada en el mesencéfalo.

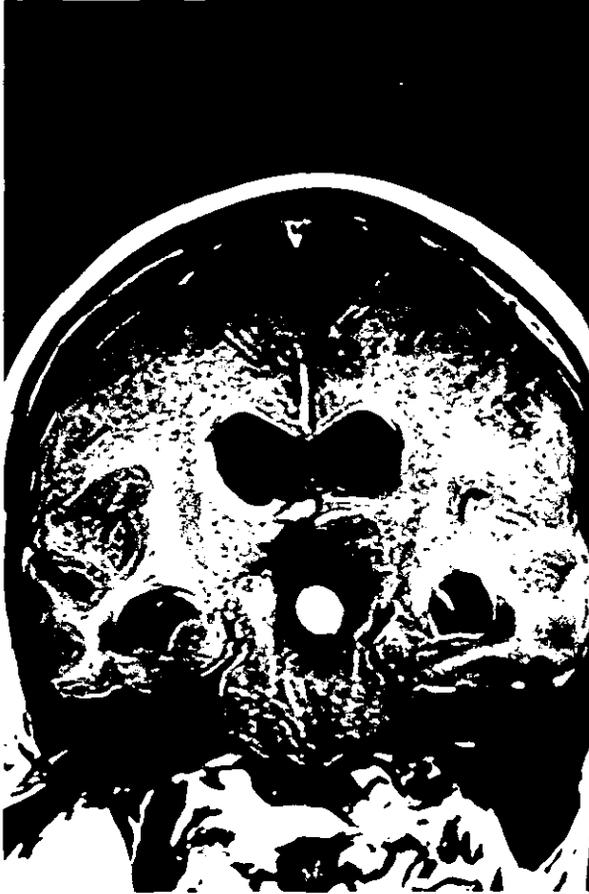


Figura 13 B: Corte coronal temprano del mismo estudio, posterior a la administración de gadolinio. La lesión es más evidente, y presenta un aparente refuerzo homogéneo. Existe edema perilesional y desplazamiento del tercer ventrículo.



Figura 13 C: Corte coronal del mismo paciente, obtenido pocos minutos después de la imagen anterior. Nótese que la lesión, se define de una manera más adecuada, se hace evidente un halo hipointenso en su periferia y empieza a identificarse un centro de menor intensidad de señal.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



Figura 13 D: Imagen sagital obtenida 30 minutos después, que permite definir con más exactitud las características de la lesión. Es claro y evidente su centro hipointenso, constituyendo el "signo del blanco" descrito para toxoplasmosis.

sanguínea es siempre más elevada que la concentración extravascular y extracelular. El medio de contraste se acumula gradualmente y por periodos de tiempo más largos en el compartimento extravascular y extracelular, en las zonas donde la BHE se encuentra alterada.

Un estudio con dosis doble o triple y rastreos tardíos permite una mejor visualización de las lesiones (fig. 13 A, B, C, D) ya presentes en las secuencias de imágenes contrastadas realizadas, pero la meta es la visualización de nuevas lesiones en rastreos tardíos con doble dosis (DDDS), algunas veces visualizadas con la dosis única inmediata (ISD) o la dosis doble inmediata (IDD), y algunas veces visualizadas solamente en los estudios DDDS (Fig. 14).

El mantenimiento de gradientes altos no es el único factor que apoya la utilidad de la dosis doble del medio de contraste y los rastreos y secuencias tardías. Es necesario postular la existencia de un modelo tricompartmental, consistente de un compartimento vascular, un compartimento extravascular de difusión lenta; y un compartimento de difusión rápido extravascular, conectado a través de un sistema de circuitos directos o indirectos. La adopción de tal modelo apoya los hallazgos de los DDDS con una dosis pequeña de contraste, explicando el comportamiento del incremento en la intensidad de señal de algunas lesiones, durante una fase de disminución en la concentración del contraste sanguíneo. Estudios de RM con altas dosis y rastreos tardíos revelan alteraciones mínimas de la BHE. Un tiempo considerable después de la administración (en la experiencia de algunos autores más de 8 meses), una cierta cantidad de contraste en el espacio extravascular y extracelular permanece apreciable. Esto ocurre esencialmente en los casos de daño mínimo de la BHE, sin refuerzo en las secuencias inmediatas a su administración ni en las tardías y se ha confirmado por estudios de espectroscopia, análisis de las características de la señal, y comparación con imágenes de tomografía computada. El control de estos depósitos de contraste después de un tiempo, permite la documentación de la *digestión* del medio de contraste *atrapado*. En la experiencia basada en grandes series de pacientes, a quienes se administró una alta dosis de contraste, no se ha reportado toxicidad aguda o crónica, contraindicaciones o efectos colaterales. El monitoreo de la función renal y hepática fue incluido en su vigilancia. Esta técnica optimiza el diagnóstico de lesiones focales por el número de lesiones visibles que refuerza, y por la posible evaluación de una curva de intensidad de señal en el tiempo. Además, el movimiento del medio de contraste en la lesión y el mapeo de la difusión progresiva del mismo hacia el centro o la periferia de la lesión son también datos valiosos.

El estudio de la intensidad de señal y la curva de tiempo permite al clínico diferenciar la cerebritis de una lesión focal madura (absceso o granuloma). Esta diferencia es importante para las metas terapéuticas debido a que indica la continuación de la terapia en la presencia de una lesión inmadura, o el tratamiento quirúrgico solamente en condiciones de necesidad extrema. En las imágenes de RM, la lesión nodular correspondiente a cerebritis posterior a la administración de contraste inicialmente aparece hiperintensa, con un incremento en el curso de la señal en controles de IDD y DDD. En lesiones encapsuladas, maduras, el estudio de la intensidad de señal en la curva de tiempo revela inicialmente un refuerzo periférico; si los controles en el tiempo, muestran un llenado progresivo de la cavidad (fenómeno de llenado y vaciamiento), la hipótesis neuroradiológica-patológica es cerebritis. En el caso de una lesión encapsulada, madura, el estudio de la curva de intensidad/tiempo muestra una disminución en la intensidad del refuerzo periférico (fenómeno de vaciamiento), estable en el tiempo, a causa de la recuperación de la BHE en los vasos de vasculogénesis y la maduración de la BHE en los vasos de neoangiogénesis. La evaluación de la regularidad y el refuerzo periférico completo es indispensable en la afirmación de la presencia de una lesión madura completamente formada y por esta razón impenetrable a los medicamentos. La cavidad permanece sin cambios en la señal, con signos modestos de difusión del medio de contraste hacia el centro de la lesión, donde están los productos de desecho celular de la necrosis (purulento en el absceso, caseoso en el granuloma).

Otro posible uso de la técnica es la posibilidad de tener una biopsia estereotáxica contingente en el centro diagnóstico de la lesión, para evitar muestras poco útiles en zonas menos importantes. En las leucoencefalopatías, altas dosis de medio de contraste no son útiles. En la revisión de la literatura, no se encuentran casos de refuerzo por el contraste en leucoencefalopatías por el VIH, virus herpes

varicela zoster, o citomegalovirus con el uso de altas dosis y rastreos tardíos, como se esperó debido a la fisiopatología de estas lesiones con BHE intacta.

El refuerzo moderado por el medio de contraste en la periferia de la sustancia blanca puede llevar a la hipótesis de que hay formas raras de LMP con un mal funcionamiento de la BHE. En meningitis viral aguda o en otras meningitis agudas de organismos oportunistas (por ejemplo micobacterias) el refuerzo meníngeo posterior a la administración del material de contraste, después de altas dosis o después de secuencias tardías, es inusual. En meningitis crónica, el comportamiento del medio de contraste se relaciona con el tipo de agente infeccioso: en formas micobacterianas es intenso, mientras en formas fungales (por ejemplo criptococosis), el refuerzo, si se presenta, es moderado y puede incrementarse por el uso de altas dosis (doble o triple dosis). La razón para este comportamiento se relaciona con la inhabilidad de estos agentes para elevar una respuesta inflamatoria suficiente.

Monitoreo de la Lesión

La elección del tiempo de intervalo entre el estudio inicial y los de seguimiento es crítico. Un tiempo de intervalo muy corto puede causar errores: una falsa recuperación o un fallo terapéutico (la recuperación clínica es más rápida que la resolución parcial o total de la imagen) un tiempo muy largo entre los estudios puede no permitir el monitoreo cuidadoso de la desaparición de las lesiones y la aparición de otras nuevas, algunas veces de otros organismos oportunistas. El propósito de los autores es realizar el primer estudio de imagen por RM de seguimiento 15 a 20 días después de haber iniciado la terapia con una dosis completa.

Las lesiones que están siendo monitorizadas son apoyadas por el uso de altas dosis de medio de contraste. El refuerzo de las lesiones debe ser cuidadosamente comparado con estudios previos simples y comparando exactamente las diferentes secuencias (ISD, estudios de doble dosis (DDS), y DDDS). En lesiones focales, la recuperación se documenta por la ausencia de la captación del contraste en la lesión en todas las secuencias. La resolución de una cavidad y el desarrollo de calcificaciones distróficas no son completamente signos de éxito. La ausencia de refuerzo por el contraste, es evidencia de un diagnóstico certero y el resultado de la terapia adoptada.

El comienzo de la recuperación se sugiere por una disminución en el tamaño de la lesión y por la disminución absoluta del refuerzo por el contraste. Algunas veces la elección correcta de la terapia y la persistencia de una función de barrera alterada presumiblemente propia de una cicatriz tisular, conduce a una recuperación clínica a pesar de un persistente refuerzo con el contraste. El refuerzo con el contraste solamente con DDDS permite al clínico tener confianza acerca del efecto positivo de la terapia, permitiéndole considerar la reducción en la dosis del medicamento. La pérdida del refuerzo con el contraste con estudios ISD pero la presencia simultánea de refuerzo en DDS y un incremento más fuerte en la señal con DDDS sugiere continuar una terapia a dosis completa. El refuerzo con el contraste en secuencias ISD, DDS, y DDDS con aumento en la señal por incremento en la dosis y la realización de imágenes tardías, sugiere una infección persistente y activa si esto se acompaña de la aparición de nuevas lesiones y no hay una disminución del volumen de las lesiones, indicando un error en el diagnóstico etiológico y una terapia inadecuada.

En el monitoreo de las lesiones difusas, el medio de contraste también en altas dosis, es poco útil si un diagnóstico correcto ha sido hecho y la pérdida del refuerzo por el contraste de las meninges inflamadas no es un signo seguro de recuperación. Solo en los casos de leptomeningitis granulomatosa crónica, por micobacteria, la resolución de un refuerzo marcado, se ha considerado un signo de un proceso curado. En las otras meningitis crónicas, la resolución del refuerzo por el contraste se asocia con una disminución de la respuesta inflamatoria o una disminución de la virulencia. Algunas veces la mejoría del proceso inflamatorio puede ser apreciado por comparación de los estudios iniciales y los de seguimiento para valorar la reducción en la extensión de las áreas

de refuerzo. En algunas formas raras de LMP que demuestran refuerzo con el contraste, el monitoreo de las lesiones ha sido difícil debido al empeoramiento y muerte del paciente.

Lesiones Focales

Las cicatrices tisulares reparativas granulomatosas no representan una reconstitución de la BHE, aunque esto es un fenómeno de recuperación. La mejoría clínica coincide con el refuerzo de las lesiones. Una terapia dada a la dosis inadecuada o por un tiempo muy corto puede conducir a la reactivación de las lesiones, con una reactivación del refuerzo por el contraste.

El uso del medio de contraste ayuda a distinguir entre una cerebritis tardía, con una permeabilidad persistente a sustancias exógenas y refuerzo por el contraste (algunas veces solamente con DDS), y una forma madura, tal como un absceso o un granuloma. Estas formas maduras son esencialmente no permeables a causa de su robusta barrera fibrosa. El refuerzo por el contraste ayuda a definir las paredes completas o incompletas de las lesiones; el comportamiento de las imágenes en T2 permite una distinción entre abscesos (con una hipointensidad homogénea en T1 y un centro hiperintenso en T2) y los granulomas (con un centro caseoso hipointenso inhomogeneo en T2).

Lesiones Difusas

Las meningitis pueden mostrar diferente comportamiento a la administración de medio de contraste. Las meningitis agudas usualmente no exhiben la lucha linfocítica perivascular necesaria para tener un refuerzo en las imágenes de RM posterior a la administración del contraste y ninguna técnica especial de administración del material de contraste puede exceder este límite. Las meningitis crónicas muestran un refuerzo por el contraste en situaciones específicas: infecciones tuberculosas y fungales, donde el refuerzo por el contraste se correlaciona estrictamente con la actividad inflamatoria. La meningitis tuberculosa basal es un ejemplo clásico de la alteración difusa de la BHE. La recuperación de las meninges se correlaciona con la desaparición del refuerzo por el contraste. La predilección fungal por los espacios subaracnoideos está expresada por el refuerzo con el contraste en esta localización. La alteración del sistema inmune previene la formación de abscesos fungales maduros; el medio de contraste tiende a llenar el centro de la lesión focal.

Linfomas

Un alto porcentaje de linfomas del SNC, aproximadamente un 80%, muestran un refuerzo variable con el contraste, a menudo agudamente definido, intenso, y homogéneo. La pobre vascularización (Hay una neoangiogénesis escasa, con solo una pequeña cantidad de edema y efecto de masa) de estos tumores no explica el apreciable refuerzo por el contraste, debido completamente a una función de barrera alterada.

Resumen

¿Porqué utilizar medio de contraste paramagnético en enfermedades infecciosas del SNC en el SIDA?

1. Forzando la BHE pueden visualizarse más lesiones activas.
2. El funcionamiento de la BHE permite monitorizar la eficacia de la terapia que ha sido instituida a causa de la sugerencia de ciertas posibilidades diagnósticas.

3. Es necesario considerar las relaciones entre los datos clínicos y las imágenes por RM: Las barreras que funcionan mal pueden "recordar" su daño por largo tiempo.

El uso de estudios con DDS ayuda en muchas formas: para revelar lesiones activas pero pequeñas, para forzar una BHE alterada, o para mostrar más lesiones. Hay la posibilidad de diferenciar lesiones de diferentes causas basadas en la respuesta positiva o negativa a la terapia.

IMAGEN DE ESPECTROSCOPIA Y DIFUSION EN SIDA

Un diagnóstico temprano y exacto de las complicaciones cerebrales en SIDA es importante porque su tratamiento y pronóstico son muy diferentes. Avances en las técnicas de imagen por RM y espectroscopia proporcionan una posibilidad diagnóstica no invasiva para estas, sobretudo cuando se presenta sobreposición en sus hallazgos, mostrando sus anomalías bioquímicas¹⁰³. Comparada con el PET y el SPECT se encuentra más disponible y es más barata, ya que puede realizarse en un magneto clínico de RM. Otra nueva técnica de imagen, la difusión por RM, muestra los cambios fisiológicos (movimiento molecular) asociados a los estados patológicos.

Espectroscopia

La espectroscopia puede ser realizada con una variedad de núcleos incluyendo hidrógeno-1 (¹H), fósforo-31 (³¹P), nitrógeno-15, fluor-19, sodio-23, y litio-7. Hasta el momento, solamente las del ¹H y ³¹P han sido aplicadas in vivo a los pacientes con infección cerebral directa por VIH¹⁰⁴, y solo la primera ha sido aplicada en lesiones focales cerebrales en SIDA.

Para realizar la espectroscopia, un estudio de imagen por RM se adquiere primero para la localización de la región de interés (un voxel), desde la cual la señal de espectroscopia puede ser grabada. La señal en el voxel es entonces convertida a través de una transformación matemática (Fourier) en un espectro basado en las diferentes frecuencias de resonancia en los núcleos de los diferentes metabolitos. El campo magnético local debe ser ajustado (Shimmed) previamente, antes de que las señales de los metabolitos sean adquiridas y la señal de RM del agua debe de ser suprimida porque su señal es aproximadamente 10000 veces más grande que las señales típicas de los metabolitos. Como las imágenes por RM, la espectroscopia puede ser realizada en diferentes tiempos de eco (TE), con uno corto, las señales de espectroscopia son menos atenuadas y más metabolitos pueden ser observados. Por ejemplo, las señales de los lípidos, glutamato, glutamina, y myo-inositol pueden ser típicamente observadas únicamente con uno corto. Con uno largo, el espectro, muestra menor sobreposición de los picos de metabolitos, así por ejemplo, las señales del lactato y lípidos se superponen con un TE corto, y con un TE largo, la señal de lípidos es bastante atenuada y permite una observación clara del lactato.

Con un buen hardware y software, un estudio de espectroscopia puede ser obtenido en 15 a 20 minutos y la tecnología futura, puede permitir una adquisición de rutina de uno o más cortes cerebrales con múltiples voxels. El **gráfico 5** muestra ejemplos de espectros de un voluntario normal obtenido con un tiempo de eco corto y largo. El mayor pico observado incluyó los componentes contenidos en el N-acetil (NA) un marcador neuronal que resuena a 2.02 picos por millón (ppm); glutamato y glutamina (GLX) en un rango de 2.1 a 2.4 ppm; creatina total (CR) a 3.0 ppm; componentes contenidos en la colina (CHO) a 3.2 ppm; y myo-inositol (MI), un marcador glial tentativo que resuena a 3.56 ppm. El exceso de lactato (a 1.3 ppm) y lípidos (entre 0.9 y 1.3 ppm) pueden ser observados solamente en condiciones patológicas.

Lesiones Cerebrales Focales

En toxoplasma y LPSNC las técnicas no invasivas, tales como la imagen por RM y la espectroscopia, pueden ayudar con el diagnóstico temprano y las biopsias pueden ser evitadas en algunos pacientes.¹⁰⁵

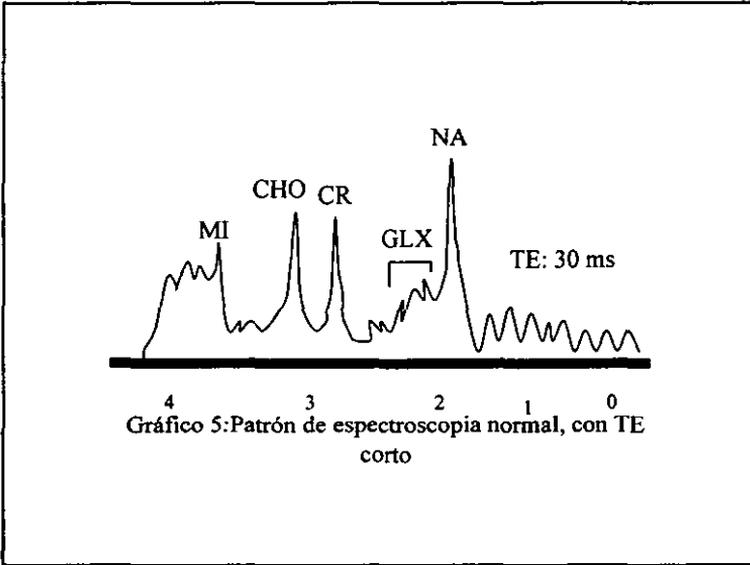


Gráfico 5: Patrón de espectroscopia normal, con TE corto

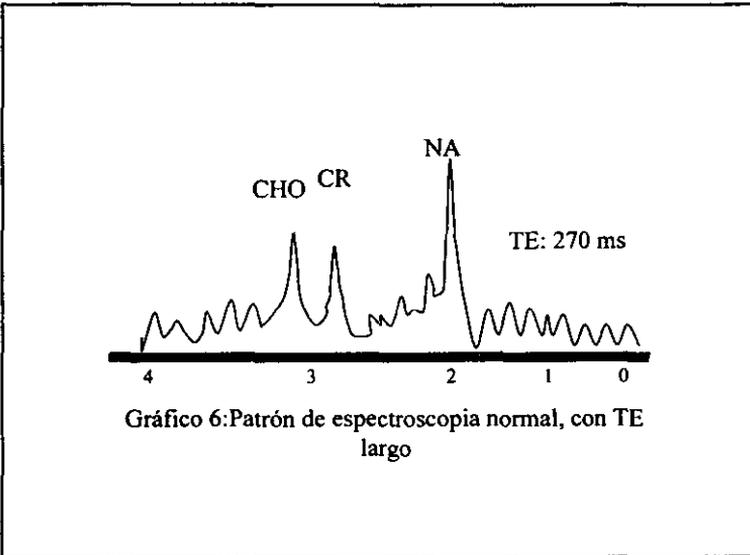


Gráfico 6: Patrón de espectroscopia normal, con TE largo

Toxoplasmosis

La espectroscopia por RM mostró que el espectro de las lesiones por toxoplasma tienen características útiles en su diferenciación con el linfoma en la mayoría de los casos.¹⁰⁵ Una lesión de toxoplasmosis, muestra marcada elevación del lactato y los lípidos y todos los otros metabolitos cerebrales normales están virtualmente ausentes (gráfico 2). Este patrón de espectroscopia se relaciona con el medio ambiente anaerobio celular dentro de un absceso y la respuesta inflamatoria (incluyendo los macrófagos) que rodea el absceso. Así, el lactato en el espectro de la toxoplasmosis representa metabolismo anaeróbico y presencia de macrófagos. Este espectro característico, sin embargo, puede semejar el que se observa en el centro necrótico de los tumores cerebrales de los pacientes sin SIDA y también en el de un linfoma de crecimiento rápido.

Linfoma

La espectroscopia del LPSNC muestra un mediano a moderado incremento en el lactato y los lípidos con preservación de algunos metabolitos normales, pero elevación marcada de colina (gráfico 3), probablemente debido al incremento de la celularidad y el intercambio en la membrana celular, aunque se ha encontrado sobreposición considerable entre el espectro del linfoma y el de la toxoplasmosis.¹⁰⁶ Varios errores potenciales pueden contribuir a la discrepancia de los reportes y pueden incluir un posible error en la localización del voxel, y que las diferencias químicas regionales existen en todas las lesiones focales cerebrales, incluyendo los tumores cerebrales. En el linfoma, el espectro de una región necrótica central, con un gran pico de lactato/lípidos, puede semejar el espectro de una lesión de toxoplasmosis. Así, es importante localizar los voxels en los bordes de crecimiento celular de la lesión. Otra razón para la dificultad en la diferenciación, puede ser el uso de proporciones de metabolitos más que la concentración de los mismos. El mismo incremento de la proporción CHO a CR puede resultar de una CHO alta con una CR normal o una CHO normal con una CR baja. Así, es importante el uso de regiones cerebrales contralaterales normales de control para definir los cambios metabólicos mencionados. La tercera razón para estas diferencias puede ser los diferentes tiempos de eco utilizados.

Lesiones Combinadas de Toxoplasmosis y Linfoma

Lesiones combinadas de Linfoma y toxoplasmosis, LMP, CMV o candidiasis han sido reportadas en SIDA¹⁰⁷. En RM, las lesiones combinadas mostraron un área hipointensa central en imágenes T2 con un margen relativamente amplio hipointenso (no las típicas señales isointensas o hiperintensas del linfoma), las cuales reforzaron con el contraste. Con un tiempo de eco corto, la espectroscopia del ¹H de las lesiones mixtas demostraron características vistas en ambas patologías: elevación del lactato y lípidos (típicamente observado en lesiones por toxoplasma) en combinación con elevación de CHO (típicamente observado en linfoma). Por histopatología, la región central estaba formada por necrosis de coagulación confluyente y trombosis vascular, la cual corresponde a las lesiones hipointensas y al gran pico de lípidos/lactato en la espectroscopia. El borde externo, el cual fue incluido en el voxel de espectroscopia, mostró una zona viable de linfoma y abundantes macrófagos cargados de lípidos, quistes de toxoplasmosis (confirmado por anticuerpos para toxoplasma), y astrocitosis reactiva. La combinación de linfocitos B, macrófagos, y astrocitosis reactiva explicaron la hipointensidad observada en el LPSNC, y la elevación de la CHO en compañía del lactato.

El patrón de espectroscopia en lesiones combinadas sugiere que esta puede ser altamente sensible en reflejar los cambios químicos asociados al proceso patológico subyacente.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

En la LMP, la espectroscopia de las lesiones ha mostrado perfiles de metabolitos típicos¹⁰⁸ Estas lesiones mostraron disminución del NA y CR, incremento de la CHO, incremento ocasional de myo-inositol, y exceso de lactato y lípidos. Estos hallazgos coinciden con la observación patológica de pérdida neuronal (causando disminución del NA), alteración de la membrana celular y la mielina (causando incremento de la CHO), e incremento de la actividad glial (causando incremento del myo-inositol) en las lesiones. Las señales de lactato y lípidos, aunque menores a las de toxoplasmosis, se deben probablemente a la presencia de macrófagos y a la alteración de los productos de mielina. En estudios con TE largos, sin embargo, el myo-inositol probablemente no es observado y así la CHO permanece elevada durante estadios tempranos de la enfermedad. Por esto, si los estudios son realizados con TE largo, la LMP y el linfoma pueden mostrar sobreposición de patrones espectrales.

También se ha encontrado que las regiones cerebrales contralaterales de apariencia normal en pacientes con LMP mostraron una tendencia a la elevación de la CHO y del myo-inositol, disminución de GLX y una CHO variable en estudios con un mismo TE corto. Estos hallazgos sugieren incremento de la actividad glial (con incremento en el myo-inositol y CR) y pérdida neuronal (disminución de GLX). Estas anomalías contralaterales pueden ser originadas por efectos a distancia de la LMP o a la infección directa del VIH-1. Los hallazgos descritos han indicado que la espectroscopia del ¹H puede ser útil para la evaluación de las características y el seguimiento de las lesiones por LMP, así como para el monitoreo de su terapia.

Se ha descrito además que las lesiones por LMP muestran una elevación más alta de CHO que la encefalitis por VIH en estadios tempranos y que el myo-inositol tiende a elevarse en el curso temprano de la infección por el VIH y muestra una elevación moderada pero fuerte con el progreso de la enfermedad, mientras que es usualmente normal en los estadios tempranos de la LMP, se incrementa durante los primeros meses, y puede disminuir o permanecer elevado en los estadios tardíos dependiendo del resultado de la enfermedad.

Criptococoma

Se ha reportado solo un estudio de espectroscopia por RM en criptococoma¹⁰⁵ En este, las lesiones por criptococo fueron tipo pseudoquistes gelatinosos y su espectroscopia mostró disminución en todos los metabolitos cerebrales de mayor cantidad (NA, CR, CHO, y myo-inositol) y moderada cantidad de lípidos comparado con la apariencia normal del tejido cerebral contralateral. Solo dos de los cuatro criptococomas (pseudoquistes) mostraron presencia de moderada cantidad de lactato. A diferencia de las lesiones mixtas de toxoplasmosis y linfoma, estas lesiones demuestran menor cantidad de lípidos y lactato y una CHO normal o ausente.

Tuberculoma

No hay reportes de espectroscopia en tuberculomas en pacientes con SIDA. Sin embargo hay dos reportes en pacientes sin SIDA que mostraron un patrón de espectroscopia característico¹⁰⁹ donde se encontró gran resonancia en 1.3ppm y una pequeña en 0.9ppm, las cuales fueron asignadas a metileno(CH₂) y grupo metil N-terminal (CH₃) de ácidos grasos libres, lo cual se ha atribuido al alto contenido de lípidos del material caseoso dentro de los tuberculomas. No se visualizó otro metabolito, ni con estudios con TE largo ni corto. Un aspecto interesante es que en contraste al absceso por toxoplasmosis, no se observó lactato en espectros con TE largo en los tuberculomas. Aunque el absceso por TB no ha sido evaluado, el patrón de espectroscopia no se espera sea muy diferente de las lesiones en pacientes sin SIDA. Es desconocido sin embargo, si la espectroscopia

puede diferenciar lesiones quísticas crónicas como el criptococoma, de un tuberculoma porque ambas lesiones demuestran un gran pico de lípidos en espectroscopia con TE cortos y un lactato ocasional o ausente en aquellas con TE largo. En contraste, las lesiones de toxoplasmosis también pueden mostrar un gran pico de lípidos en espectros con TE corto, pero casi siempre muestran un lactato claro con TE largo.

Utilidad de la Espectroscopia para Monitorizar La Terapia o Establecer Factores Pronósticos

Los patrones bioquímicos de lesiones cerebrales focales pueden evolucionar en asociación con el proceso de la enfermedad. Por ejemplo, en estadios tempranos, las lesiones linfomatosas pueden mostrar elevación de CHO con moderada cantidad de lípidos/lactato, pero en estadios tardíos, como la lesión crece rápidamente, la región necrótica central puede dominar el voxel y dar altos niveles de lactato. Con tratamiento, sin embargo, estas lesiones pueden mostrar disminución progresiva de las señales de CHO y de lípidos/lactato¹⁰ Del mismo modo, las lesiones por toxoplasma pueden mostrar niveles moderados a altos de lactato y lípidos en fases tempranas de la enfermedad, y pueden disminuir con el tratamiento cuando la lesión mejora.

El seguimiento de pacientes con LMP ha mostrado disminución progresiva de NA, y aumento temprano de CHO y Myo-inositol, pero también una eventual disminución en todos los metabolitos¹¹ Esto probablemente se correlaciona con la pérdida neuronal progresiva (con disminución de NA), estadios tempranos de proliferación glial (con incremento en el myo-inositol) y daño de la membrana celular y la mielina (con incremento de la CHO), seguido por la remoción de los productos de desecho por los macrófagos, quedando solo lesiones glióticas hipocelulares con pérdida profunda neuronal, de membrana celular y mielina. El myo-inositol puede reflejar proliferación glial, y su elevación sugiere un proceso más intenso de esta actividad, y en consecuencia, un proceso reparador más activo. Por esto, su elevación puede ser un indicador de remisión de LMP y puede ayudar a guiar el tratamiento. En pacientes con un curso más fulminante, un fuerte incremento de la CHO, propio de la demielinización, es típico en el seguimiento temprano de espectroscopia.

Imagen de Difusión

La imagen por difusión es un método para indagar indirectamente dentro de las propiedades microscópicas del cerebro y caracteriza el movimiento microscópico de las moléculas, también conocido como movimiento *browniano*, el cual no tiene dirección y es fortuito y es el resultado de las colisiones frecuentes entre las moléculas. El proceso de difusión es caracterizado por el coeficiente de difusión D, el cual se relaciona con el promedio de la distancia de viaje de una molécula en un tiempo dado. La imagen de difusión por RM permite calcular el coeficiente de difusión en cada pixel en el estudio de imagen de RM y el mapa resultante, es referido generalmente como un mapa de un coeficiente de difusión aparente (ADC). Debido a que estos son sensibles a los artificios por movimiento, la mayoría de los estudios se realizan utilizando imágenes de eco planar (EPI).

La difusión en líquidos puros como el agua no es restringida, por el contrario, en los tejidos se restringe por la presencia de las membranas celulares y otras estructuras. Por esto, los coeficientes de difusión de los tejidos son más pequeños que los del agua pura. Además, el ADC puede depender de la orientación de los gradientes de difusión aplicados, por ejemplo, en la sustancia blanca cerebral.

Las propiedades de difusión del agua tisular son relativamente sensibles a los cambios en el medio ambiente microscópico, tales como cambios en el volumen celular, espacio extracelular, y cambios patológicos. Por ejemplo, los estudios de imagen de difusión son anormales en isquemia temprana antes de cualquier anomalía pueda ser observada en imágenes convencionales de RM,

así que de manera similar a la espectroscopia, la imagen por difusión promete ser una herramienta sensible para el estudio de anomalías microscópicas en lesiones focales cerebrales. Un incremento en la difusión puede esperarse en regiones cerebrales con edema o demielinización, debido al incremento en el contenido de agua o a la disminución en el contenido tisular. Por ejemplo, las lesiones de toxoplasmosis y linfoma generalmente originan edema significativo alrededor de las lesiones, mientras las lesiones por LMP producen grandes áreas confluentes de demielinización por lo que entonces, todas muestran incremento regional de la difusión.

DETERIORO NEUROPSICOLOGICO SUTIL Y DESORDEN COGNITIVO MOTOR MENOR EN LA INFECCION POR EL VIH

La mayor complicación neuropsiquiátrica asociada con la infección por el VIH-1 es el deterioro cognitivo motor, el cual puede variar en severidad desde cambios sutiles o déficit moderado, a desorden cognitivo motor menor asociado al VIH-1 (MCMD), o incluso demencia al VIH-1 (HAD)¹¹³ El desorden cognitivo motor antes mencionado es, por definición, no atribuible a infecciones oportunistas o tumores del SNC y se considera un diagnóstico de exclusión. De aquí que requiera una completa labor neuropsiquiátrica, que puede incluir la realización de estudios de imagen por TC o RM, Punción lumbar, evaluación metabólica, y la contribución de una psiconeurotoxicidad potencial. Estos desordenes representan los efectos directos o indirectos de la infección del VIH-1 por sí misma sobre el cerebro.¹¹⁴

El deterioro cognitivo motor asociado al VIH-1 no asociado a un desorden clínico, se acompaña de un cambio no significativo en el estado funcional o en las actividades del diario vivir, mientras que el MCMD se define por un deterioro moderado en las funciones de la vida diaria donde se espera que los pacientes sean capaces de realizar todo, excepto los aspectos más demandantes del trabajo o las actividades del diario vivir¹¹³. En contraste, la demencia asociada al VIH-1 por definición, se acompaña de una marcada disminución en la realización de las mismas (moderada o severa). Actualmente no se conoce si el MCMD precede a la HAD, o si son desordenes distintos con diferentes niveles de severidad, curso clínico, y neuropatogénesis. El deterioro cognitivo motor subclínico puede ocurrir en cualquier estadio de la infección por el VIH pero su importancia pronostica es aún desconocida, además, el momento en el cual puede considerarse establecido en el estado asintomático permanece en controversia. El MCMD puede estar asociado con estados sintomáticos tempranos o tardíos de la infección por VIH-1. El deterioro subclínico y el MCMD tienen una prevalencia más alta que la HAD. Datos preliminares de estudios longitudinales basados en un año de seguimiento a través de estas tres condiciones indican que la remisión espontánea a la normalidad ocurre frecuentemente en el deterioro subclínico, menos frecuentemente pero en una minoría significativa en los casos de MCMD, y solo rara vez en la HAD¹¹⁵. Puede especularse que tal deterioro (aun transitorio) se refleja en cambios fisiopatológicos transitorios acumulativos en el cerebro que por último se vuelven irreversibles con el incremento en la muerte celular neuronal, y que cuentan para el bajo índice de remisión espontánea de la HAD.

Aunque el deterioro cognitivo motor ha sido reportado en todos los estadios de la infección por el VIH-1, típicamente tiene más prevalencia durante los estadios tardíos del proceso de la enfermedad (por ejemplo durante el SIDA). Varios reportes de estudios longitudinales han sugerido que no hay diferencia en la prevalencia del deterioro cognitivo motor cuando se observó antes del desarrollo de SIDA; sin embargo, otros han reportado el impacto clínico potencial de tal deterioro (por ejemplo una mortalidad eventual)¹¹⁶ Esto debe aun ser concluido, ya que no hay un estimado preciso de la prevalencia del deterioro cognitivo motor subclínico en la infección por VIH-1, por las diferencias entre los estudios en cuanto a las características de la muestra, métodos, criterios para definir el deterioro cognitivo motor, y otros factores que pueden afectar la ejecución neuropsicológica (por ejemplo el uso de antiretrovirales y psicotrópicos, estadio de la enfermedad, carga viral, inmunosupresión, nivel educacional, edad, grupo étnico, inteligencia premórbida, nivel de depresión o ansiedad, fatiga mental y física, estado nutricional, historia de enfermedad neurológica preexistente, desarrollo de enfermedad o desorden psiquiátrico (incluyendo historia de alcoholismo actual o pasado y abuso de drogas), e historia de trauma de craneo reciente. Cálculos hasta hoy han sugerido que el 22% de individuos asintomáticos infectados con el VIH-1, el 50% de individuos sintomáticos tempranos, y el 60% al 90% o más de los individuos sintomáticos tardíos tienen al menos deterioro cognitivo motor moderado¹¹⁷ El déficit en los estados asintomáticos no siempre se ha verificado.

Con una sobrevida mas larga del paciente por las terapias actuales, el VIH-1 puede continuar replicándose en el cerebro casi de manera desencadenada, por una respuesta inmunológica menos

activa, resultando en un gran reservorio potencial de virus protegidos. Este proceso puede originar un incremento de la incidencia o la prevalencia del deterioro cognitivo motor subclínico, MCMD y HAD, porque los pacientes viven lo suficiente para experimentar tales deterioros más frecuentemente, y aquellos con un deterioro presente, pueden sobrevivir más tiempo también. Últimamente el control de estos síntomas puede probar ser de gran importancia, en las metas a largo plazo para mantener el estado funcional de los pacientes infectados con el VIH-1, en un nivel óptimo en el curso de su corta vida.

El VIH-1 entra al cerebro en etapas tan tempranas como a los 16 días después de la infección¹¹⁸, sin embargo, no se ha probado consistentemente la relación del VIH-1 con el deterioro cognitivo motor.¹¹⁹ Se ha encontrado que los estudios que incluyen evaluaciones neuropsicológicas de comprensión (con un rango de 3 a más de 9 horas)¹²⁰ y las medidas más sensibles para los procesos cerebrales corticales¹²¹, detectaron más probablemente el deterioro asociado al VIH durante los estadios asintomáticos y sintomáticos tempranos de la infección, que las evaluaciones breves (30 minutos o menos) usadas en algunos estudios epidemiológicos a larga escala, con menos tiempo disponible para la evaluación cognitiva motora.

El deterioro cognitivo motor moderado en los individuos infectados con el VIH-1 puede estar caracterizado por déficits en la atención, memoria, abstracción del pensamiento y una disminución en la velocidad del procesamiento. En uno de los primeros estudios que se han hecho en esta área utilizando tests de comprensión neuropsicológica¹²² se reportó que la prevalencia del deterioro significativo cognitivo motor no tan severo para ser considerado demencia ocurrió en el 87% de los sujetos ambulatorios con SIDA, 54% de ellos con una infección por VIH temprana sintomática, y el 44% de ellos en estado asintomático, comparado con el 9% del grupo control seronegativo para el VIH-1. El déficit neuropsicológico más común observado fue en el razonamiento abstracto, velocidad en el procesamiento de la información, aprendizaje y memoria. Este estudio incluyó una correlación con imágenes por RM, la cual fue realizada en los sujetos sintomáticos¹²³ con una incidencia de anomalía del 69%, y un 50% para individuos sintomáticos tempranos y tardíos. La anomalía más común fue la dilatación ventricular y de los surcos y áreas parchadas bilaterales de hiperintensidad en la sustancia blanca. Aunque estos hallazgos no han probado ser específicos, se ha establecido un interés claro por investigar la correlación entre los tests neuropsicológicos y la neuroimagen.

Los individuos infectados con el VIH-1 y deterioro subclínico cognitivo motor típico demuestran disminución en la velocidad del proceso de información y de las funciones motoras (tales como incoordinación y marcha), mientras que la habilidad para el lenguaje permaneció bastante intacta.

Entre los sujetos inicialmente asintomáticos en un grupo que estudió la universidad de Columbia¹²⁴ el deterioro cognitivo motor se asoció significativamente, a un incremento en la incapacidad para trabajar (definida como menos de 20 horas de trabajo por semana por 24 meses o más), y predijo esta independientemente del estado sintomático clínico y de la cuenta de CD4 en el periodo de seguimiento. Estos resultados han sido similares a los encontrados en otros estudios, por lo que la incapacidad para trabajar, es una medida visible crítica, porque separa (por definición) el deterioro subclínico del desorden clínico (por ejemplo MCMD y HAD), y porque tiene implicaciones fuertes en la disminución continua del estado funcional. Además, el deterioro cognitivo motor predijo significativamente la mortalidad, lo que sugirió posteriormente que el deterioro neuropsicológico puede ser considerado una manifestación sintomática primaria de la infección cerebral por el VIH, lo cual podría ser considerado de igual manera con otros órganos hacia los cuales debe orientarse el tratamiento.

En estudios sobre el efecto cognitivo motor de la infección por el VIH-1, es importante considerar numerosos factores confusos que pueden tener un efecto deletéreo en el desempeño neuropsicológico, pero que no se relacionan al proceso de la enfermedad por el virus en el cerebro. Por ejemplo, la infección por el VIH-1 puede acompañarse de factores médicos, psicosociales y otros, que pueden llevar a un incremento en los síntomas de depresión o ansiedad y pueden tener un

efecto adverso en el comportamiento neuropsicológico, y determinar un incremento en las dificultades cognitivas. Hay alguna evidencia de que los síntomas de depresión y ansiedad, ocurren aproximadamente en la misma proporción en los individuos seropositivos asintomáticos y en los seronegativos con comportamiento de alto riesgo. El nivel de depresión, y en algunos estudios el desorden depresivo mayor¹²⁵, parece incrementarse con el desarrollo de la enfermedad por el VIH-1. Varios estudios han reportado que los síntomas depresivos no se asocian al nivel de la realización de los tests neuropsicológicos, pero en vez de esto se asociaron significativamente a un gran número de síntomas particularmente la pérdida de memoria. También se ha observado que la incidencia de deterioro cognitivo motor moderado, en los diferentes estadios de la enfermedad, generalmente no cambia cuando se analizaron individuos con y sin desorden depresivo mayor.

Estudios que evalúan la relación entre la función cognitiva motora y la progresión de los marcadores de la infección por VIH-1 en los laboratorios de sangre periférica, han incluido medidas de activación inmunológica anormal (por ejemplo niveles de B2 microglobulina y de neopterina). Los niveles de neopterina sérica no se han asociado significativamente con síntomas neurológicos, pero si la carga de RNA del VIH del LCR a la severidad de la HAD, sin embargo, se requieren investigaciones posteriores, particularmente sobre la especificidad de la asociación de las medidas de carga viral en LCR y el deterioro cognitivo motor, para lograr una conclusión. Parece sobretodo, que los niveles de los marcadores de progresión de la enfermedad por VIH-1 en LCR, se correlacionan mejor con los síntomas neuropsiquiátricos que los niveles séricos (aunque estos también se correlacionan)¹²⁶ Esta relación sugiere la necesidad de estudios posteriores que correlacionen el VIH-1 con disfunciones y desordenes cognitivo motores.

Correlación Neurorradiológica

Imagen Estructural

Ha sido importante determinar que los cambios en el deterioro cognitivo motor pueden ser documentados con técnicas de neuroimagen disponibles corrientemente. También ha sido de interés determinar si tales cambios pueden predecir el desarrollo o reflejar la severidad del desorden cognitivo motor -MCMD o HAD- y si los cambios pueden responder al tratamiento.

Estudios de TC e IRM han sido revisados para su correlación clínico-radiológica, y los cambios asociados al VIH-1 no fueron diagnosticados, o se manifestaron algunas veces con dilatación ventricular y atrofia cortical, aunque esto frecuentemente sucedió después de que los déficits cognitivo motores fueran notados. La evaluación neurorradiológica estructural de los pacientes infectados con VIH-1 no ha sido generalmente gratificante, excepto para excluir otras enfermedades neurológicas que puedan complicar el SIDA¹²⁷. En un estudio de correlación retrospectiva clínica-radiopatológica de HAD demostrada por autopsia, las imágenes por TC y RM fueron relativamente insensibles en la detección de cambios primarios de HAD, especialmente en su curso temprano.¹²⁷ A pesar de las lesiones ampliamente diseminadas encontradas en las autopsias, en los estudios iniciales de TC e IRM las alteraciones primarias parenquimatosas asociadas con HAD, fueron usualmente subestimadas u omitidas¹²⁸ Los estudios mencionados detectaron mejor los cambios secundarios (por ejemplo toxoplasmosis y linfoma).

Cuando los cambios primarios fueron detectados, la pérdida de volumen fue la anomalía más frecuente, y se ha mostrado claramente que se asocia con el estadio clínico de la enfermedad por el VIH-1 (hasta en el 70% de los pacientes con SIDA)¹⁰⁸ Los cambios fueron bilaterales y simétricos, empezando a nivel infratentorial, progresando al supratentorial, y terminando en una pérdida generalizada. Estudios neuropsicológicos prospectivos han mostrado que las hiperintensidades puntiformes en la sustancia blanca se encontraron en un número comparable de individuos seronegativos y no se asociaron con anomalías neurológicas, conteo celular de CD4, uso de alcohol o drogas, hipertensión o tabaquismo. Posteriormente, el uso de gadolinio no demostró los

cambios esperados en la integridad de la BHE, en pacientes seropositivos al VIH-1. La imagen por RM a pesar de esto, ha probado ser un poco más sensible que la TC. La enfermedad de la sustancia blanca manifestada por una intensidad de señal alta en T2, frecuentemente ha sido menos observada que la pérdida de volumen, y tendió a ser periventricular, simétrica y difusa¹³⁰.

Algunos estudios han demostrado alguna evidencia para relacionar las medidas estructurales por imagen y el desempeño neuropsicológico. La valoración de éste consiste en Tests para la evaluación de la atención, del proceso perceptual, de la fluencia verbal, la función motora, el orden continuo y sucesivo de tareas y la medición de la memoria. Tres medidas por imágenes de RM fueron obtenidas: la proporción bicaudada (BCR) para la evaluación de la atrofia de la región caudada, la proporción bifrontal (BFR) para evaluar la atrofia de la región frontal, y la proporción ventriculocerebral (VBR) para la medida de la atrofia cerebral generalizada¹³¹. El BCR fue el de mejor correlación con la ejecución de los tests neuropsicológicos para función motora, orden continuo y sucesivo de tareas, fluencia verbal y atención cuando se ajustaron para la edad.

Otros estudios sin embargo no han encontrado que las imágenes por RM puedan distinguir individuos seronegativos de seropositivos asintomáticos o con síntomas moderados, pero si se ha encontrado que la medida del porcentaje de agua intracraneal, puede distinguir los sujetos de acuerdo a su estado serológico con relación al VIH-1, como también con respecto a la proporción de CD4/CD8 y al conteo celular absoluto de CD4¹³².

Otros investigadores han encontrado que el volumen de la región caudada, expresado como una proporción del volumen intracraneal, se asoció mas de cerca con la ejecución de algunos tests neuropsicológicos, que el volumen del hipocampo. Aun, debe concluirse que los cambios en las imágenes estructurales que indican pérdida de volumen y focos de incremento en la intensidad de señal, hasta ahora, no han demostrado un significado medico clínico, neurológico o neuropsicológicas

Imagen Funcional

Tomografía por emisión de positrones

En la infección temprana por VIH-1 del cerebro en individuos seropositivos para el VIH-1 asintomáticos, solo los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) son generalmente útiles utilizando fluorodeoxiglucosa F18 (¹⁸FDG) como trazador. Se ha demostrado asimetría regional en individuos seropositivos asintomáticos sin anomalías estructurales en imágenes por RM e hipermetabolismo temprano de los ganglios basales y el tálamo, el cual se ha interpretado como debido a una disfunción neuronal asociada a una inflamación activa. En la enfermedad tardía, el hipometabolismo de los ganglios basales fue visto, potencialmente asociado a muerte celular neuronal y el cortical, especialmente parietotemporal, ocurrió tardíamente en la enfermedad. Los últimos resultados sugieren la utilidad potencial de la imagen funcional para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Tomografía computada por emisión de fotón único

Los estudios de SPECT con ^{99m}Tc-HMPAO también han mostrado anomalías no vistas con técnicas de imagen estructural y defectos focales en el flujo sanguíneo cerebral regional, que corresponden a signos o síntomas focales. Se ha detectado hipoperfusión, en la región frontoparietal en el 58%, de manera generalizada y difusa en 29%, en la región de los ganglios basales en 16% y en la región temporooccipital en 8%. Los hallazgos y su interpretación son controvertidos, y se ha

sugerido que estas anomalías pueden representar un marcador de neuroimagen, que es independiente del deterioro cognitivo motor en la infección por VIH-1.

Otros estudios basados en SPECT han evaluado la asociación entre el abuso de drogas intravenosas en algunos individuos y HAD, sin embargo, los hallazgos son controvertidos y muestran áreas multifocales de hipometabolismo cerebral y festoneamiento de las regiones periventriculares. Además, el uso y abuso de cocaína se ha relacionado con deterioro neuropsicológico de varios tipos (atención, concentración, y otros), y se ha sugerido que el desorden por su uso y la HAD están frecuentemente asociadas con anomalías de SPECT, pero que estas no son específicas. De aquí que los estudios futuros puedan orientarse para intentar diferenciar los patrones de anomalías asociados a la historia del uso de cocaína y aquellos asociados con la infección por VIH-1, para que la interacción entre los dos pueda estudiarse mejor.

Espectroscopia por Resonancia Magnética.

La elevación de la proporción de mioinositol-creatina en la sustancia blanca puede reflejar una proliferación celular glial y puede estar alterada en desordenes cognitivo-motores asociados al VIH-1. Con relación a la dificultad en el diagnóstico diferencial entre el deterioro cognitivo motor temprano asociado al VIH-1 y la LMP, se ha sugerido que las lesiones contralaterales de aquellos con LMP proveen una información preliminar sobre la encefalitis por VIH-1 debido a que se ha encontrado que estas tienen un incremento en los niveles de creatina, más que una disminución en los mismos, elevación de los niveles de mio-inositol, y disminución de los niveles de glutamato/glutamina¹³³ La elevación de la colina, puede ser más alta en la LMP temprana que en la encefalitis por VIH-1 El enfoque del diagnóstico diferencial del deterioro cognitivo-motor asociado al VIH-1 se está expandiendo y volviendo más sensible, al igual que las medidas de reacción en cadena de polimerasa en el LCR para CMV, virus Epstein Barr, virus Herpes simplex (tipo I y II), y virus John Cunningham (JVC) que están siendo incorporadas en las rutinas clínicas de trabajo¹³⁴. Se requieren estudios posteriores de espectroscopia, para diferenciar pacientes con diferentes niveles de disfunción cognitiva-motora (subclínica, MCMD, y HAD) de aquellos con LMP, tanto en su diagnóstico como en la respuesta al tratamiento.

IMAGEN CEREBRAL POSTMORTEM EN PACIENTES CON SIDA

Se han realizado varios trabajos con el fin de incrementar el reconocimiento y entendimiento de las características de las imágenes por RM¹⁵¹, en las anomalías cerebrales de los pacientes con SIDA. Estos han mostrado LMP en regiones subcorticales, ganglios basales, cápsula interna, cuerpo calloso, tallo cerebral y cerebelo. Existen cambios histológicos que confirman estas lesiones, indicando que las alteraciones centrales no son simplemente cambios reactivos secundarios a las lesiones subcorticales. Enfatizan que la LMP puede afectar a la corteza cerebral adyacente y ésta aparece delgada a causa de gliosis, demielinización y atrofia, lo que puede semejar un infarto lobar crónico en imágenes de RM¹⁵². Las hiperintensidades cerebrales centrales semejan infartos agudos particularmente en los ganglios basales, la cápsula interna y el tallo cerebral y las áreas focales de encefalitis viral en pacientes no infectados por el VIH pueden también ser similares.

En las imágenes de LMP en secuencias T2 puede haber áreas de señal heterogénea alta a intermedia como resultado de necrosis en la lesión que en estudios postmortem puede haber sido mal interpretada como hemorragia petequiral en un infarto agudo.

La encefalopatía por VIH y la LMP pueden encontrarse juntas en el mismo cerebro. La señal en T2 de esta última fue más intensa que en la encefalopatía por VIH, en donde se encontraron además infartos focales y lobares¹⁵².

La criptococosis puede causar el engrosamiento de las meninges, ensanchamiento de los espacios subaracnoideos y ensanchamiento de los espacios perivasculares incluyendo aquellos en los núcleos dentados. La endodermatitis por CMV dependiendo de su extensión, puede causar incremento en la intensidad de señal en T2 y un contorno irregular de las paredes de los ventrículos laterales.

El linfoma primario difuso microscópico, puede presentarse en el cerebro y no ser evidente en las imágenes por RM, y Los plexos coroides pueden ser infiltrados. La necrosis secundaria al linfoma focal, puede tener una intensidad de señal más baja en T2 que aquella por necrosis de licuefacción en la toxoplasmosis¹⁵³.

INFECCIONES Y NEOPLASIAS QUE AFECTAN LA COLUMNA VERTEBRAL

Las alteraciones asociadas a la columna vertebral están poco documentadas en la literatura médica y radiológica, pero reportes de autopsia publicados en pacientes con SIDA y enfermedad del SNC muestran anomalías de la médula espinal no tan infrecuentemente, aunque la incidencia del involucro es variable en las diferentes series.⁸⁴

Básicamente la patología de la columna vertebral y la médula espinal que ha sido reportada en los pacientes con SIDA puede ser dividida en tres principales categorías: (1) enfermedad asociada al VIH (por ejemplo mielopatía vacuolar y mielitis por VIH), (2) infecciones oportunistas (por ejemplo bacterianas, micobacterianas, fúngicas, parasitarias, y virales) y (3) neoplasias (por ejemplo linfoma maligno, sarcoma de kaposi, glioma) Es reconocido que la imagen por RM es superior a cualquier otra modalidad de imagen desde el punto de vista de su sensibilidad en la detección de cambios patológicos en el sistema nervioso central en pacientes con SIDA.⁸⁵ La médula espinal puede ser directamente rastreada, y los desordenes intramedulares tales como la mielitis o la mielopatía vacuolar pueden potencialmente ser detectados en un estadio temprano del proceso de la enfermedad. Un diagnóstico y tratamiento oportuno de las lesiones de la médula espinal son esenciales para prevenir el déficit neurológico permanente.

Por esta razón, se cree que el estudio de RM debe ser un procedimiento de screening de elección para la evaluación en los pacientes con SIDA que presenten signos y síntomas asociados a la columna vertebral y técnicas adicionales tales como las radiografías convencionales, tomografía computada (TC), y biopsia guiada por tomografía cuando son necesarias, pueden ser útiles.

Infecciones Espinales

Infecciones Bacterianas

El *Estafilococo aureus* es el germen causal más común de las infecciones espinales en los pacientes con y sin SIDA y su incidencia es también alta en pacientes con historia de abuso de drogas intravenosas. Los síntomas y signos dependen en parte del nivel espinal y la extensión de la infección, pudiendo manifestarse como osteomielitis, discitis, absceso o flegmon espinal epidural, absceso para espinal o mielitis; de aisladamente o en combinación con otras.

Los hallazgos radiológicos de la osteomielitis espinal y la discitis (por ejemplo espondilitis) no necesariamente dependen de la competencia del estado inmunológico del paciente y el eventual compromiso neurológico primariamente depende del estado neurológico del paciente al momento del diagnóstico y no tanto como del estado de la infección sistémica del VIH.

Los hallazgos típicos de RM incluyen una irregularidad y destrucción del platillo inferior vertebral, áreas de hiperintensidad de señal dentro del disco en las imágenes en secuencias T2, alteraciones en la altura del espacio discal indicando discitis y áreas de intensidad de señal baja dentro de la médula vertebral paradiscal en imágenes en secuencias T1 antes de la administración de contraste junto a una intensidad de señal alta en las adquisiciones de secuencias T2 representando osteomielitis vertebral. Las imágenes de RM y administración de gadolinio intravenoso revelan un refuerzo difuso o periférico del espacio discal y un refuerzo variable de la médula ósea vertebral adyacente.⁸⁶

La inflamación epidural puede ser la única manifestación de infección o ésta puede ser secundaria a infección de la columna vertebral y su apariencia en las imágenes de RM puede ser variable. Las colecciones epidurales son típicamente isointensas o hipointensas comparadas con la médula espinal en secuencias T1.⁸⁶ A causa de que ambos procesos infecciosos y el LCR puede ser hiperintenso en secuencias T2, en ausencia de efecto de masa, esta secuencia puede ser relativamente insensible para la presencia de colecciones epidurales. Así la administración intravenosa de gadolinio en tales casos es importante porque puede revelar un refuerzo patológico

del disco, del cuerpo vertebral, y los tejidos blandos periespinales. La infección epidural puede revelar dos patrones después de la administración de gadolinio dependiendo en parte del estado del proceso inflamatorio y de los componentes patológicos subyacentes: (1) una masa con refuerzo homogéneo, representando un flegmon, o (2) un refuerzo periférico con un centro que no refuerza el cual representa un absceso en formación con licuefacción. El absceso agudo y subagudo contienen pus franca, en contraste el absceso crónico eventualmente se llena con tejido sólido de granulación. Así, un absceso agudo y subagudo tienen una apariencia de refuerzo periférico mientras un absceso crónico puede reforzar homogéneamente.⁸⁷ Extensas colecciones infectadas epidurales en la región lumbar pueden mostrar complejos mezclados de intensidad de señal en las imágenes de RM, las cuales pueden ser difíciles de distinguir en casos extremos de aracnoiditis. Las imágenes contrastada por RM puede también mostrar la extensión y el grado de compresión del saco dural.

Otra posible complicación rara de la infección epidural es la tromboflebitis de las arterias o venas epidurales, las cuales pueden conducir a un infarto de la médula espinal. La extensión de la infección en los tejidos blandos perivertebrales es común en casos avanzados, lo cual resulta en la formación de una masa paraespinal. Una vez más, la inflamación flegmonosa revela más o menos un refuerzo homogéneo, mientras un absceso paraespinal franco en formación demuestra un refuerzo de forma periférica en tomografía computada o RM con contraste.

El aumento del SIDA en el mundo es responsable en parte, del incremento en la incidencia de tuberculosis. De igual manera a los hallazgos conocidos en los pacientes sin SIDA, el involucro de la espina ocurre a través de diseminación hematogénea del *Mycobacterium tuberculosis* usualmente de un sitio pulmonar primario de infección. La mayoría de las lesiones espinales tuberculosas en los pacientes con SIDA, están asociadas con un foco de tuberculosis primaria en alguna parte del cuerpo. Pueden presentarse patológicamente como un involucro vertebral y discal, formación de abscesos fríos paraespinales, granulomas parenquimatosos de la médula o radiculomielitis (por ejemplo aracnoiditis). El sitio de infección inicial en la espondilitis es usualmente en la parte anterior del cuerpo vertebral. En los casos no tratados, la extensión contigua a otras vertebrae por diseminación directa subligamentosa y la destrucción y fragmentación masiva del cuerpo vertebral pueden ocurrir. Los elementos posteriores de la columna son usualmente secundariamente involucrados por diseminación de la infección desde el cuerpo vertebral, aunque ocasionalmente los elementos posteriores pueden ser involucrados primariamente. Las imágenes en secuencias T1 muestran una disminución de la señal en la médula ósea de los cuerpos vertebrales afectados y reducción de la altura del espacio intervertebral. En adquisiciones en secuencias T2, un incremento en la intensidad de señal es vista en la médula ósea vertebral, discos y tejidos blandos periespinales. Las imágenes de RM con gadolinio demuestran un refuerzo periférico alrededor del proceso inflamatorio tuberculoso intraoseo, discal y epidural⁸⁶.

En general, el hallazgo de formación de absceso paraespinal es fuertemente sugestivo de tuberculosis, especialmente cuando se aprecia calcificación y compromiso bilateral. Los tuberculomas pueden localizarse en el compartimento espinal extramedular o intramedular. La apariencia de los intramedulares en imágenes de RM es virtualmente indistinguible de otras lesiones neoplásicas o no neoplásicas, muestran una intensidad de señal alta o baja centralmente en imágenes T2 y cuando es alta, la periferia es frecuentemente hipointensa encontrándose edema hiperintenso perilesional; estos refuerzan con el gadolinio en forma homogénea o de halo periférico.

En la mayoría de los casos la radiculomielitis tuberculosa o la aracnoiditis representa una manifestación secundaria de la enfermedad. En la aracnoiditis, la médula espinal y las raíces nerviosas están edematizadas y se rodean de exudados gelatinosos. El espacio intratecal puede ser relativamente hiperintenso en todas las secuencias y se encuentra refuerzo difuso de las meninges posterior a la administración de gadolinio. En mielografía convencional y mielotomografía el engrosamiento de las raíces nerviosas y la obliteración del espacio subaracnoideo puede ser observado.

Infecciones Fungales

La infección el SNC con agentes fungales, incluyendo especies de *Aspergillus*, *Cryptococos* y *Candida*, no es infrecuente en los pacientes inmunocomprometidos. El involucro por el *Aspergillus* ha sido reportado en la literatura en alrededor del 10% al 25% de los pacientes con SIDA⁸⁸ Casi siempre es resultado de una diseminación hematogena de la enfermedad fungal de un sitio primario pulmonar de infección

El involucro de la médula espinal por *criptococo neoformans*, fue observado en un estudio neuropatológico en 5 casos (9%)⁸⁹ y en todos los casos, el involucro de la médula se limitó a las leptomeninges y se asoció con una infección por *criptococo craneal* meníngea coexistente.

Infecciones Virales

Los virus más comunes que afectan el SNC en los pacientes con SIDA son el CMV y el Herpes Simplex (HSV). El CMV infecta predominantemente las células endoteliales y puede involucrar el SNC y el periférico. Patológicamente, produce una mielitis necrotizante de la médula espinal y una poliradiculitis espinal subaguda. La radiculomielitis aguda puede ser la manifestación inicial de SIDA, presentando clínicamente los pacientes debilidad rápidamente progresiva, hiporreflexia, retención urinaria, y alteración de la sensibilidad perianal. En otros estudios, la encefalomielitis necrotizante ha revelado el involucro de todos los niveles de la médula espinal.

Las imágenes por RM contrastadas son útiles en la demostración de la presencia y distribución de la enfermedad. La radiculomielitis por CMV subaguda puede demostrar refuerzo de las raíces nerviosas de la cauda equina y las leptomeninges de la médula espinal, particularmente en la región del cono medular (FIG 5)⁸⁹ Las imágenes de RM no contrastadas son frecuentemente insensibles para su detección y el examen del LCR puede mostrar un nivel de proteínas elevadas y pleocitosis celular con predominio polimorfonuclear. Los cultivos virales son a menudo negativos, pero a pesar de esto, el tratamiento médico empírico puede ser iniciado con base en la clínica y los hallazgos de imagen. Clínicamente, el diagnóstico diferencial debe realizarse con poliradiculoneuropatía asociada al VIH-1, polineuropatía distal simétrica, y mononeuritis múltiple.²¹

El virus herpes simplex puede afectar las mismas estructuras espinales y puede presentarse clínicamente con una forma similar a la descrita para la infección por CMV.⁹¹ Ambos, el tipo I y II, se encuentran asociados con mielitis ascendente.⁸¹ y en contraste a la infección por CMV no se han descrito características por imagen claras.

Infecciones Espinales Parasitarias

Aunque la toxoplasmosis cerebral es la infección cerebral oportunista más común en la población con SIDA, el involucro de la médula espinal es rara.⁸⁹ Desde que se describió un caso de mielitis toxoplásmica en 1988, varios reportes de casos describiendo el involucro de médula espinal en toxoplasmosis han sido reportados.⁹² La localización más común es en la espina torácica y la médula puede o no estar ensanchada. La lesión usualmente es hiperintensa en secuencias T2⁹³, tiene un refuerzo homogéneo con gadolinio y a menudo coexisten lesiones cerebrales.

Aunque rara vez se encuentra porque la toxoplasmosis es una enfermedad tratable, es importante considerar este diagnóstico en un paciente inmunosuprimido con una lesión de la médula espinal intramedular. Las anomalías en la RM de un caso publicado de toxoplasmosis de la médula espinal, mostró una completa resolución después del tratamiento médico.⁹² La biopsia quirúrgica abierta de la médula espinal puede ser necesaria en pacientes quienes han experimentado una rápida disminución de la función neurológica o en quienes la función empeora a pesar del tratamiento.

Neoplasias Espinales

Linfoma Espinal

El linfoma primario de la médula espinal es raro en pacientes con y sin SIDA y la espina es mucho más probablemente afectada por diseminación metastásica de un sitio primario por fuera del SNC. En una serie, el linfoma afectó la médula espinal en el 3% de los pacientes en quienes el cerebro también estaba afectado.⁸⁹ Varios patrones del involucro espinal con linfoma en pacientes con SIDA puede ser observado incluyendo óseo, epidural, leptomeníngeo y enfermedad intramedular.

La incidencia de involucro linfomatoso de la médula ósea fue reportada en aproximadamente el 22% de los pacientes con SIDA y lesiones líticas en diferentes partes del sistema esquelético fueron detectadas en radiografías convencionales y estudios de tomografía computada. En los estudios reportados las características por RM muestran áreas focales de hipointensidad de señal en T1 e incremento de la señal en T2 con un refuerzo parchado y heterogéneo en los cuerpos vertebrales afectados.

También se ha reportado el crecimiento de masas linfomatosas en el espacio epidural en los pacientes con SIDA, que es casi siempre resultado de la extensión directa del linfoma desde los cuerpos vertebrales adyacentes afectados; y raramente debido a diseminación hematológica. Aunque no es frecuentemente reportado, el linfoma debe ser considerado como una posible causa de poliradiculopatía clínica en pacientes con SIDA, especialmente cuando los hallazgos del LCR previamente hayan excluido infección por VIH y CMV. Se ha descrito su presentación también como lesión al nivel de la cauda equina. El involucro primario intramedular del linfoma es raro en la población con y sin SIDA y pocos casos de linfoma primario cerebral con diseminación intramedular pueden ser encontrados en la literatura; en un caso particular, la médula espinal fue infiltrada secundariamente a lo largo de los espacios perivasculares desde una meningitis linfomatosa coexistente.

Debe mencionarse que cuando el linfoma involucra solo el compartimento epidural de la espina, el diagnóstico puede ser difícil. Sin la asociación de cambios en el hueso o en el espacio discal que ayuden a la determinación entre sí una neoplasia o absceso están presentes en el espacio epidural, un diagnóstico específico no puede ser realizado por criterios de RM solamente; y a causa de que el tratamiento es diferente, la biopsia es crucial para la institución de una terapia apropiada. El pobre pronóstico se asocia más directamente con el estado inmunodeficiente subyacente más que con las características del linfoma por sí mismo o con el sitio específico de la enfermedad extranodal.

Sarcoma de Kaposi

La incidencia del involucro del SNC es bajo.⁹³ En la literatura hay solamente pocos reportes de casos documentados patológicamente⁹³ y el involucro cerebral es probablemente el resultado de la diseminación hematológica de una lesión primaria agresiva por fuera del SNC. No hay aún casos publicados que involucren la médula espinal.

Un caso inusual de involucro óseo de la espina fue reportado por Isenbarger y Aronson.⁹⁴ y Steinbach y asociados⁹⁵ describieron dos casos de Sarcoma de Kaposi de hueso probado por biopsia. Las características por RM de la enfermedad ósea no son específicas, y en el diagnóstico diferencial se incluye la angiomatosis bacilar y el involucro linfomatoso metastásico. La *angiomatosis bacilar* es la segunda causa más común de lesiones de piel en pacientes con SIDA y es causada por la *Bartonella (Rochalimaea)*.⁹⁵ La infección se presenta como una forma de osteomielitis; se asocia con lesiones de piel, lesiones líticas óseas e involucra el hígado y nódulos linfáticos.⁹² Por esta razón la biopsia de hueso es usualmente necesaria para confirmar el

diagnóstico e iniciar un tratamiento apropiado, cuando un diagnóstico primario sugestivo (por ejemplo linfoma o sarcoma de kaposi) no se ha hecho aún.

Glioma

Otras neoplasias de la espina y la medula espinal son extremadamente raras en pacientes seropositivos para el VIH. Se han reportado tres pacientes con SIDA y astrocitoma de la médula espinal.⁹⁶ pero la relación, si hay alguna, entre el SIDA y tales neoplasias no se conoce hasta el momento.

LESIONES DE LA MEDULA ESPINAL

Las anomalías de la médula espinal en pacientes con SIDA han recibido relativamente poca atención en la literatura radiológica aún pensando en que la mielitis es una de las complicaciones neurológicas conocidas del SIDA. La razón de esto probablemente se relaciona con el hecho de que los síntomas neurológicos en los pacientes con SIDA son comúnmente secundarios a anomalías cerebrales y cuando hay involucro de la médula espinal los síntomas correspondientes están enmascarados por anomalías periféricas coexistentes (neuritis o miositis) o por lesiones cerebrales coexistentes. Además los pacientes con SIDA que se someten a estudio de imagen de la espina (predominantemente RM), carecen de correlación entre patología e imagen, debido a que las biopsias de la médula y las autopsias que incluyen la médula espinal no son frecuentemente realizadas. La incidencia de mielopatías en los pacientes con SIDA puede ser tan alta como el 20%.⁹⁷

Las enfermedades asociadas al SIDA que afectan el SNC se esperan sean las mismas en el cerebro y la médula espinal. Así, uno puede anticiparse a que una mielopatía en un paciente con SIDA pueda ser secundaria al virus de inmunodeficiencia humana por sí mismo, a infecciones oportunistas, neoplasias, enfermedades vasculares, desórdenes metabólicos o al efecto indirecto y aún no completamente elucidado del VIH.⁹⁷

Así, pueden ocurrir en la médula espinal, infecciones virales (VIH; LMP, herpes simplex, herpes zoster, virus de inclusión citomegálica, virus linfotrópico humano de células T), toxoplasmosis, criptococosis, tuberculosis, sífilis, linfoma, o efectos indirectos de una infección o tumor (parainfecciosos o paraneoplásico)

Cualquiera que sea la causa subyacente de la mielopatía, es importante identificar y localizar la anomalía de la médula y cuando sea posible caracterizar la lesión o las lesiones que están presentes. Cuando un paciente presenta una mielopatía, sea esta de naturaleza estática o progresiva, la evaluación inicial debe diferenciar entre si la mielopatía es secundaria a una lesión extramedular, tal como una masa compresiva, o entre si hay una enfermedad de la médula espinal intrínseca. La imagen por RM rápida y exactamente puede separar éstas dos posibilidades y provee la información necesaria para determinar si es necesaria una terapia médica o quirúrgica. Si hay una lesión de la médula espinal intrínseca. La médula torácica es la más comúnmente afectada por una lesión intrínseca, y frecuentemente el paciente presenta debilidad de miembros inferiores, paraparesia progresiva con espasticidad, ausencia de reflejos, ataxia, incontinencia y parestesias. Comúnmente, los síntomas y signos neurológicos no aparecen hasta los estadios tardíos del SIDA, sin embargo, la mielopatía transversa aguda puede asociarse a la seroconversión.

La mayoría de los reportes en la literatura están hechos con el conocimiento de que algunos de los diagnósticos no están patológicamente probados pero se basan en el cuadro clínico del paciente y su respuesta al tratamiento. En estudios neuropatológicos, la enfermedad de la médula espinal se ha reportado en más del 50% de los casos de autopsia.

Henin y colaboradores reportaron los hallazgos neuropatológicos en la médula espinal de 138 autopsias consecutivas en pacientes con SIDA donde el 60% fueron normales. De las médulas con hallazgos patológicos las siguientes lesiones fueron observadas: mielopatía vacuolar, mielitis (VIH o no específica), meningitis crónica, infecciones oportunistas (propias de LMP, CMV, criptococosis y toxoplasmosis), degeneración walleriana (de los tractos corticoespinales de las columnas posteriores), linfoma, infartos y patología coexistente (incluyendo mielopatía vacuolar junto a mielitis por VIH y meningitis crónica junto a mielitis por VIH).⁹⁸ La mielopatía vacuolar fue una de las más frecuentemente (23%, o 17% de los casos)⁹⁸, la mielitis por VIH fue evidente en el 8% de los casos (65% de estos, coexistió con encefalitis por VIH)⁹⁸, y las infecciones oportunistas no

fueron comunes y se asociaron a infecciones sistémicas o intracraneales.⁹⁸ El linfoma fue infrecuente y se asoció a enfermedad sistémica o intracraneal.⁹⁸

Existen reportes de estudios neuropatológicos en la literatura^{99, 100} que han sido resumidos¹⁰¹, donde la incidencia de la enfermedad de la médula espinal en los pacientes adultos con SIDA fue: (1) mielitis por VIH 5% al 8%; (2) mielopatía vacuolar, 14% al 54%; (3) infecciones oportunistas, 8% al 15% (incluyendo CMV {3% al 8%}, virus herpes simplex {2%}, virus varicela zoster {1}, infecciones fúngicas {4%}, bacterianas {2%}, y toxoplasmosis {1%}); (4) mielitis no específica, 7% al 36%; (5) linfoma, 2% al 8%; (6) otros, 1% al 8%; y (7) meningitis crónica, 9%.¹⁰ En el 52% al 59% de los casos, la médula espinal fue normal.¹⁰¹

Imagen

Definir la causa exacta de la mielopatía en los pacientes con SIDA puede ser una tarea clínica difícil, pero los estudios de neuroimagen especialmente la RM dan apoyo para establecer el diagnóstico, siendo crítico determinar entre sí hay o no una lesión o lesiones, tipo masa focal en el canal espinal, o un cambio en la intensidad de señal focal dentro de la médula, para decidir acerca del manejo del paciente (médico o quirúrgico) o porque una biopsia puede estar indicada. Cuando la médula espinal se ensancha, el uso de material de contraste es benéfico si una biopsia está siendo considerada, porque los sitios focales de captación pueden ser vistos y orientan al neurocirujano sobre el sitio apropiado para su toma.

Otra ayuda para el diagnóstico diferencial es la adquisición de un estudio de imagen del cerebro porque en la mayoría de los pacientes con SIDA, hay una lesión cerebral asociada⁹⁸, y una patología similar concurrente es más probable.

Lesiones que Producen una Masa Intramedular

En contraste al espectro de anomalías de la sustancia blanca asociadas directa o indirectamente al VIH, La toxoplasmosis y el linfoma pueden afectar cualquier parte de la médula, la sustancia gris o blanca (o ambas). Ambas pueden demostrar un gran refuerzo por el contraste dependiendo de si la terapia (médica o de radiación) ha sido ya instituida para el involucro cerebral/neuroaxis. En contraste a la mielitis por VIH y la mielopatía vacuolar, el edema de la médula asociado con toxoplasmosis o linfoma es más prominente en la medida en que el involucro de esta estructura se extiende, terminando en un ensanchamiento de la médula a diferentes niveles que se extienden cefalicamente y caudalmente desde el epicentro de las lesiones.

Se sugiere que la mielitis toxoplásmica debe ser considerada en un paciente con SIDA cuando se observa una lesión que refuerza en la médula espinal¹⁰², aunque esto no es patognomónico y otras lesiones como CMV, herpes virus simplex II y linfoma pueden tener una apariencia similar.¹⁰²

Distinguir toxoplasmosis de linfoma en la médula espinal es aún más problemático que en el cerebro, sin embargo, los estudios del encéfalo como se mencionó pueden ser útiles. En dos casos reportados de probable mielitis toxoplásmica y un caso de probable linfoma de la médula espinal, había concomitantemente toxoplasmosis y linfoma cerebral. El mejoramiento en los síntomas cerebrales y medulares y los estudios de imagen de seguimiento de un tratamiento apropiado, permitieron un diagnóstico presuntivo. Ocasionalmente un diagnóstico es establecido sobre la base de una citología de LCR y los estudios de medicina nuclear (SPECT con Thallium 201), que han sido descritos como útiles en cerebro para diferenciar toxoplasmosis de linfoma, no han sido aplicados a la médula espinal. Sin embargo, un estudio de SPECT positivo en el cerebro de un paciente con una lesión focal tipo masa tanto en el cerebro como en la espina lo da el linfoma más probablemente.

Otras lesiones como mielitis virales y fúngicas pueden potencialmente causar ensanchamiento de la médula espinal, y requieren estudios de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

En un caso reportado⁹¹ la mielitis por herpes simples (tipos) fue la causa de una mielopatía progresiva en un paciente con SIDA, pero no se realizó estudio de RM, la evaluación patológica mostró cambios quísticos intramedulares con evidencia de una hemorragia previa. Se postuló que la médula fue infectada por vía neurogénica desde el ganglio de la raíz dorsal y aunque obviamente raro, se puede mantener en mente la posibilidad de mielitis por virus herpes simplex en un paciente con SIDA que presenta una lesión hemorrágica que refuerza.

También es rara la mielitis por el virus varicela zoster, causada por una reactivación de un virus latente en el ganglio de la raíz dorsal¹⁰¹ y debido a esto, típicamente afecta los cuernos posteriores primero. Se ha reportado patológicamente hemorragia, demielinización, vasculitis, y necrosis focal y difusa, pero la apariencia por imagen de esta lesión aún no se ha determinado.

Lesiones Intramedulares Asociadas a Enfermedades Meníngeas

Cuando una lesión en la médula espinal es identificada en imágenes de RM, los autores han encontrado la presencia o ausencia de un refuerzo meníngeo asociado, que puede ser útil para establecer un diagnóstico diferencial. El CMV, micobacterium tuberculosis, herpes, neurosífilis, candidiasis, toxoplasmosis y linfoma pueden dar refuerzo meníngeo con un involucre secundario de la médula pero el criptococo no causa usualmente un refuerzo meníngeo. El CMV es el más común originando una ventriculitis, y la infección del LCR puede conducir a un involucre subpial de la médula y el cordón¹⁰¹ También puede causar una poliradiculitis (comúnmente raíces de la cauda equina) o una mieloradiculitis (involucre de cordón y las raíces) que puede mostrar un refuerzo sorprendente de las raíces nerviosas con o sin ensanchamiento y refuerzo de la médula. La imagen por RM del encéfalo puede mostrar refuerzo subependimario de los ventrículos.

El micobacterium tuberculosis es una de las infecciones que típicamente se asocia con un refuerzo meníngeo ya que puede afectar las meninges, médula espinal y raíces nerviosas siendo una de las causas más frecuentes de radiculomielitis. En estudios de imagen el refuerzo meníngeo puede ser visto solo como engrosamiento, y refuerzo de la cauda equina. Otras condiciones que pueden causar enfermedad de la médula espinal y las meninges son las infecciones fungales (cándida y aspergillus), bacterianas (nocardia y *treponema pallidum*), y virales (herpes simplex). Hasta el momento, sin embargo, no hay suficientes datos que sean útiles para tipificar las características por imagen de estas infecciones en los pacientes con SIDA y en esencia, los hallazgos por imagen pueden ser considerados como un complemento a los datos clínicos y de laboratorio.

Lesiones Intramedulares sin Ensanchamiento de la Médula Espinal o Efecto de Masa

Entre las lesiones que típicamente no causan ensanchamiento de la médula están la mielopatía vacuolar, palidez de los tractos, leucoencefalopatía multifocal progresiva, y mielitis por VIH. Aunque hay una escasez en la literatura de imagen de estas entidades, el hallazgo de una médula de tamaño normal con una anomalía en la señal en las secuencias T2 hace que estas entidades razonablemente se incluyan en el diagnóstico diferencial. En estos casos las imágenes concomitantes por RM del cerebro pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, la LMP es típicamente vista en la médula espinal cuando hay lesiones de LMP acompañantes en el cerebro, y la mielitis por VIH puede ser vista cuando hay una encefalitis por VIH moderada a severa. Debe ser recordado, sin embargo, que la mielopatía vacuolar y la encefalitis por VIH están fuertemente asociadas, así que un diagnóstico definitivo de una lesión de la médula espinal basado en hallazgos por RM no es posible.

Cuando hay un paciente con SIDA y mielopatía, con anomalía de la señal de la médula espinal en T2 sin ensanchamiento de la misma, determinar entre si la lesión es focal o difusa, o simétrica o asimétrica puede ser útil al igual que la determinación de la localización de la lesión

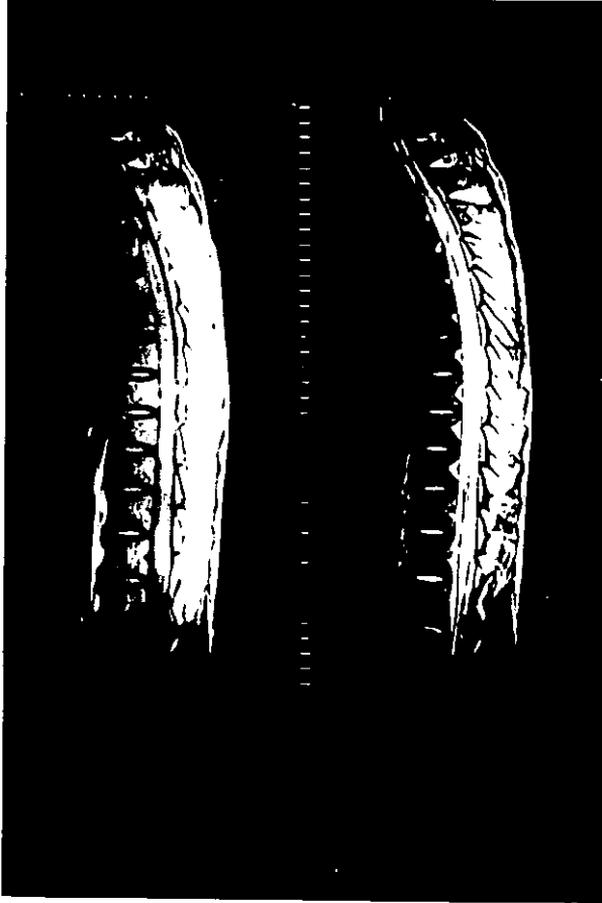


Figura 14: Cortes sagitales en secuencia T2, donde se aprecian múltiples áreas intramedulares de incremento en la señal, que no condicionan un ensanchamiento medular, y son ocasionadas por mielopatía vacuolar.

(por ejemplo en sustancia blanca o gris, médula cervical o torácica). Por ejemplo se puede esperar que un cambio difuso y simétrico de la señal en la sustancia blanca en una médula espinal de tamaño normal, es más compatible con mielopatía vacuolar o palidez del tracto que con una mielitis por VIH⁹⁹ (figura 14) y la presencia de imágenes con señal anormal en secuencias T2 en las columnas laterales y posteriores, más severas en la mitad inferior de la médula torácica, son más compatibles con mielopatía vacuolar. Si se aprecia atrofia de las columnas posteriores e hiperintensidad de señal anormal en los tractos gracilis en un paciente con neuropatía sensorial, estos son más probablemente secundarios a lesiones en las raíces dorsales de los ganglios. Si en vez de esto solo se observan lesiones focales sin ensanchamiento en la sustancia blanca o gris, o en ambas, la mielitis por VIH debe ser considerada en el diagnóstico diferencial, más si hay pérdida del refuerzo por el contraste (Fig. 13), pero casos atípicos pueden ser vistos (probablemente por asociación a una reacción inflamatoria en la mielitis por VIH). También puede esperarse que las lesiones en la mielitis por VIH puedan ser usualmente focales y no difusas y que las anomalías por RM compatibles con encefalitis por VIH puedan ser vistas si este mismo paciente con SIDA tuviera una severa encefalopatía. A pesar de todo esto, un diagnóstico exacto en algunos pacientes con mielopatía, no puede ser conocido.

JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de las complicaciones neurológicas asociadas con la enfermedad por el VIH aumentará tanto como terapias más efectivas permitan a las personas con SIDA vivir más tiempo. El reconocimiento temprano y el tratamiento de estas alteraciones afectan substancialmente la calidad de vida de los pacientes y su sobrevida.

Con el diagnóstico de la infección subyacente por el VIH-1 y el entendimiento de este estado sistémico, la historia neurológica establece un perfil temporal y usualmente provee una impresión inicial de su localización anatómica, el examen neurológico afina esta localización, y descubre anomalías adicionales incluso, asintomáticas; el estudio del LCR permita visualizar directamente las reacciones inflamatorias en las meninges y puede diagnosticar con certeza organismos invasores o neoplasias, y los estudios de neuroimagen utilizando TC o RM, adicionan una fuerte precisión en su localización anatómica, y estrechan el rango de los posibles procesos patológicos subyacentes. Sin embargo en algunas ocasiones, ensayos terapéuticos y biopsias tisulares pueden ser necesarios para realizar un diagnóstico exacto.

OBJETIVO

Conocer la frecuencia de las alteraciones neurológicas asociadas al SIDA y analizar sus características en estudios de neuroimagen (TC e IRM), para comparar la utilidad de los mismos y mostrar la importancia de su realización oportuna y adecuada en el diagnóstico temprano de las mismas.

MATERIAL Y METODO

Diseño: estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal de todos los pacientes con SIDA del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". Se realizaron los coeficientes de correlación entre los hallazgos de TC e IRM en la detección de las patologías que comprometen el SNC de estos pacientes.

Periodo de estudio: 1° de Enero de 1992 al 31 de diciembre de 1997.

Población de estudio: pacientes con SIDA captados en el servicio de Infectología, Neurología e Imagenología del Instituto.

Infraestructura: Archivo clínico y del departamento de Radiología e Imagen. Los estudios Tomográficos se practicaron en un equipo Siemens Somatom Plus, y los de Resonancia Magnética, en un sistema superconductor Picker 1.5T, tanto en fase simple como contrastada; haciendo énfasis en la realización de imágenes tardías posterior a la administración de material de contraste.

Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes con SIDA y síntomas o signos que expresen compromiso del sistema nervioso central, debidos a la infección por el VIH u originados por el estado de inmunosupresión como tal.

Criterios de exclusión:

- Todos los pacientes con SIDA y síntomas neurológicos que indiquen compromiso del sistema nervioso periférico.
- Todos los pacientes con síntomas o signos neurológicos producto de los efectos secundarios de los medicamentos utilizados en su tratamiento.
- Todos los pacientes con alteraciones neurológicas previas no asociadas a l SIDA.
- Todos los pacientes con alteraciones psiquiátricas no relacionadas al complejo demencia SIDA u otra patología asociada al síndrome.

Definiciones operacionales.

Determinación del riesgo:

Antecedentes relacionados con transfusión sanguínea: transfusión de sangre o de sus componentes; práctica de donación remunerada de sangre o plasma; transplante de órganos o inseminación artificial; uso de drogas intravenosas; personal de salud con antecedente de exposición ocupacional a sangre o líquidos potencialmente infectantes; punción con agujas y jeringas sin esterilizar, potencialmente contaminadas con sangre.

Antecedentes relacionados con la transmisión sexual: relaciones sexuales sin protección con personas cuyo estado de infección por VIH se desconozca, sean homo, bi o heterosexuales; ser o haber sido pareja sexual de alguien infectado con VIH o con SIDA. Tener un solo compañero sexual, pero que éste(a) sea una persona con prácticas de riesgo (otros compañeros sexuales, usuarios de drogas intravenosas, hemofílicos, transfundidos). Tener múltiples parejas sexuales de manera secuencial o simultánea sin protección. Ser hombre o mujer con antecedente de violación o abuso sexual. Ser hombre o mujer que ejerzan o hayan ejercido el comercio sexual. Ser hombre o mujer con antecedente reciente de alguna enfermedad de transmisión sexual.

Resultado positivo para el VIH:

Una persona infectada o seropositiva al VIH, es aquella que presenta dos resultados positivos de tamizaje (ELISA, aglutinación, o pruebas rápidas), y prueba suplementaria (Wb) positiva. Se incluyen también los pacientes asintomáticos, aún en ausencia de factores de riesgo. Además, aquellas que se presenten con dos resultados positivos de pruebas de tamizaje de anticuerpos y con cuadro clínico sugestivo de infección por el VIH, situación en la cual, no es indispensable confirmar con Wb; y por último, cuando se presente alguna prueba suplementaria positiva que determine la presencia del virus o de algún componente del mismo (cultivo del virus, determinación de antígeno, reacción de la polimerasa en cadena (PCR).

Resultado negativo para el VIH:

Si sólo una de las pruebas de tamizaje de anticuerpos resultó positiva o los (él) resultados de las pruebas suplementarias es negativo.

Infección asintomática por VIH:

los pacientes a los que se les ha detectado por diferentes métodos el VIH en el organismo, pero que no han desarrollado manifestaciones clínicas.

SIDA:

A quien se le ha demostrado la presencia del VIH en su organismo por cualquier método, y además tiene las manifestaciones clínicas, inmunológicas y epidemiológicas específicas del SIDA. En la clasificación de los CDC se incluye la correlación de la cuenta de linfocitos T CD4 con las manifestaciones clínicas, sin embargo para la vigilancia epidemiológica en México, debido a que la cuenta tiene un alto costo y no está disponible en todo el país no es considerada para la definición del SIDA.

Afección neurológica en el SIDA:

Paciente con SIDA y cuadro de fiebre sin otro foco aparente, que revelen datos de hipertensión endocraneana o signos meníngeos; con deterioro intelectual o motor progresivo; o con déficit focal o crisis convulsivas de nuevo inicio.

Definición de variables.

Se analizaron los siguientes parámetros: 1) características generales de los pacientes (edad, sexo, registro hospitalario), 2) categoría de transmisión, 3) tiempo de evolución de los síntomas, 4) tiempo de aparición de los síntomas neurológicos después de la seroconversión, 5) signos y síntomas neurológicos, 6) conteo de linfocitos CD4, 7) hallazgos de laboratorio en LCR (citoquímico, cultivo, tinta china, ziel nielsen, anticuerpos o antígenos para toxoplasma o CMV, VDRL, FTA-ABS), 8) hallazgos de laboratorio en sangre (antígenos o anticuerpos para CMV, toxoplasma, VDRL, FTA-ABS, hemocultivo), 9) tipo y número de estudios de imagen realizados, 10) hallazgos por TC (estudios simples o contrastados, presencia o no de alteraciones, número, características de densidad y localización de las lesiones, comportamiento con la administración de medio de contraste, realización de cortes tardíos, realización y número de estudios de control, 11) realización de IRM y correlación de hallazgos con estudios de TC, 12) hallazgos en los estudios de RM (presencia o no de alteraciones, características de intensidad de señal, tipo, número y localización de las lesiones, utilización de material de contraste y comportamiento de las lesiones con él, realización de imágenes tardías, 13) realización y número de estudios de control, 14) realización y correlación con hallazgos de estudios histopatológicos, 15) existencia de patologías combinadas, 17) administración de medicamentos profilácticos, 19) mejoría clínica y por imagen al tratamiento, 20) fallecimiento, el sitio del mismo y su causa.

Análisis estadístico.

Los parámetros estadísticos se analizaron utilizando datos agrupados y no agrupados; escalas nominales ordenadas y no ordenadas, y escalas numéricas discretas; realizando tablas de frecuencia e histogramas; y utilizando para observar las características numéricas de las distribuciones observadas, medidas de tendencia central y de dispersión, calculándose los coeficientes de correlación respectivos.

RESULTADOS

Se encontraron 108(13.39%) de los 806 pacientes revisados, 95(87.96%) masculinos y 13(1.61%) femeninos (ver [tabla 1](#)). El rango de edad estuvo entre los 18 y los 61 años, con una moda de 34 años, mediana de 33.5 años y desviación estándar de 7.66 años. El tiempo de inicio de la complicación neurológica tuvo un rango de 2.4 meses a 7 años, una moda de 36 meses, una mediana de 24 meses y una desviación estándar de 17.16 meses; y el tiempo de evolución de los síntomas del mismo mostró un rango entre 1 día y 24.33 meses, con una moda de 8 días, mediana de 15 días y desviación estándar de 2.51 meses.

La categoría de transmisión más frecuente en hombres fue por vía sexual, en homosexuales (35.19%); y en mujeres, se encontró un mayor número causado por transfusiones (10.19%). En toda la muestra, se encontró un caso con categoría de accidental y en el 9.26% de los pacientes se ignora como se adquirió (ver [tabla 2](#)).

Los síntomas y signos tienen un amplio espectro de manifestaciones y muchos son comunes a varias complicaciones (ver [tablas 5, 6, 7, 8](#) y [gráficos 7 y 8](#)). Los más frecuentes en las infecciosas fueron: fiebre, cefalea, náusea y vómito, convulsiones, parálisis de nervios craneales, hiperreflexia, hemiparesia y signos meníngeos; en demencia: alteración en el comportamiento, dificultad en el razonamiento, alteraciones en el lenguaje, hiperreflexia e incoordinación motora; en el linfoma: cefalea, convulsiones, confusión, ataxia, afasia, hemiparesia; en leucoencefalopatía multifocal progresiva: cefalea, convulsión, hiperreflexia y en mielopatía vacuolar: parestesias, alteraciones de la sensibilidad e hiporreflexia.

El 92.62% de los pacientes tuvo Tomografía de cráneo y/o de columna, el 35.18% imagen por Resonancia Magnética de las mismas regiones y el 35.18% contó con ambos métodos de estudio. Las características de los hallazgos por ambos métodos de estudio y su correlación pueden analizarse en las [tablas 9 y 10](#).

El 88.88% presentó una complicación neurológica, y el 11.12% más de una al momento del diagnóstico (ver [tablas 3 y 4](#)). La demencia asociada al VIH (18.8%) fue la complicación neurológica "primaria" más frecuente de la infección por el VIH; las lesiones focales incluyeron: toxoplasmosis (13.5%) y en 2.1% comprometieron el tallo cerebral; linfoma (10.4%) y leucoencefalopatía multifocal progresiva (2.1%). Dentro de las infecciones oportunistas, la meningitis criptocócica fue la más frecuente (20.8%), pero además se encontró meningitis por germen no identificado (6.3%), encefalitis por Herpes Zoster (5.2%), meningitis tuberculosa (4.2%), encefalitis por Citomegalovirus (1%), y un caso de Neurosífilis. El compromiso de la médula espinal por Mielopatía Vacuolar se identificó en 2 pacientes (2.1%), y en 14.5% de los casos la correlación entre la clínica y los estudios de laboratorio e imagen no aportó un diagnóstico definitivo y no fue posible realizar estudio histopatológico por factores de tipo riesgo-beneficio, o porque el mismo paciente no lo aceptó (Ver [gráfico 6](#)).

La cuenta de linfocitos CD4 < de 100 se asoció al 61.5% de los casos con una sola complicación, y en el 75% de los casos con más de una ([tabla 11](#)).

Al comparar los hallazgos por TC e IRM, la primera fue útil sobretudo en el diagnóstico de toxoplasmosis y linfoma, pero la IRM fue superior en todas las patologías encontradas, y además a través de ella se pudo evidenciar la coexistencia de las mismas, y evaluar de una manera más adecuada, la respuesta a la terapia. Las imágenes contrastadas y las tardías en general aportaron información esencial para realizar el diagnóstico; a través de ambas se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.327, lo que significa que ambos métodos son capaces de aportar información esencial para el diagnóstico, pero que ésta última pudo demostrar la existencia de alteraciones no visualizadas en TC y aportó mayor información sobre las áreas comprometidas, y las características de las lesiones (ver hallazgos en [tablas 9 y 10](#)).

El 38.88% de los pacientes estudiados han muerto, y en el 66.66% se consideró a la complicación neurológica, la causa directa.

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"
CASOS DE SIDA CON COMPLICACIONES NEUROLOGICAS
GRUPOS DE EDAD Y SEXO

GRUPO DE EDAD	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL	%
< DE 15	0	0	0	0.00
15-24	1	2	3	2.78
25-34	54	3	57	52.78
35-44	31	8	39	36.11
45-54	4	0	4	3.70
55-64	4	0	4	3.70
65-74	1	0	1	0.93
75-84	0	0	0	0
85 Y +	0	0	0	0
TOTAL	95	13	108	100.00
%	87.97	12.03	100.00	

Tabla 1

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"
CASOS DE SIDA CON COMPLICACION NEUROLOGICA
CATEGORIAS DE TRANSMISION

CATEGORIA	TOTAL	%
BISEXUAL	19	17.59
HOMOSEXUAL	38	35.19
HETEROSEXUAL	29	26.85
ACCIDENTAL	1	0.93
TRANSFUSION	11	10.19
SE IGNORA	10	9.26
TOTAL	108	100.00

Tabla 2

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"
CASOS DE SIDA CON UNA COMPLICACION NEUROLOGICA**

DIAGNOSTICOS		NUMERO DE CASOS	%
1	MENINGITIS CRIPTOCOCICA	20	20.8
2	DEMENCIA	18	18.8
3	SIN DIAGNOSTICO DEFINIDO	14	14.5
4	TOXOPLASMOSIS	11	11.4
5	LINFOMA	10	10.4
6	MENINGITIS POR GERMEN NO IDENTIFICADO	6	6.3
7	ENCEFALITIS POR HERPES ZOSTER	5	5.2
8	MENINGITIS TUBERCULOSA	4	4.2
9	TOXOPLASMOSIS DEL TALLO	2	2.1
10	LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA	2	2.1
11	MIELOPATIA VACUOLAR	2	2.1
12	ENCEFALITIS POR CMV	1	1
13	NEUROSIFILIS	1	1
TOTAL DE PACIENTES		96	

NOTA: porcentajes obtenidos sobre 96 pacientes.

Tabla 3

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION

“SALVADOR ZUBIRAN”

CASOS DE SIDA CON MAS DE UNA COMPLICACION NEUROLOGICA

	DIAGNOSTICOS	NUMERO DE CASOS	%
1	MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y DEMENCIA	3	25
2	MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y CANDIDA, DEMENCIA	1	8.3
3	MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y TOXOPLASMOSIS	1	8.3
4	MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y BACTERIANA	1	8.3
5	MENINGITIS POR MORACELA Y LINFOMA	1	8.3
6	MENINGITIS POR RODOCOCO Y CANDIDA	1	8.3
7	TOXOPLASMOSIS Y LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA	1	8.3
8	TOXOPLASMOSIS Y DEMENCIA	1	8.3
9	ENCEFALITIS POR CMV Y DEMENCIA	1	8.3
10	ENCEFALITIS POR CMV Y MIELOPATIA VACUOLAR	1	8.3
TOTAL DE PACIENTES		12	

NOTA: porcentajes obtenidos sobre 12 pacientes

Tabla 4

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"
SINTOMAS ASOCIADOS A CASOS DE SIDA CON UNA COMPLICACION NEUROLOGICA

	FEBRE	CEFALEA	NAUSEA VOMITO	CONVULSION GENERALIZADA	CONVULSION FOCAL	ALTERACIONES VISUALES	SONNOLENCIA	ATAXIA	SINTOMAS CEREBELOSOS	PARESTESIAS	ALTERACIONES DE CONCIENCIA	MAREO Y VERTIGO	CONFUSION	ALTERACION DEL TONO	ALTERACION DE COMPORTAMIENTO	DEFICULTAD EN RAZONAMIENTO	OTRAS ALTERACIONES DEL LENGUAJE	AFASIA	HEMIPARESIA	RELACION DE ESPINTERES
MENINGITIS CRIPTOCOCICA	13	16	14	6	1	2	2			2	3	1	4	1	1	1	1		1	2
DEMENCIA	2	5	2	5		1	1	3		1	1		2	2	15	15	15		2	3
SIN DIAGNOSTICO DEFINIDO	6	6	2	1	1	4	6	5	2	2	2	2	5	1	4	4	4	2	4	1
TOXOPLASMOSIS	5	6	2	3	1	2	2	2	1	2	2	1	2	1	2	2	2	2	6	2
LINFOMA	1	4	2	2	2		1	3		2	1	1	3	1	5	5	5	4	5	1
MENINGITIS POR GERMEN NO IDENTIFICADO	5	3	3	2	1	2					2						1			
ENCEFALITIS POR HERPES ZOSTER	3	2	1	1			1	2			2		1	1	3	3	3	1	1	
MENINGITIS TUBERCULOSA	2	3	1		2					1	3		1		1	1	1	1	2	
TOXOPLASMOSIS DEL TALLO				1	1					1			1		1	1	1		1	9
LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA		1			1					1									1	
MIELOPATIA VACUOLAR	1	2						3		2									1	
ENCEFALITIS POR CMV				1																
NEUROSIFILIS	1											1								
TOTAL	39	48	27	22	9	11	13	18	3	14	16	6	19	7	32	32	33	10	24	18
% SOBRE 96 PACIENTES	40.6	50	28.1	22.9	9.3	11.4	13.5	18.7	3.1	14.5	16.6	6.2	19.7	7.2	33.3	33.3	34.3	10.4	25	18.7

Tabla 5

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"**

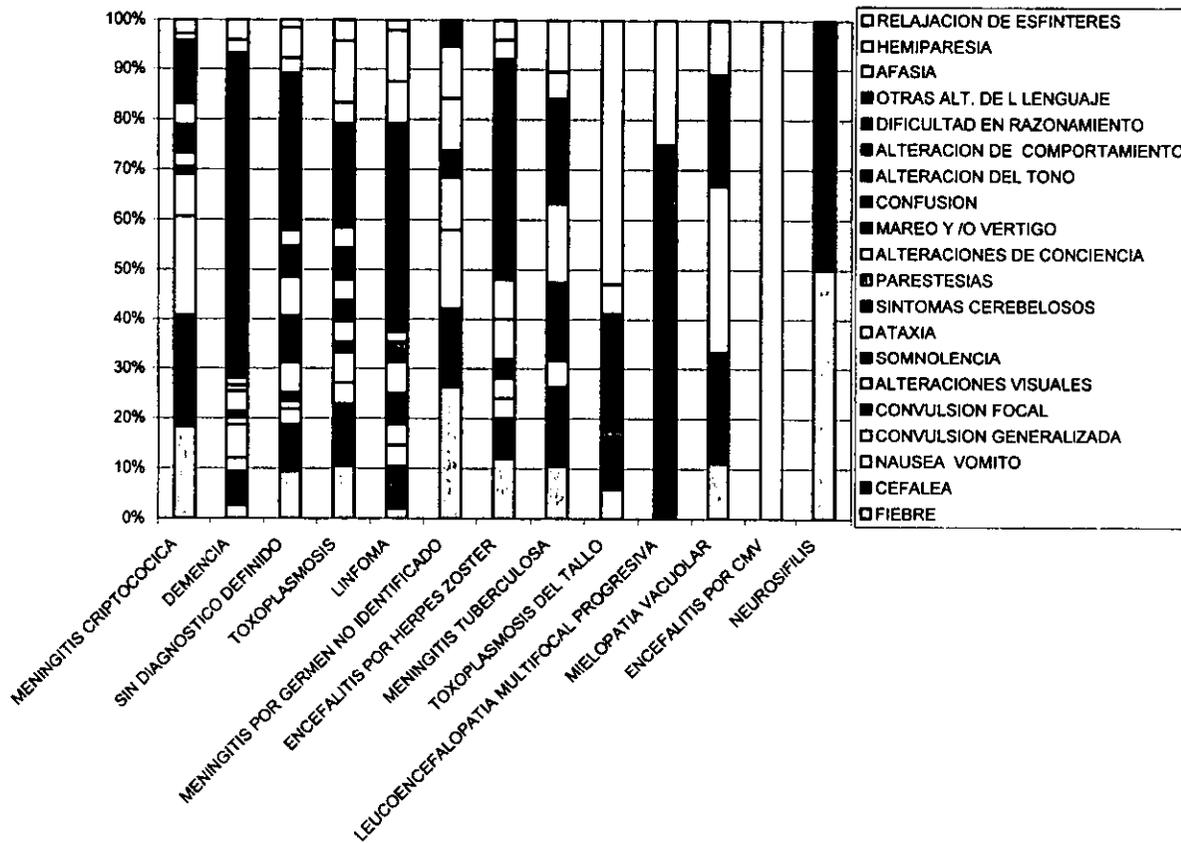
SINTOMAS ASOCIADOS A CASOS DE SIDA CON MAS DE UNA COMPLICACION NEUROLOGICA

	FEBRE	CEFALEA	NAUSEA VOMITO	CONVULSION GENERALIZADA	CONVULSION FOCAL	ALTERACIONES VISUALES	SOMNOLENCIA	ATAXIA	SINTOMAS CEREBELOGOS	PARESTESIAS	ALTERACIONES DE CONCIENCIA	MAREYO VERTIGO	CONFUSION	ALTERACION DEL TONO	ALTERACION DE COMPORTAMIENTO	DEBILIDAD EN RAZONAMIENTO	OTRAS ALTI DEL LENGUAJE	AFASIA	HEMIPARESIA	RELAJACION DE ENFERMOS
MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y DEMENCIA	2	1	1	1			2								3	3	3			1
MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y POR CANDIDA, Y DEMENCIA	1	1		1								1			1	1	1			
MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y TOXOPLASMOSIS	1	1				1				1									1	
MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y BACTERIANA		1	1					1		1					1	1	1		1	
MENINGITIS POR MORACELA Y LINFOMA			1			1													1	
MENINGITIS POR RODOCOCO Y CANDIDA										1			1							
TOXOPLASMOSIS Y LMP		1							1											
TOXOPLASMOSIS Y DEMENCIA		1													1	1	1			
ENCEFALITIS POR CMV Y DEMENCIA						1				1									1	
ENCEFALITIS POR CMV Y MIELOPATIA VACUOLAR										1									1	1
TOTAL	3	6	3	2	0	3	2	1	1	5	0	1	1	0	6	6	6	0	5	2
% SOBRE 12 PACIENTES	25	50	25	16.6	0	25	16.6	8.3	8.3	41.6	0	1	1	0	50	50	50	0	41.6	16.6

Tabla 6

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"
SINTOMAS ASOCIADOS POR CADA COMPLICACION NEUROLOGICA

GRAFICO 7



INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"
SIGNOS ASOCIADOS A CASOS DE SIDA CON UNA COMPLICACION NEUROLOGICA

	PAPELEMA	SONOS CEREBRIALES	PARALISIS NERVO CRANEAL	HIFORREFLEXA	ALTERACION DE SENSIBILIDAD	HEMIFLEJA	PARAPLEJA	HIFORREFLEXA	ARREFLEXA	HIPOTONIA	NESTAGMO	SONOS MENINGEOS	REFLEJOS PATOLOGICOS	ESTUROP	MIRIASIS	SIGNOS DESECCERACION	SIGNOS EXTRAPIRAMIDIALES	INDICACION MOTORA	LINFOMACION COMPROMETIDO
MENINGITIS CRIPTOCOCICA	3		2	4				1				6							
DEMENCIA			1	3	1						1		3	1		1		2	
SIN DIAGNOSTICO DEFINIDO	2	1	4	6		2	3	1		1		3	4	2	1				
TOXOPLASMOSIS		1	1	4	1	1				1		2	1				1		
LINFOMA	1	2	2	3	2	1						1	2						
MENINGITIS POR GERMEN NO IDENTIFICADO								1	1		1								
ENCEFALITIS POR HERPES ZOSTER	1			3		1						3						1	
MENINGITIS TUBERCULOSA												3	2						
TOXOPLASMOSIS DEL TALLO			1	1									1						
LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA				2								2	1						
MIELOPATIA VACUOLAR					1		1	2	1	2									
ENCEFALITIS POR CMV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NEUROSIFILIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	7	4	11	26	5	5	4	5	2	4	2	20	14	3	1	1	1	3	0
% SOBRE 96 PACIENTES	7.3	4.1	11.4	27	5.2	5.2	4.1	5.2	2	4.1	2	20.8	14.5	3.1	1	1	1	3	0

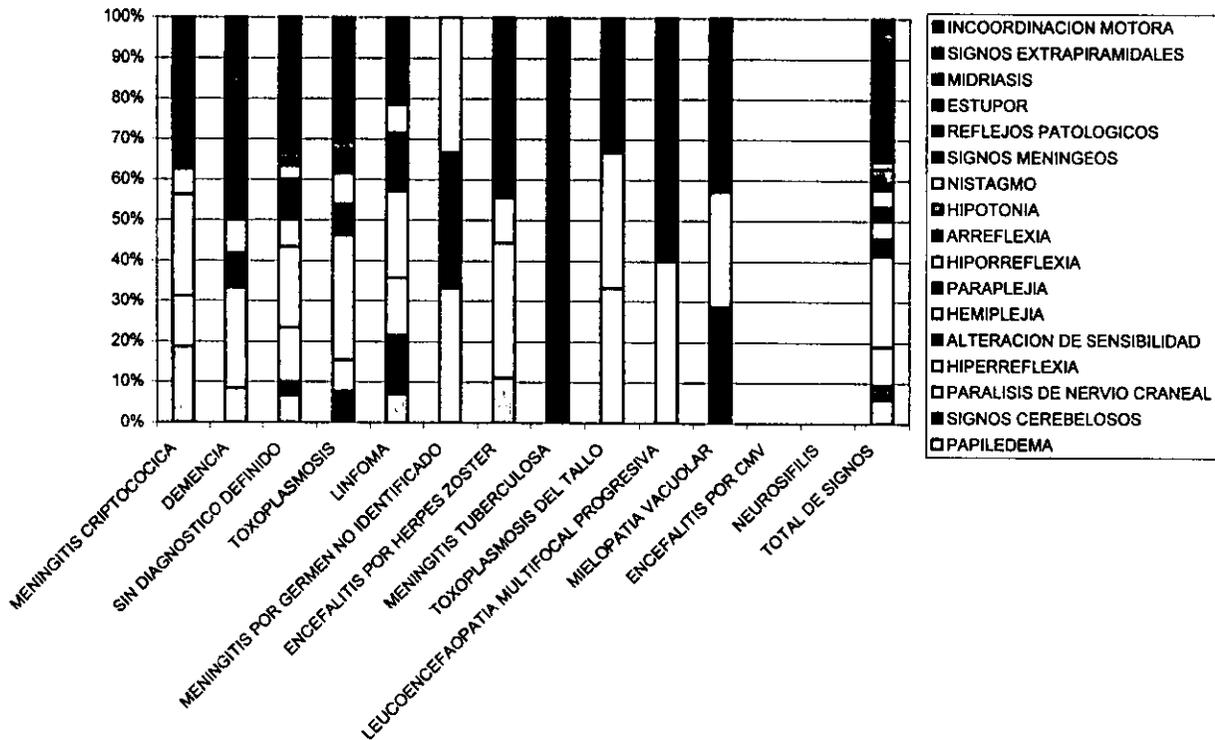
Tabla 7

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"
SIGNOS ASOCIADOS A CASOS DE SIDA CON MAS DE UNA COMPLICACION

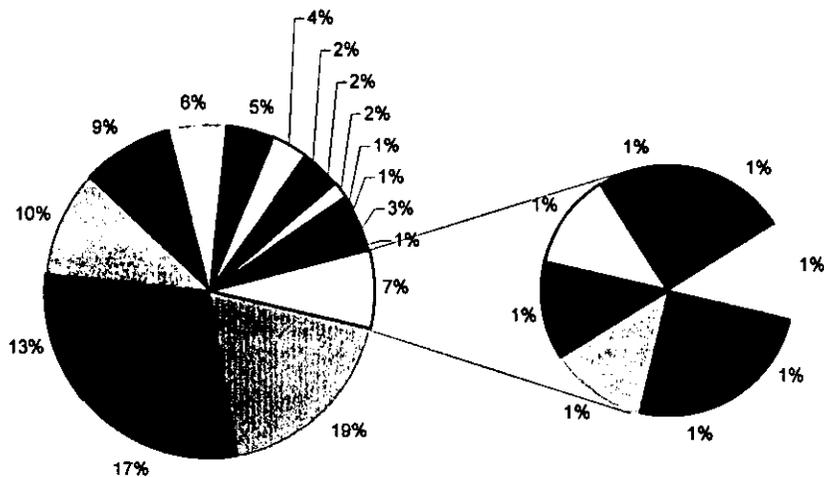
	PAPLEDEMA	SIGNOS CEREBELLOSOS	PARALISIS NERVOBRANEA	HIPOREFLEXIA	ALTERACION DE SENSIBILIDAD	HEMIFLEJA	PARAPLEJA	HIPOREFLEXIA	ARREFLEXIA	HIPOTONIA	NISTAGMO	SIGNOS MENINGEOS	REFLEXOS PATOLOGICOS	ESTUPOR	MIRIASIS	SIGNOS DE DESENERGACION	SIGNOS EXTRAORBITALES	INCOORDINACION MOTORA	LINFOMA CON COMPROMISO CEREBRO
MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y DEMENCIA		1			1							1							
MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y POR CANDIDA, Y DEMENCIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y TOXOPLASMOSIS			1																
MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y BACTERIANA				1									1						
MENINGITIS POR MORACELA Y LINFOMA																			1
MENINGITIS POR RODOCOCO Y CANDIDA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOXOPLASMOSIS Y LMP	1	1	1																
TOXOPLASMOSIS Y DEMENCIA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ENCEFALITIS POR CMV Y DEMENCIA					1														
ENCEFALITIS POR CMV Y MIELOPATIA VACUOLAR								1											
TOTAL	1	2	2	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
% SOBRE 12 PACIENTES	8.3	16.6	16.6	8.3	8.3	0	0	8.3	0	0	0	8.3	8.3	0	0	0	0	0	8.3

Tabla 8

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"
SIGNOS ASOCIADOS POR CADA COMPLICACION NEUROLOGICA
GRAFICO 8



INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"
COMPLICACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL SIDA
GRAFICO 6



- MENINGITIS CRIPTOCOCICA
- DEMENCIA
- SIN DIAGNOSTICO DEFINIDO
- TOXOPLASMOSIS
- LINFOMA
- MENINGITIS POR GERMEN NO IDENTIFICADO
- ENCEFALITIS POR HERPES ZOSTER
- MENINGITIS TUBERCULOSA
- TOXOPLASMOSIS DEL TALLO
- LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA
- MIELOPATIA VACUOLAR
- ENCEFALITIS POR CMV
- NEUROSIFILIS
- MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y DEMENCIA
- MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y POR CANDIDA, Y DEMENCIA
- MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y TOXOPLASMOSIS
- MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y BACTERIANA
- MENINGITIS POR MORACELA Y LINFOMA
- MENINGITIS POR RODOCOCO Y CANDIDA
- TOXOPLASMOSIS Y LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA
- TOXOPLASMOSIS Y DEMENCIA
- ENCEFALITIS POR CMV Y DEMENCIA
- ENCEFALITIS POR CMV Y MIELOPATIA VACUOLAR

**COMPLICACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL SINDROME
DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA
HALLAZGOS POR TOMOGRAFIA COMPUTADA**

DIAGNOSTICO	NUMERO DE PACIENTES CON TC	NUMERO DE PACIENTES CON EL HALLAZGO	%
MENINGITIS CRIPTOCOCICA CRANEO NORMAL	17	17	100
DEMENCIA CRANEO NORMAL	15	6	40
PERDIDA DE VOLUMEN		8	53.3
HIPODENSIDAD DE LA SUSTANCIA BLANCA		1	6.6
SIN DIAGNOSTICO DEFINIDO CRANEO NORMAL	14	6	42.8
COLUMNA NORMAL		1	7.2
LESIONES HIPODENSAS OCCIPITALES CON REALCE		8	57.4
TOXOPLASMOSIS LESION HIPODENSA	10	8	80
REALCE POSITIVO		9	90
CON EDEMA		9	90
LESION MULTIPLE		8	80
LOCALIZACION EN GB Y LOBULO FRONTAL		10	100
LINFOMA LESION HIPODENSA	11	7	63.7
REALCE POSITIVO		9	81.8
CON EDEMA		9	81.8
LESION MULTIPLE		5	45.5
LOCALIZACION EN GB Y LOBULO PARIETAL		6	54.6
MENINGITIS POR GERMEN NO IDENTIFICADO PERDIDA DE VOLUMEN	5	3	60
CRANEO NORMAL		2	40
ENCEFALITIS POR HERPES ZOSTER CRANEO NORMAL	5	4	80
LESION HIPODENSA TEMPORAL		1	20
MENINGITIS TUBERCULOSA CRANEO NORMAL	4	1	25
PERDIDA DE VOLUMEN		3	75
LESION HIPODENSA FRONTAL		1	25
TOXOPLASMOSIS DEL TALLO SIN EVIDENCIA DE LESION EN EL TALLO	2	1	50
LESION HIPODENSA EN EL TALLO		1	50
LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA PERDIDA DE VOLUMEN	2	2	66.7
HIPODENSIDAD DE LA SUSTANCIA BLANCA		1	33.3
MIELOPATIA VACUOLAR COLUMNA NORMAL	3	3	100
ENCEFALITIS POR CMV CRANEO NORMAL	2	1	50
PERDIDA DE VOLUMEN		1	50
NEUROSIFILIS CRANEO NORMAL	1	1	100
TOTAL DE PACIENTES CON UNA Y MÁS DE UNA COMPLICACION NEUROLOGICA CON TC: 100			

Nota: porcentajes obtenidos por diagnostico sobre numero de pacientes con TC

Tabla 9

NEUROSIDA
SEGÚN HALLAZGOS DETECTADOS POR RM Y PORCENTAJES DE CORRELACION CON ESTUDIOS TOMOGRAFICOS

DIAGNOSTICO	NUMERO DE PACIENTES CON TC Y RM	% DE PACIENTES CON HALLAZGOS CORRELACIONADOS POR TC Y RM	% DE PACIENTES CON HALLAZGOS DEMOSTRADOS SOLO POR RM	HALLAZGO DEMOSTRADO POR RM
MENINGITIS CRIPTOCOCICA	3	33.3	66.6	REALCE MENINGEO
DEMENCIA	6	66.6	33.3	HIPERINTENSIDAD DE LA SUSTANCIA BLANCA
SIN DIAGNOSTICO DEFINIDO	2	50	50	PERDIDA DE VOLUMEN
TOXOPLASMOSIS	1	100	0	LESION HIPERINTENSA BILATERAL EN GANGLIOS BASALES
LINFOMA	5	100	0	LESION HETEROGENEA O HIPOINTENSA PARIETAL O EN GANGLIOS BASALES
MENINGITIS POR GERMEN NO IDENTIFICADO	3	0	100	LESION HIPERINTENSA EN GANGLIOS BASALES REALCE MENINGEO
MENINGOENCEFALITIS POR HERPES ZOSTER	5	20	80	LESIONES HIPERINTENSAS TEMPORALES
MENINGITIS TUBERCULOSA	4	75	25	HIPOINTENSIDAD EN GANGLIOS BASALES HIPERINTENSIDAD DE CISTERNAS BASALES
TOXOPLASMOSIS DEL TALLO	2	50	50	LESION HIPOINTENSA DEL TALLO
LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA	2	50	50	HIPERINTENSIDAD DE LA SUSTANCIA BLANCA BIPARIETAL
MIELOPATIA VACUOLAR	3	0	100	LESIONES HIPERINTENSAS INTRAMEDULARES
ENCEFALITIS POR CMV	2	0	100	LESIONES HIPERINTENSAS PERIVENTRICULARES
Total pacientes con TC e IRM: 38 (35.18%)				

Porcentajes sobre el numero de pacientes con TC y RM

Total de pacientes con IRM: 38 (35.18%)

Tabla 10

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"
CASOS DE SIDA CON UNA COMPLICACION NEUROLOGICA
CLASIFICACION POR CUENTA DE LINFOCITOS CD4**

DIAGNOSTICO	NUMERO DE PACIENTES CON CUENTA DE CD4	%	>100	%	<100	%
MENINGITIS CRIPTOCOCICA	10	50	3	30	7	70
DEMENCIA	12	66.6	7	58.3	5	41.6
SIN DIAGNOSTICO DEFINIDO	6	42.8	2	33.3	4	66.6
TOXOPLASMOSIS	7	63.63	3	42.85	4	57.1
LINFOMA	4	40	1	25	3	75
MENINGITIS POR GERMEN NO IDENTIFICADO	3	50	2	66.6	1	33.3
ENCEFALITIS POR HERPES ZOSTER	3	60	1	33.3	2	66.6
MENINGITIS TUBERCULOSA	2	50	-	-	2	100
TOXOPLASMOSIS DEL TALLO	1	50	1	100	-	-
LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA	1	50	-	-	1	100
MIELOPATIA VACUOLAR	2	100	-	-	2	100
ENCEFALITIS POR CMV	1	100	-	-	1	100
TOTAL	52	54.1	20	38.4	32	61.5

CASOS DE SIDA CON MAS DE UNA COMPLICACION

DIAGNOSTICO	NUMERO DE PACIENTES CON CUENTA DE CD4	%	>100	%	<100	%
MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y DEMENCIA	2	66.6	-	-	2	66.6
MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y POR CANDIDA, Y DEMENCIA	1	100	-	-	1	100
MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y TOXOPLASMOSIS	1	100	1	100	-	-
MENINGITIS CRIPTOCOCICA Y BACTERIANA	1	100	-	-	1	100
MENINGITIS POR MORACELA Y LINFOMA	1	100	-	-	1	100
ENCEFALITIS POR CMV Y DEMENCIA	1	100	1	100	-	-
ENCEFALITIS POR CMV Y MIELOPATIA VACUOLAR	1	100	-	-	1	100
TOTAL	8	66.6	2	25	6	75

Tabla 11

DISCUSION

Los avances en la investigación en el campo de NeuroSIDA, han aportado una gran cantidad de nueva información. Aunque la mayor atención se ha enfocado en las complicaciones neurológicas tardías, la infección por el VIH-1, puede acompañarse de alteraciones neurológicas tempranas, clínicamente importantes, incluso desde el momento de la infección sistémica inicial y su incidencia es subestimada. Estas, pueden ocurrir en varios días o semanas después del cuadro asociado a la seroconversión, el cual semeja una mononucleosis; o menos frecuentemente en ausencia de una alteración sistémica manifiesta, y pueden evolucionar en forma aguda o subaguda y adoptar una forma de encefalitis difusa o focal, leucoencefalopatía, meningitis, ataxia o mielopatía e incluso no resulta infrecuente que las manifestaciones neurológicas sean demostradas antes de que aparezcan otros síntomas de la enfermedad. Son característicamente monofásicas, y la mayoría de los pacientes se recuperan en pocas semanas, aunque el déficit cognitivo puede persistir en algunos pacientes con encefalitis. La infección por el VIH-1 sin síntomas neurológicos es más común, sin embargo se han demostrado alteraciones en el LCR que implican que la entrada del virus en el SNC es parte de su ecología dentro del ser humano como huésped¹⁵⁴. En los estadios tardíos de la infección por el virus, cuando las defensas inmunes están severamente comprometidas y las complicaciones sistémicas se han presentado, el SNC es altamente susceptible a un grupo amplio de alteraciones que pueden involucrar todos los niveles del neuroeje, incluyendo las meninges, encéfalo, médula espinal, nervios periféricos y músculos.

Se ha descrito que aproximadamente el 10% de los pacientes con SIDA presentan manifestaciones neurológicas al inicio de su enfermedad, el 25% al 35% las presentan durante su curso y, en estudios neuropatológicos se corrobora su existencia en el 55% al 95% de ellos¹⁵⁵. En la presente revisión las manifestaciones neurológicas se presentaron en 108 (n: 108 {13.39%}) pacientes de los 806 revisados, pero debe tomarse en cuenta que este porcentaje debe analizarse con base en que la población que acude al Instituto nacional de la Nutrición no es una población completamente abierta; 95 de ellos fueron masculinos (87.96%) y 13 (1.61%) femeninos. La categoría de transmisión más frecuente en hombres fue por vía sexual, en homosexuales (35.19%); y en mujeres por antecedente de transfusión sanguínea (10.19%); en toda la muestra hubo un caso con categoría de accidental y en el 9.26% se ignora como se adquirió. En México la exposición ocupacional corresponde al porcentaje más bajo también; y la desconocida alcanza el 28.7%¹⁶¹, lo cual es considerable, pero en virtud de la distorsión que puede provocar en el análisis de la epidemia, se ha considerado cuando se analizan los casos según su vía de transmisión, y se debe fundamentalmente a una proporción de casos cada vez mayor, captada mediante certificado de defunción, y dicho documento no consigna variables específicas sobre vigilancia epidemiológica de SIDA¹⁶². En el presente estudio se encontró que según la categoría de transmisión, las patologías más frecuentes entre pacientes homosexuales fueron: demencia, criptococosis, meningitis por germen no identificado, encefalitis por herpes zoster, encefalitis por CMV, y neurosífilis; esto probablemente puede explicarse con base en factores como la promiscuidad, en este caso entre un grupo de alto riesgo, la cual fue un aspecto común en la población estudiada, ya que se ha descrito que el antecedente de relaciones sexuales con alguna persona con SIDA, es un factor de riesgo para el desarrollo acelerado de la enfermedad¹⁷²; y además por las diferencias en la cantidad del inoculo asociadas con la ruta de transmisión y por las probables desigualdades en la inmunocompetencia previa. Sin embargo no debe olvidarse que éste grupo fue el más grande dentro de la categoría de transmisión sexual. Entre los heterosexuales la más frecuente fue el LPSNC, y entre los bisexuales la mielopatía vacuolar, teniendo en cuenta que sólo un pequeño número de pacientes tuvo IRM de columna.

Al igual que en la literatura, las patologías neurológicas que se encontraron asociadas con la infección del VIH, incluyeron infecciones, neoplasias, mielopatías, y neuropatías periféricas (estas últimas están fuera del objetivo de la presente discusión) que son las más comúnmente descritas; sin embargo no se encontraron, incluyendo las menos frecuentes, alteraciones espinales, o miopatías. El

88.88% de los pacientes tuvo una sola complicación, y dentro de estas se encontró compromiso por demencia asociada al VIH en 18.8% de los pacientes, lo cual cumple con los porcentajes reportados: 7.5-27%⁹. De igual forma las infecciones comunes incluyeron las virales (CMV y virus JC), parasitarias (toxoplasma), fungales (criptococo y *Candida*) y bacterianas (sífilis y micobacterias)²². Al igual que en lo descrito en casi todos los estudios, el diagnóstico de la toxoplasmosis se sospechó primariamente con base en los resultados serológicos para *T. gondii*, los hallazgos de imagen (TC/IRM) y la respuesta a la terapia antitoxoplasma. Sin duda algunos pacientes diagnosticados de esta forma, en las pruebas terapéuticas no tuvieron toxoplasmosis, y así pueden haberse realizado conclusiones erróneas acerca de la eficacia o de la pérdida de la misma en aquellos casos específicos. Esta se presentó en el 11% de los pacientes, que es una cifra mayor a la informada en otras investigaciones: 3-4%¹⁷³, pero conservó la característica de ser la lesión tipo masa más frecuente en el SNC en este tipo de pacientes. Los pacientes tenían más probablemente toxoplasmosis, si presentaban estudios serológicos positivos para el germen, al menos dos lesiones cerebrales focales en los estudios de imagen (una lesión única tiene una más alta probabilidad de corresponder a un LPSNC, sin embargo no es la regla), y respondieron al tratamiento para la misma. Es valioso tener en cuenta que solo un pequeño porcentaje (igual que en otras publicaciones, quienes reportan un rango de 1-3%) de los pacientes con SIDA y toxoplasmosis no tuvieron anticuerpos demostrables en sangre, y el diagnóstico no se sugirió por los hallazgos de imagen; y que esta patología podría llegar a presentarse en un número significativo de casos como lesión focal única demostrable por imagen. Tomando en cuenta las infecciones bacterianas descritas como poco comunes²³, se encontró un caso con *Rhodococcus* y otro con *Moraxella*, los cuales se asociaron a otra complicación neurológica y a un mayor estado de inmunosupresión, la incidencia reportada de las mismas es variable según diferentes estudios, pero generalmente es baja, lo cual se cumple en este estudio. No se encontraron casos con *Nocardia*, *Bartonella* o *Salmonella*. Dentro de las infecciones fungales, la meningitis por criptococo fue la complicación más frecuente en todo el estudio con 20.8%, siendo este un valor mayor al encontrado en otras investigaciones quienes reportan solo un 5%¹⁷⁴, y no se encontraron formas focales de afección por el mismo. Su diagnóstico fue hecho en todos los casos por los hallazgos de laboratorio más que por los de imagen, aunque está descrito que los parámetros de rutina en el LCR (glucosa, proteínas, cuenta de leucocitos) pueden ser normales en más del 50% de los pacientes con SIDA¹⁸². El análisis con tinta India fue el parámetro más valioso para realizar el diagnóstico, aunque se describe que puede ser positivo solo en un 75% aproximadamente¹⁸², y la frecuencia de antígenos para el germen en el LCR, el cultivo y los antígenos séricos pueden ser positivos en más del 90%. Esto debe tomarse en cuenta sobre todo en aquellos pacientes en quienes la sospecha diagnóstica es baja, o la punción lumbar está contraindicada. De manera similar a lo descrito²⁹ la candidiasis del SNC, relativamente rara en los pacientes con SIDA, solo se presentó en dos casos en toda la serie; y no se encontraron cuadros de Aspergillosis, mucormicosis, Blastomicosis o coccidioidomicosis. Las infecciones virales se presentaron en 11.3% de los casos e incluyeron aquellas producidas por CMV, virus JC y virus herpes; este porcentaje es menor al que se describe en otras publicaciones, el cual es de 30% en comparación con las infecciones no virales (51%) y alteraciones neoplásicas (10%)⁴¹, pero se encuentra dentro del rango del 6-40% encontrado en autopsias, pudiendo asociarse a otras complicaciones neurológicas como sucedió en esta serie. Correlaciones clínico-patológicas sugieren que el CMV usualmente juega solo un papel menor en el origen de una disfunción neurológica manifiesta¹⁸³. Sin embargo es también claro que un número pequeño de pacientes pueden manifestar una encefalitis por este germen más severa. La LMP se presentó en un bajo porcentaje (2%) igual que en otros reportes (4%) recordándose que puede presentarse como la manifestación inicial de SIDA hasta en el 29% de los casos. Lo observado con respecto al linfoma primario del SNC, tuvo un comportamiento similar al de otras investigaciones¹⁸⁴. Su porcentaje fue 10.4%, el cual se encuentra dentro del rango descrito del 5 al 10% en los pacientes con infección por el VIH. De los encontrados, solo el 60% tuvo comprobación histopatológica, y esta correspondió al tipo descrito en la literatura para estos pacientes, o sea, no hodgkin originados en células B, siendo frecuentemente

de grado intermedio o alto; en el resto, no fue posible obtenerla debido a la valoración de aspectos riesgo-beneficio, o porque el paciente o sus familiares no aceptaron el procedimiento para conseguirla; sin embargo, la falta de respuesta clínica y el progreso de las alteraciones en los hallazgos de imagen ante una prueba terapéutica, permitió clasificarlos bajo este diagnóstico. La incidencia de linfoma en esta población se ha incrementado, y puede reflejar la prolongación de la sobrevida debida al uso de una terapia antiretroviral efectiva y a la profilaxis medicamentosa de las infecciones. La importancia de la interacción entre el M. Tuberculosis y la infección por el VIH, se asocia al menos con cinco factores¹⁷⁴: 1) existe una prevalencia alta de TB en ciertos grupos infectados por el VIH; 2) la tuberculosis es probablemente la única infección asociada al VIH que se transmite de persona a persona sin importar si la persona expuesta está o no infectada con el VIH; 3) si es diagnosticada a tiempo y se suministra una terapia apropiada, la tuberculosis tiene una probabilidad alta de ser curada¹⁷⁶; 4) La tuberculosis puede ser prevenida en la población infectada por el VIH¹⁷⁷; y 5) Datos obtenidos de diferentes fuentes sugieren que la tuberculosis puede acelerar el curso de la enfermedad por el VIH¹⁷⁸. Existe el reporte de un análisis retrospectivo¹⁷⁹ donde los investigadores encontraron una clara asociación entre una cuenta baja de CD4 y un incremento en la frecuencia de tuberculosis extrapulmonar, lo cual corresponde a los hallazgos del presente estudio, en donde el 100% de los pacientes que contaron con una cifra de estas células, su valor fue menor a 100. Una variedad de manifestaciones inusuales de tuberculosis se ha encontrado en pacientes infectados con el VIH, incluyendo el compromiso del SNC¹⁸⁰, con abscesos, tuberculomas y meningitis; compromiso óseo incluyendo compromiso vertebral; pericarditis; tuberculosis gástrica; peritonitis tuberculosa y tuberculosis escrotal; pero a pesar del incremento en su frecuencia en este tipo de pacientes, la enfermedad pulmonar tiende a predominar en la mayoría de las series. Además, la efectividad de la terapia preventiva con isoniazida en pacientes con el VIH y M. Tuberculosis ha sido apoyada por los resultados arrojados en una investigación realizada en Haití¹⁸¹, lo cual podría explicar el porcentaje encontrado en la serie del instituto (4.2%), en comparación al 10% reportado por otros, ya que estos reunían los criterios, y recibían el medicamento mencionado. No se encontraron casos con presencia de tuberculomas. Solo un paciente presentó hallazgos de laboratorio positivos para sífilis en LCR y sangre en esta muestra, sin encontrarse alteraciones en los estudios de imagen, lo que correspondió a una meningitis sifilítica, la cual es el tipo de presentación más común reportada. Como han descrito en otros informes es probable que este bajo porcentaje, se pueda explicar con base en lo descrito en la literatura donde solo en el 0.4% de los pacientes con VIH que reciben tratamiento, puede presentarse esta complicación, y en el 23.5% de los no tratados; y en este análisis, donde las complicaciones neurológicas son más frecuentes en los estadios tardíos, y se asocian a un mayor grado de inmunosupresión, es un hecho que los pacientes están recibiendo terapia antiviral de acuerdo a los parámetros ya establecidos. Se describe hasta un 40% de complicaciones espinales asociadas al SIDA, sin embargo frecuentemente no son tomadas en cuenta, porque los síntomas neurológicos originados por alteraciones encefálicas predominan sobre sus manifestaciones, o estas son interpretadas como secundarias a la terapia empleada o a alteraciones periféricas. En esta revisión, no se encontró ni un solo caso de alteración espinal bacteriana, fungal, o viral, pero tan solo 4 pacientes contaron con un estudio de IRM de columna. La familiarización con las entidades que pueden afectar la columna vertebral en esta población, es crucial para la elección de la modalidad y técnica del diagnóstico por imagen, siendo la IRM la más sensible para la detección de las mismas. Esta modalidad se encuentra disponible, en el Instituto y tiene el soporte técnico suficiente para obtener en este aspecto, un estudio de gran calidad. De la misma forma el porcentaje del compromiso medular por mielopatía vacuolar (2.1%), es inferior al reportado en la literatura (20%)⁹⁷, siendo los argumentos mencionados, los que probablemente respalden ésta situación, y si no se tienen presentes, estas patologías pueden ser subdiagnosticadas. La presencia de lesiones combinadas en SIDA ya ha sido reportada, y en la presente revisión estas se presentaron en 11.11% de los casos.

Los aspectos mencionados en las patologías anteriores, difieren de lo reportado en la literatura con respecto a pacientes pediátricos, donde resulta claro que la aparición de los síntomas

neurrológicos se presenta en forma significativamente más temprana en los casos que adquirieron la enfermedad por transmisión perinatal, que en aquellos que la adquirieron por vía transfusional¹⁷¹, pero en la población pediátrica las categorías de transmisión son distintas a las que se consideran en pacientes adultos.

En la población del presente grupo de estudio, tanto el tiempo de evolución de la sintomatología neurológica como el de aparición del cuadro neurológico después de la seroconversión, fue en términos generales menor en los casos debidos a transfusión sanguínea, y en los adquiridos por vía sexual, no hubo diferencia significativa entre los grupos de homosexuales, heterosexuales o bisexuales. El inicio de la sintomatología neurológica posterior a la seroconversión, según la fecha de ésta última obtenida, por el interrogatorio del paciente o por la documentación de la misma como parte de la evaluación inicial del paciente en su primera consulta, mostró ser menor en las patologías infecciosas únicas y mayor en las neoplásicas y en los cuadros con patologías concomitantes. En cuanto al tiempo de evolución de los síntomas del cuadro neurológico, las alteraciones infecciosas únicas y combinadas se presentaron en forma más aguda que las patologías neoplásicas y las atribuidas al efecto del VIH-1. No fue posible obtener de todos los expedientes, toda la información necesaria para poder establecer si una forma específica de práctica sexual, condujo a un mayor riesgo para desarrollar el SIDA y alguna complicación neurológica en especial, con el fin de realizar un patrón de comparación con los reportes publicados en la literatura, donde se encuentra que ser receptor durante la penetración anal es el comportamiento sexual de más alto riesgo asociado a la seroconversión, y aunque se describe que la prevalencia de los mayores factores de riesgo han disminuido en el tiempo, la asociación de estas formas de comportamiento sexual y la infección por el VIH-1 persiste, sugiriendo que estas siguen siendo campos importantes para la intervención de los sistemas de salud pública. Las relaciones sexuales orales parecen tener también un ligero pero significativo incremento en el riesgo de la seroconversión¹⁵⁶. En USA aunque la tendencia en los casos reportados por categoría de transmisión es, que hay una aparente estabilización entre los casos de hombres homosexuales¹⁵⁷, aquellos en drogadictos que utilizan la vía intravenosa y los contactos heterosexuales continúan incrementándose. Entre los homosexuales, se describe un incremento entre hombres de raza negra e hispanos, así como en sudamericanos y habitantes de ciudades más pequeñas y áreas rurales. En el ámbito internacional se considera que hay tres hombres infectados por cada dos mujeres infectadas¹⁵⁸ y si se toman en cuenta aspectos específicos comparando el ser de sexo femenino o masculino, en las primeras se describe que la categoría de transmisión de más alto riesgo, incluso en el país, es la heterosexual¹⁵⁹. En México, la razón de masculinidad muestra que el sexo masculino sigue siendo el más afectado, ya que desde 1988 está entre cinco y siete hombres por cada mujer infectada¹⁶¹, lo cual coincide con los hallazgos del presente estudio. Además como ya se mencionó, las transfusiones sanguíneas ocupan el primer lugar como categoría de transmisión entre las mujeres, lo que significa que el menor número de mujeres encontradas en esta muestra y la menor frecuencia en la transmisión sexual en las mismas, difiere de los reportes internacionales mencionados, y la categoría de transfusión puede explicarse por el periodo de tiempo utilizado para el estudio, el cual incluye personas que tuvieron la posibilidad de haber recibido transfusiones después de 1980, lo cual es considerado un antecedente importante para la determinación del riesgo de contraer el VIH; pero con las medidas adoptadas a partir de 1987¹⁶⁰, los casos secundarios a esta categoría han disminuido de manera importante, y en el caso de encontrar uno, deberá notificarse de manera inmediata a la unidad de la secretaría de salud que corresponda.

Analizando los casos según los grupos de edad y sexo, los hallazgos coinciden con los reportados en la literatura¹⁶¹ y mostraron que en el masculino el grupo etéreo más afectado fue el de 25-34 años, que son de mayor actividad sexual, y en el femenino el de 35-44 años, no obstante en estas últimas las mujeres más jóvenes presentaron mayor proporción de casos asociados a transmisión sexual.

Como se mencionó, el tipo de comportamiento sexual se ha asociado con un mayor riesgo de seroconversión¹⁵⁶, sin embargo todos los factores predisponentes que determinan si una persona

infectada desarrolla infección primaria sintomática por VIH-1, o que determinan la gravedad de su respuesta clínica incluyendo las complicaciones neurológicas, aún no se dilucidan por completo; actualmente cuando menos en teoría, parecen plausibles varios factores. El mismo VIH-1 puede ser una infección oportunista en un huésped inmunocomprometido. En un grupo de personas con hemofilia, la seroconversión a VIH-1, después de la administración de una preparación de factor VIII contaminado por HIV-1, fue más probable en aquellos que presentaron un recuento bajo de células CD4 o una baja relación de células CD4: CD8¹⁶³. Existe evidencia en cuanto a la fuente de infección, de que personas que adquieren la infección por VIH-1 de un individuo que padece enfermedad por este tipo de virus en las últimas etapas tienen una mayor incidencia de infección primaria sintomática por HIV-1 que aquellos que adquieren la infección de una persona que se encuentra en las primeras etapas de la infección. Se ha encontrado también que la infección primaria sintomática por VIH-1 fue más frecuente en pacientes que se infectaron por donadores que desarrollaron SIDA dentro de 29 meses desde la fecha de la donación, que en los sujetos que se infectaron por donadores que desarrollaron SIDA en más de 29 meses después de la fecha de la donación¹⁶⁴. Una gran actividad sexual durante el intervalo de la seroconversión, es especialmente importante porque este es el periodo temprano de la infección, y es cuando el estado de la infección es desconocido. La carga viral puede ser alta inmediatamente después de la infección, siendo probablemente este periodo altamente infeccioso, y juega un papel importante en la diseminación de la epidemia por el VIH. También se ha descrito que la coinfección de las líneas de células T o monocíticas con CMV y Ebstein Barr, puede dar como resultado una mayor replicación in vitro del VIH-1, y se ha informado que esto puede asociarse a una enfermedad clínica de mayor gravedad y más prolongada. Estudios reportados recientemente acerca de, que tanta cantidad de replicación viral ocurre durante la infección por el VIH han podido mostrar que inicialmente, por la utilización de métodos insensibles, quedaban los interrogantes de cómo una limitada cantidad de replicación viral podía causar la enfermedad¹⁶⁵, pero por el desarrollo de métodos de detección más sensibles, se encontró que ésta es activa y ha mostrado ser dramáticamente alta¹⁶⁷. Los hallazgos de proporciones significantes de replicación viral durante todos los estados de la infección sugiere que la depleción de células T es probablemente el resultado directo de la replicación del VIH. La pérdida progresiva de CD4 durante el curso de la infección por el VIH puede ser debida a la forma en que el número total de células T (CD3) es regulado, más que a una regulación independiente de cada subtipo de linfocitos T¹⁶⁸. Aunque estos mecanismos no están del todo claros los CD4 que están muriendo por la replicación del VIH podrían ser reemplazados por CD8 y algunos CD4. Esto podría llevar a una depleción gradual de células CD4 en el curso de la infección por el VIH. Realmente, la cuenta total de CD3 en los estadios tempranos y asintomáticos de la infección por el VIH ha mostrado ser casi estable debido al incremento en las células CD8 que compensan las pérdidas de los CD4. Este mecanismo de homeostasis se pierde aproximadamente a los 18 meses antes del desarrollo del SIDA, originando una pérdida neta del número de células T totales en sangre periférica¹⁶⁸.

La definición del SIDA para la clínica, por la clasificación de los CDC (centros de control de enfermedades de los Estados Unidos), ampliada en 1993 (MMWR 1992; 41:RR-17), se maneja frecuentemente e incluye la correlación de la cuenta de linfocitos T CD4 con las manifestaciones clínicas. Existen similitudes entre esta clasificación y la del sistema nacional de vigilancia epidemiológica Mexicana, pero debido a que la cuenta de CD4 tiene un alto costo y no está disponible en todo el país, no es considerada para la definición del SIDA utilizada en México, sin embargo si es considerada para el seguimiento de los pacientes efectuándose cada 6 meses, a menos que clínicamente se requiera con más frecuencia. Su resultado se usa como uno de los parámetros para el inicio de la prevención de las infecciones asociadas al VIH mediante la profilaxis con medicamentos, y además como se describe en este caso específico, la cuenta baja de CD4 se asocia a la gran mayoría de las complicaciones neurológicas. Esto se cumple en el presente estudio donde, del 55.5% de los pacientes que contaron con cuenta de CD4, un valor <100 se asoció al 61.5% de los casos con una sola complicación, y al 75% de los casos con más de una, expresando esto que un

mayor estado de inmunosupresión, permite una probabilidad más alta de que surjan complicaciones neurológicas concomitantes. Las razones para que el resto de los pacientes no tuvieran cuenta de CD4 pueden explicarse con base en las mismas consideradas en el ámbito nacional, y que se mencionaron anteriormente^{169, 170}.

En todos los pacientes los trastornos del SNC fueron atribuidos a infección por el VIH, después de haberse descartado la participación de otros gérmenes patógenos u oportunistas, lo cual se considera prudente y conveniente.

Los síntomas de las manifestaciones neurológicas más frecuentemente encontrados, sin distinción de categorías de transmisión o presencia de una o más de una complicación concomitante, fueron: fiebre, cefalea, náusea y vómito, convulsiones generalizadas, somnolencia, confusión, hemiparesia, alteraciones del comportamiento, dificultad en el razonamiento, y alteraciones del lenguaje; expresando estas tres últimas como se ha descrito el compromiso directo del VIH-1. Los signos incluyeron: hiperreflexia, signos meníngeos, reflejos patológicos, parálisis de nervio craneal, papiledema, alteración de la sensibilidad y hemiplejía. El compromiso medular se manifestó primordialmente por fiebre, cefalea, ataxia, parestesias, hemiparesia, alteraciones de la sensibilidad, paraplejía, hiporreflexia, arreflexia e hipotonía. Todos los síntomas y signos encontrados en el estudio, coinciden con los informados en la literatura¹⁷⁰, pero es claro que son diversos y comunes en su gran mayoría al mayor porcentaje de las complicaciones, por esto es importante la clasificación de estas últimas, de acuerdo a su patogénesis o al proceso fisiopatológico subyacente, para que exista una base racional que permita comprender y manejar el espectro de las condiciones a las cuales estos pacientes son susceptibles, y permita organizar sistemáticamente las condiciones nuevas o inusuales a las que se enfrentan. Además de lo mencionado, la sutileza de los mismos debe ser una consideración importante que debe asociarse al estado sistémico de la infección por el VIH-1, la cual refleja el grado de inmunosupresión del paciente en el momento de presentación de la complicación. La depresión, irritabilidad y cambio en el estado de ánimo¹⁸⁵ sugieren que la participación precoz del SNC también se manifiesta como alteraciones cognitivas o afectivas, siendo por esto necesario, darles la importancia que merecen para no catalogarlas solamente como procesos reactivos al estado seropositivo del paciente, o a su padecimiento en sí. En el caso de demencia, el establecer la realización de estudios neuropsicológicos formales, es muy importante para apoyar los hallazgos clínicos descritos, y serían de gran utilidad para establecer el empeoramiento del paciente y realizar el seguimiento seriado del curso de la enfermedad o la respuesta a la terapia. Tal como se describe, el síntoma más frecuente en la criptococosis fue la cefalea, la cual se presentó en el 100% de los pacientes. En cuanto a las infecciones virales, es importante colocarlas en la lista de diagnósticos diferenciales, cuando los pacientes se presentan con déficits cerebrales, cerebelares, del tallo cerebral, nervios periféricos, o nervios craneales, aunque el compromiso de estos últimos en nuestra serie no se presentó. La neurosífilis puede ser asintomática en el 30-40% de los pacientes en el estadio secundario de la sífilis; en este caso el paciente solo presentó cefalea y mareo pero no por esto debe olvidarse que la neurosífilis temprana puede manifestarse como meningitis aguda, sífilis meningovascular, uveítis e incluso disminución en la audición; por esta razón, dentro del manejo de los pacientes con sífilis en pacientes infectados con el VIH, se incluyen como indicaciones para el estudio del LCR; los hallazgos de alteraciones neurológicas, oculares u óticas. La frecuencia con la que aparecen las crisis convulsivas, hace pensar en una participación temprana de la sustancia blanca y no únicamente de la corteza cerebral; estas pueden aparecer en cualquier momento de la evolución, siendo habitualmente generalizadas tónicas o tónico-clónicas. Otras manifestaciones encontradas frecuentemente fueron: parestesias, hemiparesia, y relajación de esfínteres, las cuales se asociaron a patologías como criptococosis, demencia, toxoplasmosis y linfoma entre otras; pero es importante recalcar, que también fueron frecuentes dentro de los pacientes clasificados sin diagnóstico definido. Si se toma en cuenta que estas podrían expresar compromiso espinal o medular, que existen patologías concomitantes, y que solo un bajo porcentaje de pacientes tuvo IRM de columna, muchas alteraciones pueden no estar diagnosticándose. También deben tenerse claros los efectos

secundarios que producen algunos medicamentos utilizados como terapia o profilaxis en este tipo de pacientes, y no atribuir algunos de estos síntomas al efecto exclusivo de los mismos, para dedicar atención a los posibles diagnósticos diferenciales, y utilizar las herramientas diagnósticas necesarias como los estudios de imagen, para aclarar su etiología.

Es necesario señalar que muchos pacientes incluidos en este estudio, se evaluaron antes de existir en el Instituto el resonador, con el que actualmente se cuenta. Los hallazgos por IRM en comparación a los de TC fueron más útiles en todos los casos, para la detección de las complicaciones encontradas, al igual que se menciona en muchos otros reportes; sin embargo, estos últimos pueden en algunos casos más que en otros, resultar de gran ayuda en el diagnóstico del paciente. En todos los casos de meningitis criptocócica, la tomografía no demostró ningún hallazgo que pudiera sugerir el diagnóstico, pero en IRM aunque de forma inespecífica, pudo detectarse refuerzo meningeo que aunque es un hallazgo poco frecuente, si se ha llegado a describir en algunos reportes^{29, 31}; por el contrario, en ningún caso por este último método mencionado se detectaron hallazgos más frecuentemente reportados, como el ensanchamiento de los espacios de Virchow Robin²⁹, aunque imágenes similares pueden presentarse cuando existe pérdida de volumen. Tampoco en los casos graves, cuando se altera la BHE y ocurre siembra parenquimatosa del microorganismo, se identificaron las imágenes descritas en la literatura, de aspecto nodular y que refuerzan con el contraste; y es en esta situación, como en otras similares, cuando la propuesta del uso de una dosis mayor de gadolinio buscando una mejor visualización de las lesiones, debe ser tomada en cuenta. En el caso de demencia, los estudios de imagen fueron importantes para excluir procesos infecciosos o neoplásicos, y mostraron hallazgos importantes que apoyaron el diagnóstico; la IRM logró hacerlo proporcionalmente en un mayor número de casos, encontrándose pérdida de volumen subcortical e imágenes hiperintensas en la sustancia blanca, similar a lo descrito en otros reportes¹¹. Entre los estudios de tomografía, se demostró más frecuentemente la pérdida de volumen, que las imágenes hipodensas en la sustancia blanca. Los cambios descritos en general fueron más acentuados, cuando clínicamente el cuadro de demencia fue más marcado. Debe recordarse que la pérdida de volumen subcortical es un hallazgo inespecífico, y es el más común entre los pacientes con SIDA. En el grupo sin diagnóstico definido, con síntomas no correlacionados con los hallazgos de imagen o viceversa, la pérdida de la especificidad de estos últimos aun después de la administración de material de contraste, podría esperarse se mejorara con el uso de nueva tecnología y diferentes opciones en los magnetos, que pudieran aplicarse sobretodo a los de 1.5T, y no solo a los de campos mayores. El uso de nuevos medios de contraste, la espectroscopia que ya presenta reportes importantes en pacientes asintomáticos y sintomáticos infectados con el VIH¹⁸⁶, las imágenes funcionales y el uso de radionúclidos podrían incrementar la especificidad de las imágenes e intentarían evitar la toma de biopsia para obtener un diagnóstico final. En los pacientes con lesiones focales como la toxoplasmosis y el linfoma, tanto la tomografía como la IRM lograron demostrar hallazgos compatibles con el diagnóstico planteado. El hecho de que solo uno de los once pacientes con toxoplasmosis, y cinco de los diez con linfoma, tuvieran los dos estudios de imagen, y que el mayor porcentaje de ellos solo tuviera tomografía computada, expresa una mayor disponibilidad y menor costo de este método de imagen, así como una gran utilidad en los hallazgos obtenidos con la misma, para respaldar el diagnóstico planteado, e iniciar la terapéutica apropiada. En esencia, en los pocos pacientes que tuvieron ambos métodos, los hallazgos por IRM correlacionaron adecuadamente los de TC, sin embargo este bajo número de casos no permite apreciar lo descrito en la literatura, donde la IRM con gadolinio es más sensible que la tomografía computada contrastada¹⁶. La IRM permitió definir muchas más características acerca de las lesiones y su localización, incluyendo las del tallo cerebral. De manera similar a lo informado, la localización más frecuente en la toxoplasmosis fue en los ganglios basales, y las lesiones múltiples fueron más comunes; pero se cumplió de la misma manera, que pueden presentarse a otros niveles, como en un caso que presentó lesiones a nivel del lóbulo frontal. Se describe también que hasta un tercio de los pacientes pueden presentarse con lesión única¹⁷, lo cual se pudo comprobar en la presente revisión, donde siete de ellos demostraron esta característica. El

signo del blanco asimétrico¹⁸, imagen descrita como virtualmente patognomónica de toxoplasmosis, aunque poco frecuente, se encontró en un caso con compromiso del tallo, y fue bastante clara y útil para definir el diagnóstico. Ya que en los pacientes con SIDA la pared de los abscesos puede formarse inadecuadamente, esta podría no ser visualizada satisfactoriamente y haría más difícil diferenciar la toxoplasmosis, de otras entidades que la semejan, por esto siempre es importante también, tener presente la clínica del paciente y sus hallazgos de laboratorio. Existió como en muchos otros informes dificultad para diferenciar la toxoplasmosis del linfoma, pero el tener en cuenta que las lesiones por toxoplasma presentan una pared con refuerzo uniforme y se asocian a mayor edema, y que el linfoma puede localizarse con menor frecuencia subcorticalmente, que aunque no siempre se presenta como lesión única, esto puede ser lo más frecuente, y que es típicamente hipointenso en T2 e hiperdenso en cortes simples de TC, excepto cuando presenta necrosis extensa, fue muy útil para orientar el diagnóstico. Aun a pesar de lo mencionado, en ocasiones éste no pudo ser realizado solamente por las características de las imágenes convencionales, y la prueba terapéutica junto a la evaluación de la respuesta a la misma tuvo que utilizarse para respaldarlo. Sin embargo, el bajo porcentaje (20%) de estudios de control realizados en general en el grupo evaluado, no permitió en muchas ocasiones determinar la evolución de los casos; en ocasiones porque únicamente se utilizaron criterios de mejoría clínica, o porque el paciente no regresó a la consulta, muchas veces sin conocerse el curso de su padecimiento, o porque falleció. Es en este aspecto donde la definición de la respuesta al tratamiento desde el punto de vista imagen, enfatizando la realización de las mismas y la utilización de nuevas técnicas como la espectroscopia, deben de tener la importancia que se merecen, en un intento por incrementar la exactitud de los diagnósticos planteados (conociendo que existe la posibilidad de patologías concomitantes), no perder el control de los pacientes, y tal vez en algunos casos evitar realizar biopsias, tan rechazadas por los mismos pacientes o sus familias.

Está descrito que los patrones de refuerzo con contraste en TC son similares pero menos extensos que los patrones con gadolinio en IRM; en los casos de meningitis por germen no identificado de la presente revisión, aunque el cultivo no pudo definir el germen causal, si se encontraron alteraciones francas en el citoquímico del LCR; la TC no logró demostrar hallazgos compatibles con la misma, pero en cambio en el 100% de los casos que tuvieron IRM, esta pudo mostrar el refuerzo meníngeo en todos, lo que apoya lo mencionado. De igual forma, este hallazgo continúa siendo inespecífico con relación al microorganismo. La leptomeningitis tuberculosa es la forma más frecuente de TB en el SNC en pacientes infectados por el VIH⁷³; de igual manera fue la forma más frecuente en esta revisión. No se encontraron casos con abscesos o tuberculomas, pero si hallazgos por probable cerebritis o infarto, los cuales fueron detectados tanto por TC como por IRM. Esta última a diferencia de la primera, fue la única que demostró el refuerzo en las cisternas basales⁷³, el cual se ha asociado a esta patología aún en pacientes VIH negativos. Los hallazgos mencionados aunque inespecíficos al igual que en otras publicaciones, son los que han contribuido en un momento determinado, a sugerir el diagnóstico y a diferenciarla de otras como por ejemplo toxoplasmosis o linfoma, donde no están presentes. Tampoco se encontró ningún caso de hidrocefalia asociado a este padecimiento. En cuanto a las complicaciones virales, la IRM fue clara y definitivamente superior a la TC, tanto en la encefalitis por herpes zoster, como en la originada por CMV y la LMP. Los hallazgos coinciden con los de la literatura³¹ recordándose que los pacientes inmunocomprometidos no necesitan presentar lesiones cutáneas previas, antes de la alteración neurológica. No se encontraron casos que condicionaran alteraciones en el tallo cerebral o en cerebelo. En neurosífilis, el VIH y el treponema pueden actuar de manera sinérgica¹⁸⁷ y causar oclusión vascular. Los hallazgos de imagen por esta causa son inespecíficos pero comúnmente se localizan en distribuciones vasculares determinadas, involucrando la sustancia blanca y la corteza adyacente. Estos tienen las mismas características de los infartos por otras causas, o sea, hipodensos en TC, y en IRM hipointensos en T1 e hiperintensos en T2, pudiendo hasta mostrar un refuerzo giriforme a causa de la perfusión de lujo. Como es claro, el caso encontrado en la presente revisión, tuvo solamente TC como método de imagen, y es bien conocido que la IRM, mediante técnicas

convencionales o aún más, utilizando secuencias de imagen funcional, principalmente de difusión, es capaz de demostrar los cambios cerebrales incipientes que ocurren por alteraciones isquémicas, por lo tanto, como este paciente no tuvo IRM, no es posible corroborar, los hallazgos mencionados, pero demuestra que este tipo de patología debe siempre tenerse en mente cuando nos enfrentamos a un paciente con SIDA y alteraciones neurológicas, porque podría estar presente.

Los tres casos de mielopatía vacuolar, uno de ellos asociado a encefalitis por CMV, deben alertarnos, a que no debemos olvidar el compromiso potencial de la columna vertebral, y en este caso específico de la médula espinal, cuando nuestro paciente que tiene SIDA, presenta alteraciones que manifiestan el compromiso del SNC. No debemos atribuir toda la sintomatología a las alteraciones encefálicas, o permitir que estas encubran las debidas al compromiso medular, y utilizar herramientas tan útiles como la IRM, disponible en el Instituto, para comprobar o descartar este tipo de alteraciones. Los tres casos presentados, tuvieron tanto TC como IRM de la columna; la primera, no pudo demostrar ningún cambio que sugiriera la alteración presente, y en cambio la segunda, aportó hallazgos que permitieron apoyar el diagnóstico planteado. Esto puede permitir iniciar la terapéutica indicada y controlar la respuesta a la misma, permitiendo en algunos casos respaldar la etiología planteada.

No es suficiente administrar los medios de contraste en los estudios de imagen, es importante hacerlo a las dosis a las cuales se ha reportado se consigue una mayor utilidad del mismo^{112, 188}, y dedicar el tiempo necesario para realizar imágenes tardías, ya que está comprobado que esto permite, una mejor visualización de las lesiones encontradas en las secuencias contrastadas, y puede hacer visibles nuevas lesiones. Además puede aportar características que en un momento dado permitan aumentar la habilidad para interpretar los hallazgos en favor del diagnóstico, y puede apoyar parámetros para la continuación del tratamiento, o la elección de uno diferente. En las instituciones donde no exista el recurso de la IRM, si la TC resulta negativa o dudosa, el paciente debe ser evaluado por IRM.

De las características del grupo estudiado, se desprende que el 38.88% de todos los enfermos identificados y analizados en nuestra institución han fallecido, 59.52% en casa y 40.47% dentro de la Institución. En 66.66% la causa del deceso se atribuyó a la alteración neurológica como tal, y en 33.33% a complicaciones distintas a las neurológicas, pero frecuentes y comunes en el curso del SIDA como tal. Esto representa una gran barrera para realizar una correlación patológica, ya que como se ha mencionado, si la biopsia cerebral en general, no es aceptada por el paciente o sus familiares, cuando el deceso ha ocurrido, y más como en este caso, con un mayor porcentaje fuera de la institución, el procedimiento de autopsia es comúnmente rechazado.

CONCLUSIONES

1. El SIDA puede comprometer cualquier nivel del sistema nervioso central y asociarse a una, o más de una complicación neurológica; estas últimas asociadas con mayor frecuencia a una cuenta de linfocitos CD4 < de 100.
2. Las manifestaciones neurológicas pueden estar presentes en un gran porcentaje, ya que cuando la búsqueda de las alteraciones se realiza en forma intencionada por un médico experimentado, en la mayoría de los casos dichas manifestaciones están presentes en algún momento de la evolución. Esto es importante porque un gran número de ellas, pueden ser tratadas logrando disminuir su morbilidad, o previniendo la muerte por su causa. En realidad, la participación de un grupo de médicos de diferentes especialidades y de personal paramédico resulta indispensable para realizar un estudio integral de los pacientes con la enfermedad.
3. La frecuencia elevada de alteraciones cognitivas, de comportamiento y disfunción motora en la mayoría de los casos, expresan el compromiso directo del sistema nervioso central por el VIH.
4. El establecer estudios neuropsicológicos formales, puede apoyar los hallazgos clínicos en el caso de la demencia asociada al VIH; pero además, puede ser útil en demostrar el deterioro, y en un seguimiento seriado, evaluar su curso o la respuesta a la terapia.
5. La existencia de una amplia variedad de síntomas y signos, así como de patologías focales y patologías no diagnosticables por estudios de laboratorio, y la posibilidad de la coexistencia de las mismas, hacen que los resultados de laboratorio positivos o negativos no excluyan la necesidad de realizar estudios de imagen.
6. Las complicaciones más frecuentes encontradas fueron la demencia y la meningitis criptocócica.
7. Las patologías mejor detectadas por TC fueron la toxoplasmosis y el linfoma.
8. El diagnóstico de las alteraciones difusas o focales, infecciosas o neoplásicas y el de las alteraciones medulares se benefició en todos los casos por el uso de IRM, la cual aportó mayor detalle sobre las alteraciones en la sustancia blanca y las meninges.
9. El involucro de la columna vertebral y la médula espinal, pueden ocurrir más frecuentemente que lo que se ha documentado. El conocer las entidades que pueden presentarse, es indispensable para elegir el método adecuado para el diagnóstico por imagen, el cual forma parte de las herramientas útiles en contra de estas alteraciones.
10. Haciendo énfasis en la técnica adecuada del estudio, la realización de imágenes contrastadas y tardías logra demostrar más y mejores diagnósticos. Es importante la participación activa del área de trabajo social en este aspecto, para solucionar los problemas derivados del alto costo del medio de contraste.
11. La espectroscopia es una nueva herramienta poderosa, que puede usarse junto a las imágenes convencionales de RM, para la evaluación de pacientes con SIDA y lesiones cerebrales focales, combinadas o aún difusas.
12. En el futuro la combinación de las técnicas actuales de imagen, con las que se encuentran en estudio, podrán seguramente incrementar la especificidad de los hallazgos.
13. En algunos casos la prueba terapéutica o la realización de biopsia, pueden ser necesarias para obtener un diagnóstico preciso.

14. Los resultados obtenidos de esta revisión, permiten señalar que los estudios deben efectuarse en forma repetida para la detección temprana de las alteraciones descritas, aún cuando las imágenes iniciales sean normales o inespecíficas.
15. Por todo lo anterior, la IRM puede considerarse el estudio de elección para la evaluación de las complicaciones neurológicas del SIDA, a pesar de su costo, y que no se encuentra disponible en muchos centros hospitalarios, ya que por TC muchos diagnósticos pueden pasar inadvertidos.

BIBLIOGRAFIA

1. Centers for diseases control: Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting: United States. *MMWR* 36 (suppl 1): 3S-15S, 1987
2. Centers for disease control: Update on acquired immune deficiency syndrome: United States. *MMWR* 31:507-514, 1982.
3. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al: An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N. Engl J Med* 305:1431-1438, 1981.
4. Miller JR; Barrett RE, Britton CB, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a male homosexual with T-cell immune deficiency. *N.Engl J Med* 307:1436-1438, 1982.
5. Brennen DE, McCune SK, Gozes I: Acquired immune deficiency syndrome and the developing nervous system. *Int Rev Neurobiol* 32:305-353, 1990
6. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, et al: Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 233:1089-1093, 1986
7. Fauci AS: The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 239:617-622, 1988
8. Levy JA, Shinabukuro J, Hollander H, et al: Isolation of AIDS-associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurologic symptoms. *Lancet* 2:586-588, 1985
9. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 19:517-24, 1986
10. Sidtis JJ, Amitai H, Ornitz D, Price RW. Neuropsychological and neurological characterization of the AIDS dementia complex. *J Clin Exp Neuropsychol* 10:76, 1988.
11. Olsen WL, Longo FM, Mills CM, Norman D. White matter disease in AIDS: findings at MR imaging. *Radiology* 169: 445-8, 1988.
12. Dal Pan GJ, McArthur JH, Aylward E, Selnes OA, Nance-Sproson TE, Kumar AJ, et al. Patterns of cerebral atrophy in HIV-1-infected individuals: results of a quantitative MRI analysis. *Neurology* 42: 2125-30, 1992.
13. Aylward EH, Henderer JD, McArthur JC, Brettschneider PD, Harris GJ, Barta PE, et al. Reduced basal ganglia volume in HIV-associated dementia: results from quantitative neuroimaging. *Neurology*. 43: 2099-104, 1993.
14. Navia B. The AIDS dementia complex. In: Cummings JL, ed. *Subcortical dementia*. New York: Oxford University Press; 181-8, 1990
15. Pert CB, Smith CC, Ruff MR, Hill JM. AIDS and its dementia as neuropeptide disorder: role of VIP receptor blockade by human immunodeficiency virus envelope. *Ann Neurol* 23 (suppl): S71-3, 1988.
16. Kelly w, Branrt-Zawadzki M: Acquired immunodeficiency syndrome: Neuroradiologic findings. *Radiology* 149:485-491, 1983
17. Everall IP, Luthert PJ, Lantos PL: Neuronal loss in the frontal cortex in HIV infection. *Lancet* 337: 1119-1121, 1991.
18. Ramsey R, Geremia GK: CNS complications of AIDS: CT and MR findings. *Am J Radiol* 151:449, 1988
19. Cohen W, Koslow M: An unusual CT presentation of cerebral toxoplasmosis. *J Comput Assist Tomogr* 9:384-386, 1985
20. Cirillo SF, Rosenblum ML: Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg* 73:720-724, 1990
21. O'Malley JP, Ziessman HA, Kumar PN, et al: Diagnosis of intracranial lymphoma in patients with AIDS: value of 210-Tl single-photon emission computed tomography. *AJR Am J Roentgenol* 163: 417-421, 1994. Maudsley AA, Lin E, Weiner MW: Spectroscopic imaging display and analysis *Magn Reson Imaging* 10:471-485, 1991

22. Costillo M: Brain infections in human immunodeficiency virus-positive patients. *Top Magn Reson Imaging* 6:3-10, 1994
23. Verville TD, Huycke MM, Greenfield RA, et al: *Rhodococcus equi* infections of humans: 12 cases and a review of literature. *Medicine* 73:119-132, 1994
24. LeBlang SD, Hansman Whiteman ML, Donovan Post MJ, et al: CNS *Nocardia* in AIDS patients: CT and MRI with pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 19:15-22, 1995
25. Berenguer J, Solera J, Diaz MD, et al: Listeriosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 13:115-119, 1991
26. Rodriguez Barradas MC, Musher DM, et al: Unusual manifestations of pneumococcal infection in human immunodeficiency virus-infected individuals: The past revisited. *Clin Infect Dis* 14:192-199, 1994
27. Mamelak AN, Obana WG, Flaherty JF, et al: Nocardial brain abscess: Treatment strategies and factors influencing outcome. *Neurosurgery* 35:622-631, 1994
28. Bazan C, Rinaldi MG, Rauch RR, et al: Fungal infections of the brain. *Neuroimaging Clin North Am* 1:57-88, 1991
29. Ostrow T, Hudgins P: Magnetic resonance imaging of intracranial fungal infections. *Top Magn Reson Imaging* 6:22-31, 1994
30. Tien RD, Chu PK, Hesselink JR, et al: Intracranial cryptococcosis in immunocompromised patients: CT and MR findings in 29 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 12:283-289, 1991.
31. Popovich MJ, Arthur RH, Helmer E: CT of intracranial cryptococcosis. *AJR Am J Roentgenol* 154:603-606, 1990
32. Beal MF, O'Carroll CP, Kleinman GM, et al: Aspergillosis of the nervous system. *Neurology* 32:473-479, 1982
33. Escobar A, Brutto OHD: Multiple Brain Abscesses from isolated mucormycosis. *J Neurol Psychiatry* 53:431-433, 1990
34. Terk MR, Underwood DJ, Zee CS, et al: MR imaging in rhinocerebral and intracranial mucormycosis with CT and pathologic correlation. *Magn Reson Imaging* 10:81-87, 1992
35. Thron A, Wietholter H: Cerebral candidiasis: CT studies in a case of brain abscess and granuloma due to *Candida albicans*. *Neuroradiology* 23:223-225, 1982.
36. Desai SP, Basan C, Hummel W, et al: Disseminated CNS histoplasmosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 12:290-292, 1991
37. Haimes AB, Zimmerman RD, Morgello S, et al: MR imaging of brain abscesses. *AJNR Am J Neuroradiol* 10:279-291, 1989
38. Roos KL, Bryan JP, Maggio WW, et al: Intracranial blastomycoma. *Medicine* 66:224-235, 1987.
39. Wrobel CJ, Meyers S, Johnson RH, et al: MR findings in acute and chronic coccidiomycosis meningitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 13:1241-1245, 1992
40. Villringer K, Jager H, Dichgans M, et al: Differential diagnosis of CNS lesions in AIDS patients by FDG-PET. *J Comput Assist Tomogr* 19:532-536, 1995
41. Karampekios SK, Hesselink JR: Infectious and inflammatory diseases. In Edelman RR; Hesselink JR, Zlatkin MB (eds): *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. Ed 2. Philadelphia, WB Saunders, pp 646-647, 1996
42. Grant I, Martin A: *Neuropsychology of HIV infection*: New York; Oxford University Press, pp 7-10, 1994
43. Post MJD, Berger JR, Quencer RM: Asymptomatic and neurologically symptomatic HIV seropositive individuals: Prospective evaluation with cranial MR imaging. *Radiology* 178:132-139, 1991
44. Dal Pan GJ, McArthur JH, Aylward E, et al: Patterns of cerebral atrophy in HIV-1-infected individuals: Results of a quantitative MRI analysis. *Neurology* 42:2125-2130, 1992
45. Jernigan TL, Archibald S, Hesselink JR: MRI morphometric analysis of cerebral volume loss in HIV infection. *Arch Neurol* 50:250-255, 1993

46. Costa DC, Gacinovic S, Miller RF: Radionuclide brain imaging in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Q J Nucl Med* 39:243-249, 1995
47. Tracy I, Carr CA, Guimaraes AR, et al: Brain choline-containing compounds are elevated in HIV-positive patients before the onset of AIDS dementia complex: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurology* 46:783-788, 1996
48. Hall M, Whaley R, Robertson K, et al: the correlation between neuropsychological and neuroanatomic changes over time in asymptomatic and symptomatic HIV-1-infected individuals. *Neurology* 46:1697-1702, 1996
49. Djukic S, Ghadishah E, Hesselink JR: PML of the posterior fossa: MR imaging in seventeen patients. Presented at the annual RSNA meeting, Chicago, 1995
50. Mark AS, Atlas SW: PML in patients with AIDS: Appearance on MR imaging. *Radiology* 173:517-520, 1989
51. Masdeu JC, Van Heertum FL, Abdel-Dayem H: Viral infections of the brain. *J Neuroimag* (suppl 1): 40-44, 1995
52. Tien RD, Felsberg GJ, Osumi AK: Herpes infections of the CNS: MR findings: *AJR Am J Roentgenol* 161:167-176, 1993
53. Eidelberg D, Sotrel A, Horoupian DS: Thrombotic cerebral vasculopathy associated with herpes zoster. *Ann Neurol* 19:7-14, 1986
54. Hwang YM, Lee BL, chung JW, et al: A case of herpes zoster myelitis: positive MRI findings. *Eur Neurol* 31:164-167, 1993
55. Margello S, Petito CK, Houradian JA: central Nervous system lymphoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Neurophatol* 9:205-215, 1990
56. Ciricillo SF, Rosenblum M: Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need of biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg* 73:720-724, 1990
57. Balakrishnan J, Becker PS, Kumar AJ, et al: Human immunodeficiency syndrome: Correlation of radiologic and pathologic findings in the brain. *Radiographics* 10:201-215, 1990
58. Post MJD, Sheldon JJ, Hensley GT, et al: Central nervous system disease in acquired immunodeficiency syndrome: Prospective correlation using CT, MR imaging and pathologic studies. *Radiology* 158:141-148, 1986
59. Schwaighader BW, Hesselink JR, Press GA, et al: Primary intracranial CNS lymphoma: MR manifestations. *AJNR Am J Neuroradiol* 10:725-729, 1989
60. Balmaceda C, gaynor JHJ, Sun M, et al: Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: Recognition, significance and implications. *Ann Neurol* 38:202-209, 1995
61. Laissy J-P, Soyer P, Tebboune J, et al: contrast enhanced fast MRI in differentiating brain toxoplasmosis and lymphoma in AIDS patients. *J Comput Assist Tomogr* 18:714-718, 1995
62. Kanavros P, Mikol J, Nemeth J, et al: Stereotactic biopsy diagnosis of primary non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system: A histological and immunohistochemical study. *Pathol Res Pract* 186:459-466, 1990
63. Chang L, Miller BL, McBride D, et al: Brain lesions in patients with AIDS: H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 197:525-531, 1995
64. Chinn RJS, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, et al: toxoplasmosis in HIV infection: Diagnosis with MR spectroscopy. *Radiology* 197:649-654, 1995
65. Hoffman JM, Waskin HA, Schifter T, et al: FDG-PET in differentiating lymphoma from nonmalignant central nervous system lesions in patients with AIDS. *J Nucl Med* 34:567-575, 1993
66. Ruiz A, Ganz WI, Post MJD, et al: Use of thallium from toxoplasma encephalitis in AIDS patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 10:725-729, 1989
67. Tonami N, Matsuda H, Ooba H, et al: Thallium-201 accumulation in cerebral candidiasis: Unexpected finding on SPECT. *Clin Nucl Med* 15: 397-400, 1990
68. Krishna L, Slikofski WJ, Katselos CD, et al: Abnormal intracerebral thallium localization in bacterial brain abscess. *J Nucl Med* 33:2017-2019, 1992

69. Ueda T, Kaji Y, Wakisaka S, et al: time sequential single photon emission computed tomography studies in brain tumor using thallium-201. *Eur J Nucl Med* 20:138-145, 1993
70. Berry I, Gaillard JF, Guo Z, et al: Cerebral lesions in AIDS: What can be expected from scintigraphy? Cerebral tomographic scintigraphy using thallium-201: A contribution to the differential diagnosis of lymphomas and infectious lesions. *J Neuroradiol* 22:218-228, 1995
71. Geppert M, Ostertag CB, Seitz G, et al: Glucocorticoid therapy obscures the diagnosis of cerebral lymphoma. *Acta Neuropathol* 80:629-634, 1990
72. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al: Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 326:668-672, 1992
73. Villoria MF, de la torre J, Muñoz L, et al: Intracranial tuberculosis in AIDS: CT and MRI findings. *Neuroradiology* 34:11-14, 1992
74. Sze G, Zimmerman RD: The magnetic resonance imaging of infections and inflammatory diseases. *Radiol Clin North Am* 26:839-859, 1988
75. Jinkins JR: Computed tomography of intracranial tuberculosis: *Neuroradiology* 33:126-135, 1991.
76. Gupta RK, Jena A, Sharma DK, et al: MR imaging of intracranial tuberculomas. *J Comput Assist Tomogr* 12:280-285, 1994
77. Jacob CN, Henein SS, Heurich AE, et al: Non tuberculous mycobacterial infection of the central nervous system in patients with AIDS. *South Med J* 86:638-640, 1993
78. Johns DR, Tierney M, Felsenstein D: Alteration in the natural course of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 316:1569-1572, 1987
79. Tien RD, Gean- Marton AD, Mark AS: Neurosyphilis on HIV carriers: MR findings in six patients. *AJR Am J Roentgenol* 158: 1325-1328, 1992
80. Agrons GA, Han SS, Husson MA et al: MR imaging of cerebral gumma. *AJNR Am J Neuroradiol* 11:80-81, 1991
81. Smith L, Byrne F, Camron CR: Syphiloma/gumma of the optic nerve and human immunodeficiency virus seropositivity. *J Clin neuroophthalmol* 10:175-184, 1990
82. Holmes Md, Brant-Zawadski MM, Simon RP: Clinical features of meningovascular syphilis. *Neurology* 34:553-556, 1984
83. Hart RG, Miller VT: Cerebral infarctions in young adults: A practical approach. *Stroke* 17:110-114, 1982
84. Rhodes RH: Histopathologic features in the central nervous system of 400 acquired immunodeficiency syndrome cases: Implications of rates of occurrence. *Hum Pathol* 24:1189-1198, 1993
85. Reddy S, Leite CC, Jinkins JR: Imaging of infectious disease of the espine. *Spine* 9:119-140, 1995
86. Post MJD, Quencer RM, Montalvo BM, et al: Spinal infection: Evaluation with RM imaging and intraoperative US. *Radiology* 169:765-771, 1988
87. Angtuaco EJC, McConnell Jr, Chaddock WM, et al: MR imaging of spinal epidural abscess. *AJNR Am J Neuroradiol* 8:879-883, 1987
88. Singh N, Yu VL, Rihs JD: Invasive aspergillosis in AIDS. *South Med J* 84:822-827, 1991
89. Hénin D, Smith TW, De Girolami U, et al: Neuropathology of the spinal cord in the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 23:1106-1114, 1992
90. Talpos D, Tien RD, Hesselink JR: Magnetic resonance imaging of AIDS-related polyradiculopathy. *Neurology* 41:1996-1997, 1991
91. Britton CB, Mesa-Tejada R, Fenoglio CM, et al: A new complication of AIDS: Thoracic myelitis caused por herpes simplex virus. *Neurology* 35:1071-1074, 1985
92. Farley CK, Wodak J, Benson E: Spinal cord toxoplasmosis in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Int J STD AIDS* 3:366-368, 1992

93. Kayser C, Campbell R, Sartorius C, et al: toxoplasmosis of the conus medullaris in a patient with hemophilia A-associated AIDS. *J Neurosurg* 73:951-953, 1990
94. Isenbarger DW, Aronson NE: Lytic vertebral lesions: An unusual manifestation of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Clin Infect Dis* 19:751-755, 1994
95. Steinbach LS, Tehranzadeh J, Fleckenstein JL, et al: Human immunodeficiency virus infection: Musculoskeletal manifestation. *Radiology* 186:833-838, 1993
96. Wuabant E, Delisle MB, Bonafe A, et al: Cervical Spinal cord lesion in a HIV positive patient. *J Neurovirol {abstr}* 1:52, 1996
97. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML: Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 62:475-495, 1985
98. Henin D, Smith DW, Degirolami U, et al: Neuropathology of the spinal cord in acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 23:1106-1114, 1992
99. Santosh CG, Bell JE, Best JJK: Spinal Tract pathology in AIDS: Postmortem MRI correlation with neuropathology. *Neuroradiology* 37:134-138, 1995
100. Petit C, Navia B, Cho FS, et al: Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 312:874-879, 1985
101. Petit CK: The neuropathology of human immunodeficiency virus infection of the spinal cord. In Berger JR, Levy RM (eds): *AIDS and the Nervous system*, ed 2. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp 2.451-459
102. Harris TM, Smith RR, Bognanno JR, et al: Toxoplasmic myelitis in AIDS with gadolinium-enhanced MR. *J Comput Assist Tomogr* 14:809-811, 1990
103. Walot I, Miller BL, Chang L, et al: Neuroimaging findings in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 22:906, 1996
104. Chang L, In vivo magnetic resonance spectroscopy in HIV and HIV-related brain diseases. *Rev Neurosci* 6:365, 1995
105. Chang L, Miller B, McBride D, et al: Brain lesions in patients with AIDS: H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 197:527, 1995
106. Chinn RJS, Wilkison ID, Hall-Craggs MA, et al: Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: Diagnosis with MR spectroscopy. *Radiology* 197:649, 1995
107. Gray F, Sharer L: Combined pathologies. In Gray F (ed): *Atlas of the Neuropathology of HIV infection*. Oxford, Oxford Science Publishers, 1993, p 162
108. Petit CK, Cho ES, Lemann W, et al: Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): An autopsy review. *J Neuropathol Exp Neurol* 45: 635, 1986
109. Gupta RK, Poptani H, Kohli A, et al: In vivo localized proton magnetic resonance spectroscopy of intracranial tuberculomas. *Ind J Med res* 101:19, 1995
110. Bizzi A, Movsas B, Tedeshi G, et al: Response of nonHodgkin lymphoma to radiation therapy: Early and long term assessment with H-1 MR spectroscopic imaging. *Radiology* 194:271, 1995
111. Chang L, Ernst T, Tornatore C, et al: metabolite abnormalities in progressive multifocal leukoencephalopathy: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurology* 48:836-845, 1997
112. Atlas SW: Rationale and clinical indications for contrast agents in MR imaging of the brain and spine. *J Comput Assist Tomogr* 17(suppl): S1-S7, 1993.
113. American Academy of Neurology AIDS Task force (Working Group): Nomenclature and research definition for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology* 41:778, 1991.
114. Grant I, Atkinson JH, Hesselink JR, et al: Human immunodeficiency virus-associated neurobehavioral disorder. *J R Coll Physicians Lond* 22: 149, 1988.

115. Grant I: In McArthur J: What have we learned about treatment for HIV dementia? (organizer) Presented at the NINDS/ Johns Hopkins University HIV neurologic therapy workshop, Baltimore, 1996.
116. Mayeux R, Stern Y, Tang M-X, et al: Mortality risks in gay men with human immunodeficiency virus infection and cognitive impairment. *Neurology* 43:176, 1993.
117. Janssen RS, Saykin AJ, Cannon L, et al: Neurological and neuropsychological manifestations of HIV-1 infection: Association with AIDS-related complex but not asymptomatic HIV-1 infection *Ann Neurol* 26:592, 1989.
118. Palmer DL, Hjelle BL, Wiley CA, et al: HIV-1 infection despite immediate combination antiviral therapy after infusion of contaminated white cells. *Am J Med* 97:289, 1994.
119. McArthur JC, Cohen BA, Farzedegan H, et al: cerebrospinal fluid abnormalities in homosexual men with and without neuropsychiatric findings. *Ann Neurol* 23 (suppl): S34, 1988.
120. White DA, Heaton RK, Monsh AU, et al: Neuropsychological studies of asymptomatic human immunodeficiency virus-type 1 infected individuals. *J Int Neuropsychol Soc* 1:304, 1995.
121. Power C, Selnes OA, Grim JA, et al: HIV dementia scale: A rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 8:273, 1995.
122. Grant I, Atkinson JH, Hesselink JR, et al: Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections: Studies with neuropsychological testing and magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med* 107:828, 1987.
123. Manji H, Connolly S, McAllister R, et al: serial MRI of the brain in asymptomatic patients infected with HIV: Results from the UCMSM/Medical Research Council neurology cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 144, 1994.
124. Albert SM, Marder K, Dooneief G, et al: Neuropsychological impairment in early HIV infection: A risk factor for work disability. *Arch Neurol* 52:525, 1995.
125. Lyketsos CG, Hoover DR, Guccione M, et al: Changes in depressive symptoms as AIDS develops. *Am J Psychiatry* 153:1430, 1996.
126. Boccellari AA, Dilley JW, Chambers DB, et al: Immune function and neuropsychological performance in HIV-1 infected homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6:592, 1993.
127. Post MJD, Sheldon JJ, Hensley GT, et al: Central Nervous system disease in acquired immunodeficiency syndrome: Prospective correlation using CT, MR imaging, and pathologic studies. *Radiology* 158:141, 1988.
128. Hawkins CP, McLaughlin JE, Kendall BE, et al: Pathological findings correlated with MRI in HIV infection. *Neuroradiology* 35:264, 1993.
129. Raininko R, Elovaara I, Virta A, et al: Radiological study of the brain at various stages of human immunodeficiency virus infection: Early development of brain atrophy. *Neuroradiology* 34:190, 1992.
130. Chrysikopoulos HS, Press GA, Grafe MR, et al: Encephalitis caused by human immunodeficiency virus: CT and MR imaging manifestations with clinical and pathological correlation. *Radiology* 175:185, 1990.
131. Pan GJD, McArthur JH, Aylward E, et al: Pattern of cerebral atrophy in HIV-1 infected individuals: Results of a quantitative MRI analysis. *Neurology* 42:2125, 1992.
132. Dooneief G, Bello J, Todak G, et al: A prospective controlled study of magnetic resonance imaging of the brain in gay men and parenteral drug users with human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 49:38, 1992.
133. Chang L, Ernst T, Tomatore C, et al: Metabolic Abnormalities in progressive multifocal leukoencephalopathy by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 48:836, 1997.

134. Antinori A, Ammassari A, De Luca A, et al: Diagnosis Of AIDS-related focal brain lesions: A decision making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assay in CSF. *Neurology* 48: 687, 1997.
135. Bottomley PA, Hardy CJ, Cousins JP, et al: AIDS dementia complex: Brain high-energy phosphate metabolite deficits. *Radiology* 176:407, 1990.
136. Kumar M, Resnick L, Loewenstein DA, et al: Brain reactive antibodies and the AIDS dementia complex. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2: 469, 1989.
137. Trujillo JR, Navia B, McLane MF, et al: evaluation of autoantibodies to brain proteins in patients with AIDS dementia complex. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7:103, 1994.
138. Achim CL, Wang R, Miners DK, et al: Brain viral burden in HIV infection. *J Neuropathol Exp Neurol* 53:284, 1994.
139. Post MJD, Kursunoglu S, Hensley GT, et al: Cranial CT in acquired immunodeficiency syndrome: Spectrum of disease and optimal contrast enhancement technique. *AJNR Am J Neuroradiol* 6:743-754, 1985.
140. Olsen WL, Longo FM, Mills CM, et al: White matter disease in Aids: Findings at MR imaging. *Radiology* 169:445-448, 1988.
141. Grant I Atkinson JH, Hesselink JR, et al: Evidence for early central nervous system involvement in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections: Studies with neuropsychological testing and magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med* 107:828-836, 1987.
142. Post MJD, Berger JR, Quencer RM: Asymptomatic and neurologically Symptomatic HIV-seropositive individuals: Prospective evaluation with cranial MR imaging. *Radiology* 178:131-139, 1991.
143. Grafe Mr, Press GA, Bertoty DP, et al: Abnormalities of the brain in AIDS patients: Correlation of postmortem MR findings with neuropathology. *AJNR Am J Neuroradiol* 11:905-911, 1990
144. Hassine D, Gray F, Chekroun R, et al: Early brain changes in HIV infection: Postmortem MRI findings and pathological correlation in asymptomatic, HIV seropositive, non-AIDS cases. *J Neuroradiol* 22:148-160, 1995.
145. Gray F, Scaravilli F, Everall I, et al: Neuropathology of early HIV-1 infection. *Brain pathol* 6:1-15, 1996.
146. Olson EM, Healy JF, Wong WHM, et al: MR detection of white matter disease of the brain in patients with HIV infection: Fast spin echo vs conventional spin echo pulse sequences. *AJR Am J Roentgenol* 162:1199-1204, 1994.
147. Jernigan TI, Press GA, Hesselink I: Methods for measuring brain morphologic features on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 47:27-32, 1990
148. Corrigan RJ, Chong WK, Paley M, et al: Spatial data analysis in the quantitative assessment of cerebral white matter pathology on MRI in HIV infection. *Neuroradiology* 37:429-433, 1995.
149. Finelli DA, Hurst GC, Amantia P Jr, et al: Cerebral white matter: Technical development and clinical applications of effective magnetization transfer (MT) power concept for High-power, thin section, quantitative MT examination. *Radiology* 199:219-226, 1996
150. Handwerker M, Krahe T, Klinker H, et al: MR tomographic volumetry of the subarachnoid space in HIV-associated brain atrophy (German). *Rofo Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Neuen Bildgebenden Verfahren*. 157:466-470, 1992.
151. Balakrishnan J, Becker PS, Kumar AJ, et al: Acquired immuno-deficiency syndrome: correlation of radiologic and pathologic findings in the brain. *Radiographics* 10:201-215, 1990.
152. Castillo M, Scatliff JH, Kwock L, et al: Postmortem MR imaging of lobar cerebral infarction with pathologic and in vivo correlation. *Radiographics* 16: 241-250, 1996.
153. Chang L, Cornford ME, Chiang FL, et al: Radiologic-pathologic correlation: Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS. *AJNR Am J Neuroradiol* 16:1653-1663, 1995.

154. Price RW, Brew B, Sidtis J, et al: the brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and the AIDS dementia complex. *Science* 239:586-592, 1988.
155. Sze G, Norman D: The neuroradiology of AIDS. *Seminars in Roentgenology Vol. XXII (Nº 1)*: 42, 1987.
156. Kimberly Page-Shafer, Paul J. Veugeliers, Andrew R. Moss, Steffanie Strathdee, John M. Kaldor, and odfried J.P.van Griensven. *Am J Epidemiol* 146:531-42; 1997.
157. CDC update: Trends in AIDS among men who have sex with men-United states, 1989-1994. *MMWR* 44:401-4; 1995.
158. Piot P, Laga M. Epidemiology of AIDS in the developing world. In: *Textbook of AIDS medicine*. Broder S, Merigan TC Jr, Bolognesi D, eds. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994:109-32.
159. Hirschhorn L, HIV infection in women: Is it different? *The AIDS reader* 5:99-105 May/june 1995.
160. Normas Oficiales Mexicanas. Secretaria de salud. Norma Oficial Mexicana para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. NOM-003-SSA2-1993. Publicada en el Diario Oficial de la federación el 18 de julio de 1994.
161. Actualización epidemiológica de las ETS/VIH/SIDA. SIDA-ETS vol 4, Núm 1 1998.
162. Enfermedades infecciosas y microbiología Enero-Febrero, 1997 Volumen 17, Número 1.
163. Ludlam CA, Tucker J, Steel CM, et al: Human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III) infection in seronegative haemophiliacs after transfusion of factor VIII. *Lancet* 2:233-236, 1985.
164. Ward JW, Bush TJ, Perkins HA, et al: the natural history of transfusion-associated HIV infection: Factors influencing progression to disease. *N Engl J Med* 321:947-952, 1989.
165. Bonnetti A, Weber R, Vogt MW, et al: Co-infection with human immunodeficiency virus-type I (HIV-1) and cytomegalovirus in two intravenous drug users. *Ann Intern Med* 111:293-296, 1989.
166. Haseltine W. Silent HIV infections. *NEJM* 320:1487-1488, 1989.
167. HoDD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 373:123-126, 1995.
168. Adleman L, Wofsy D. T-cell homeostasis: implications in Hiv infection. *J. AIDS* 6:144-152, 1993.
169. Guía para la Atención Médica de Pacientes con Infección por VIH/SIDA en Consulta Externa y Hospitales. México. Tercera edición pag.52-58.
170. David Simpson, MD, and Michele Tagliati, MD. Neurologic Manifestations of HIV infection. *Ann Intern Med* 121:769-785, 1994.
171. Epstein LG, Sharer LR, Oleske JM y col. Neurologic manifestations of human immunodeficiency virus infection in children. *Pediatrics* 78:678-687, 1986.
172. Van Griensven GJP, de Vroome EMM, de Wolf F, et al: Risk factors for progression of human immunodeficiency virus (HIV) infection among seroconverted and seropositive homosexual men. *Am J Epidemiol* 132:203-210, 1990.
173. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 327: 1643-8, 1992.
174. Matthews VP, Alo PL, Glass JD, et al: AIDS-related CNS cryptococcosis: Radiologic-pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 13:1477-1486, 1992.
175. Hopewell PC: Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management and control of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 15:540-547, 1992.
176. Small PM, Schecter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC: treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 324:289-294, 1991.
177. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A. Johnson WD Jr.: Effect of isoniazid prophylaxis in incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 342:268-272, 1993.

178. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J: Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:129-135, 1995.
179. Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF: Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev respir Dis* 148:1292-1297, 1993.
180. Bishburg E, Sunderam G, Reichman LB, Kapila R: Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency syndrome and its related complex. *Ann Intern Med* 105:210-213, 1986.
181. McKenna MT, McCray E, Onorato I: The epidemiology of tuberculosis among foreign born persons in the United States, 1986 to 1993. *N Engl J Med* 332:1071-1076, 1995.
182. Gal AA, Evans S, Meyer PR: The clinical laboratory evaluation of cryptococcal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 7:249-254, 1987.
183. Navia BA, Cho ES, Petito CK, et al: The AIDS dementia complex. II. Neuropathology. *Ann Neurol* 19:525-535, 1986.
184. Kaplan L, Abrams DI, Feigal E, et al: AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA* 1989; 261: 719-724.
185. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al: Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 148:945-949, 1988.
186. Chong WK, Sweeney B, Wilkinson ID, et al: Proton spectroscopy of the brain in HIV infection: correlation with clinical, immunologic, and MR imaging findings. *Radiology* 188: 119-124, 1993.
187. Brightbill TC, Ihmeidan IH, Donovan-Post MJ, et al: Neurosyphilis in HIV positive and HIV negative patients: Neuroimaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 16:703-711, 1995.
188. Elster AD, Jensen MC, Brant-Zawadski M: Routine use of gadopentetate dimeglumine in cranial MR imaging of patients with AIDS. *AJR Am J Roentgenol* 161: 680-681, 1993.