



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**FACTORES PRONOSTICO RELACIONADOS CON MUERTE EN PACIENTES  
CON NEUROINFECCION Y VIH DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CMN SIGLO XXI**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN**

**MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DR. ADOLFO RICARDO VALDIVIA CAYOJA**

**ASESOR DE TESIS**

**DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA**

**MEXICO DF**

**FEBRERO DE 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



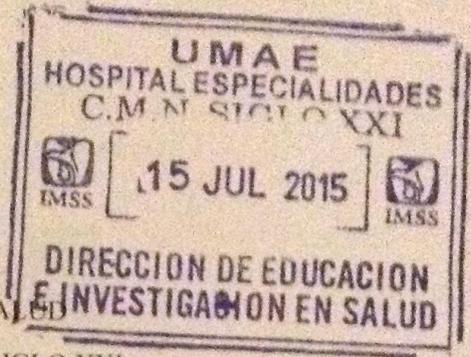
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**DRA. DIANA G. MÉNEZ DÍAZ**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**DR. HAIKO NELLEN HUMMEL**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

**DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA**  
ASESORA CLÍNICA  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
MÉDICO DE BASE DE MEDICINA INTERNA

## ÍNDICE

RESUMEN	5
INFORMACIÓN DE LA TESIS	7
MARCO TEORICO	8
JUSTIFICACIÓN	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
HIPOTESIS	17
PREGUNTAS ESPECÍFICAS	18
OBJETIVO GENERAL	18
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	18
MATERIAL Y MÉTODOS	18
UNIVERSO DE TRABAJO	19
GRUPOS DE ESTUDIO	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	20
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	21
RESULTADOS	33

DISCUSIÓN	61
CONCLUSIONES	81
BIBLIOGRAFÍA	83
ANEXOS	86

## RESUMEN

*Antecedentes:* La infección por VIH es una causa importante de mortalidad y morbilidad, muchas de las enfermedades oportunistas de SNC se consideran enfermedades definitorias de SIDA, estando asociadas a alta mortalidad.

Dentro de la epidemiología de la neuroinfección y VIH en México se tiene que las principales etiologías son: toxoplasmosis (32%), meningitis criptocócica (20%), tuberculosis del SNC (8.7%), siendo diagnosticado en menor proporción infección por VHS, CMV o leucoencefalopatía multifocal progresiva.

*Objetivo:* Determinar los factores pronósticos de los pacientes con neuroinfección y VIH en el servicio de Medicina Interna de CMN SXXI durante los años 2011 a 2013.

*Material y métodos:* Estudio de tipo cohorte retrospectiva, como universo se toma la totalidad de pacientes ingresados en la unidad durante el lapso de 3 gestiones (2011 al 2013), siendo la muestra calculada de 48 pacientes.

La variable dependiente es la presencia de mortalidad intrahospitalaria, las variables independientes son: Etiología de la neuroinfección, edad, sexo, tiempo desde el diagnóstico de VIH, conteo de células CD4, carga viral, uso de TARGA, cuadro clínico de presentación, presencia de fiebre, serología para infecciones oportunistas, cultivo de LCR, características del LCR, hallazgos imagenológicos en TAC, RMN y SPECT cerebral y biopsia cerebral. Se obtuvo el riesgo relativo de mortalidad haciendo un análisis intervariable, se estableció como significativa una  $p$  menor a 0.05.

*Resultados:* Se evaluó los datos de 25 pacientes con expediente clínico completo de los 43 captados, 5 de ellos fallecieron durante el internamiento y 20 sobrevivieron, el diagnóstico más frecuente fue el de toxoplasmosis cerebral en 5 pacientes (20%), seguido de la criptococosis

cerebral con 4 casos (16%), y la infección por VHS tipo 1 y la tuberculosis cerebral ambos con 3 casos (12%). Entre los factores asociados a mortalidad con significancia estadística ( $p$  menor o igual a 0.05) estuvieron el síndrome de hipertensión endocraneal, la presencia de crisis convulsivas, la carga viral por encima de 100.000 copias, y la serología positiva para IgG de CMV, los que presentaban una tendencia estadística a la significancia fueron: la edad menor a 30 años, el sexo femenino, células CD4 menores a 50, diagnóstico de criptococosis meníngea.

*Conclusiones:* Los factores de riesgo asociados a mortalidad son los datos clínicos de hipertensión endocraneal y crisis convulsiva y la carga viral por encima de 100 000 copias.

<b>1. Datos del alumno (Autor)</b>	
<b>Apellido Paterno:</b>	Valdivia
<b>Apellido Materno:</b>	Cayoja
<b>Nombre (s):</b>	Adolfo Ricardo
<b>Teléfono:</b>	5541286137
<b>Universidad:</b>	Universidad Nacional Autónoma de México
<b>Facultad o escuela:</b>	Facultad de Medicina
<b>Carrera:</b>	Medicina Interna
<b>No. de cuenta:</b>	511711619
<b>2. Datos del asesor</b>	
<b>Apellido Paterno:</b>	Noyola
<b>Apellido Materno:</b>	Garcia
<b>Nombre (s):</b>	Maura Estela
<b>3. Datos de la tesis</b>	
<b>Título:</b>	Factores pronóstico relacionados con muerte en pacientes con neuroinfección y VIH del hospital de especialidades CMN Siglo XXI. páginas
<b>No. de páginas:</b>	2015
<b>Año:</b>	R-2015-3601-27
<b>Número de registro:</b>	

## **MARCO TEORICO**

### **ANTECEDENTES**

La infección por VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humano) conlleva alta mortalidad y morbilidad alrededor del mundo, hasta 2009; 33.3 millones de personas convivían con él. Alrededor de 7000 nuevas infecciones se suceden a diario, 95% de las cuales suceden en países de bajo o mediano ingreso y solamente un tercio de los pacientes que requieren terapia antirretroviral tienen acceso a esta. En América Latina se estiman en 2010: 1.5 millones de personas viviendo con el VIH, 100 mil nuevas infecciones y 67 mil defunciones relacionadas con el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida). 1

En países desarrollados la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en el año 1996 ha cambiado la incidencia de infecciones oportunistas en sistema nervioso central, de 13.1 por 1000 pacientes a 1.0 por 1000 en el año 2007. 2

Muchas de las infecciones oportunistas de SNC (Sistema nervioso central) son enfermedades definitorias de SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) como la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), Citomegalovirus (CMV) en SNC, Tuberculosis en SNC, Meningitis Criptocócica y Toxoplasmosis Cerebral, asimismo todas estas se asocian a una alta mortalidad. El tratamiento de estas en conjunción con el TARGA mejora la supervivencia.2

En México se estima que para finales del 2011 México tendría una prevalencia nacional de VIH/SIDA en adultos de alrededor de 0.24 casos por cada 100 personas de 15-49 años. Desde el inicio de la epidemia y hasta el 18 de noviembre del 2011, existen 152 390 casos de SIDA notificados, 82.2% (125 197) son hombres y 17.8% (27 193) son mujeres; la relación hombre:mujer del total de casos de SIDA acumulados hasta el año 2011 es de 5:1, siendo de 4:1 en los últimos diez años. 3

En el grupo de 15 a 24 años se observa un incremento del número de casos, en 1990 la incidencia registrada de SIDA fue de 2.3 por 100 000 habitantes del grupo de edad, en el año 2000 de 5.0 y en el 2010 de 4.0, lo anterior refleja un incremento del 117.4% entre el año 1990 y el 2000 y del 74% entre 1990 y el 2010.<sup>3</sup>

De los casos registrados de SIDA en que se conoce la vía de transmisión, 93.8% de los casos corresponden a la vía sexual, 4% a la vía sanguínea (incluye transfusionales, usuarios de drogas intravenosas y exposición ocupacional) y 2.2% a la vía de transmisión perinatal. <sup>3</sup>

En lo referente a mortalidad, en el 2010 se registraron 4 860 defunciones, con una tasa de mortalidad de 4.5 por 100 000 habitantes. En el grupo de edad de 25 a 44 años, se registraron 3.024 defunciones, con una tasa de mortalidad de 9.2 por 100 000 habitantes del grupo de edad.<sup>3</sup>

En cuanto a sexo, 3 990 defunciones ocurrieron en hombres, con una tasa de mortalidad de 7.5 por cada 100 000 hombres y en mujeres ocurrieron 870 defunciones, con una tasa de mortalidad de 1.6 por cada 100 000 mujeres. La razón hombre: mujer fue de 4 defunciones en hombres por cada mujer.<sup>3</sup>

Existen pocos reportes concernientes a las complicaciones neurológicas del VIH/SIDA en México, dentro de los datos obtenidos en un estudio retrospectivo realizado en 2000 en el Instituto Nacional de Neurología (INN) el 32% de los casos fueron diagnosticados como Toxoplasmosis en SNC, 20% con Meningitis Criptocócica y 8.7% para Tuberculosis del SNC y Complejo Demencia-SIDA. En menor porcentaje también se diagnosticaron Enfermedad Cerebrovascular, Encefalitis, Meningitis Aséptica por VIH y LMP. Mientras que en un análisis de los casos de infecciones neurológicas realizado en el INN durante el periodo de 1993 al año 2000 se tiene que la Toxoplasmosis de SNC asociada a VIH y la Meningitis Criptocócica asociada a VIH se encuentran entre las primeras dos neuroinfecciones con un porcentaje de 16.2 y 11.5% respectivamente, asimismo se evidencio que la Enfermedad Cerebrovascular asociada a VIH (2.05%) y la

Meningoencefalitis primaria por VIH (1.44%) también se encuentran dentro de las 10 primeras infecciones de SNC. 4

## FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo sin duda el más importante de estos es el grado de inmunodepresión con que cuenta el paciente, en pacientes con más de 500 células CD4 (Cluster differentiation) y ante un cuadro de déficit neurológico predominan los tumores benignos y malignos al igual que en pacientes inmunocompetentes. En pacientes con conteos de linfocitos CD4 entre 200 y 500 células, las alteraciones cognitivas y motoras relacionadas al VIH son las más frecuentes, aunque usualmente no se presentan con lesiones focales. En pacientes con conteos celulares con menos de 200 CD4 hay predominancia de las lesiones con efecto de masa en el SNC de predominio de las infecciones oportunistas y las lesiones tumorales asociadas a VIH como el Linfoma Primario de SNC. Las etiologías que más se asocian a inmunosupresión moderada (200 a 500 células CD4 por mm<sup>3</sup>) son la tuberculosis, la neurosífilis y en ocasiones la Leucoencefalopatía multifocal progresiva. 2,5,6

Dos factores que han modificado el espectro y la presentación de la infección de SNC en pacientes con VIH son la utilización de la TARGA así como la profilaxis para la infección por *Pneumocystis jirovecii*. Esta última, por ejemplo, cuando cuenta con el uso de Trimetoprim-Sulfametoaxol (TMP-SMX), se ha relacionado a la prevención de la encefalitis por *Toxoplasma*. La introducción de la TARGA se ha asociado a una disminución de la incidencia de la Encefalopatía por VIH, el linfoma primario de SNC así como la Encefalopatía multifocal progresiva. 2

## ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS ASOCIADAS AL VIH

Merece hacer mención a lo que se ha llamado las alteraciones neurocognitivas asociadas a la infección por VIH, que en los últimos años han destacado asociadas al decremento de la frecuencia de aparición de la neuroinfección y en consonancia al aumento de la supervivencia de los

pacientes con TARGA, la más importante es la demencia asociada al VIH la cual ha disminuido con la implementación de la terapia antirretroviral combinada, sin embargo el resto del espectro de las alteraciones neurocognitivas asociadas al VIH han aumentado y con el desarrollo de estas la mortalidad de este tipo de pacientes. Se ha postulado varias teorías sobre el desarrollo de estas alteraciones entre las que destaca el daño irreversible del virus en estructuras neuronales previo al TARGA, la pobre farmacocinética de estos fármacos en SNC y la presencia de partículas virales resistentes a los ARV (antirretrovirales) en SNC.

Dentro del espectro de estas alteraciones se encuentran el deterioro cognitivo asintomático, el deterioro cognitivo leve y la Demencia asociada al VIH, el diagnóstico de esta entidad es de exclusión por lo que para atribuir a esta el deterioro cognitivo se debe descartar infecciones oportunistas en SNC, enfermedades malignas, neurosífilis y enfermedad vascular asociada al VIH y finalmente de enfermedades metabólicas que podrían afectar la esfera cognitiva. El tratamiento se basa en elegir los ARV que mejor penetración tengan a nivel de SNC, este espectro de estas alteraciones cognitivas asociadas a la propia infección por VIH es importante como parte del diagnóstico diferencial. 7

## ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL EN VIH

En los últimos años también se ha hecho hincapié en la asociación entre la enfermedad vascular cerebral y la infección por VIH, se tiene datos que muestran que de 1 a 5% de los pacientes con VIH presentan lesiones vasculares clínicamente y por autopsia esta cifra llega hasta 34%, un factor insoslayable es la presencia del tratamiento antirretroviral que favorece dichos cuadros, directamente al favorecer la aterosclerosis e indirectamente al aumentar la expectativa de vida de los pacientes, a esto se suma los factores de riesgo clásico como la Dislipidemia, Hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, así como la exposición continua al VIH, aun con cargas virales bajas que conlleva a un estado de inflamación crónica.

Dentro del espectro de la enfermedad vascular asociada la VIH se debe tomar en cuenta las infecciones oportunistas, entre las que se encuentran más frecuentemente asociadas se encuentran la Tuberculosis la cual a menudo se acompaña de vasculopatía asociada al cuadro de meningitis y de datos de focalización, la infección por varicella zoster (VVZ) también se asociado a EVC (Enfermedad Vascular Cerebral) aun en ausencia de manifestaciones cutáneas las cuales pueden faltar hasta en un tercio de los pacientes, finalmente la neurosífilis es otra causa bien demostrada de enfermedad vascular cerebral. 8,9

## EVALUACIÓN

Las infecciones oportunistas en SNC deben ser sospechadas en todos los pacientes con enfermedad avanzada por VIH, los aspectos a tomarse en cuenta en la evaluación de los pacientes son: la presentación clínica, la evolución temporal además de los hallazgos en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y en la neuroimagen, una dato insoslayable al momento de evaluar este tipo de infecciones es que el 15% de estas se presentan como procesos concurrentes múltiples, por lo que el deterioro o no respuesta después de haber iniciado un tratamiento determinado debe obligar al clínico a buscar otra posible etiología de la neuroinfección. Hay que destacar que los pacientes que han presentado recuperación inmunológica después del TARGA aun mantienen riesgo de adquirir infección oportunista en SNC. 2

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A pesar de que muchas infecciones oportunistas de SNC se asocian con síntomas no específicos como fiebre y letargia, la combinación de síntomas como un cambio en el patrón o las características de la cefalea, o un cuadro cefalálgico de menos de 72 hrs de evolución, crisis convulsivas de nueva aparición o deterioro del estado mental sugieren un cuadro de lesión cerebral focal, en otras ocasiones es la presencia de neuropatía craneal única o múltiple por afectación de

los nervios craneales a su salida del tallo encefálico, hidrocefalia comunicante por compromiso de las vellosidades coroideas debido al proceso inflamatorio/fibrótico. 10,11,12,13,14,15,16,17

## HALLAZGOS IMAGENOLOGICOS

Dentro del abordaje de la neuroinfección en pacientes con VIH se debe realizar estudios imagenológicos como la Tomografía Axial Computarizada (TAC) o Resonancia Magnética Nuclear (RMN) con contraste, además de una radiografía o TAC de tórax si se sospecha tuberculosis.

Dentro de los hallazgos específicos según la etiología de la neuroinfección se tiene:

La Encefalitis por Toxoplasma presenta en la imagenología efecto de masa con lesiones que la mayoría de las veces bordea los 1 a 2 cm, de localización a nivel de lóbulo frontal, parietal y en ganglios basales, una proporción de lesiones únicas menor al 20%, con un reforzamiento al contraste frecuente, principalmente en anillo. 11

En la meningitis tuberculosa las lesiones pueden ser infratentoriales aunque también se localizan a nivel de ganglios basales, menos del 50% de los casos presenta reforzamiento meníngeo al medio de contraste, hay posibilidad tanto el desarrollo de hidrocefalia, así como otras presentaciones como la presencia de tuberculomas o abscesos cerebrales tuberculosos.12

La meningitis criptocócica con frecuencia presenta lesiones múltiples localizadas generalmente a nivel de ganglios basales, se encuentra frecuentemente reforzamiento al contraste a nivel leptomeníngeo sobre todo si se desarrolla síndrome de reconstitución inmune (SIRI), frecuentemente desarrollan hidrocefalia comunicante con elevación de la presión endocraneal, otro tipo de lesiones son las quísticas perforadas. 13

El Linfoma Primario de SNC conlleva frecuentemente efecto de masa, con localizaciones a nivel periventricular sobretodo en lóbulos frontal, temporal y cerebelo, la proporción de lesiones únicas

va entre el 30 y 50%, el tamaño generalmente es mayor de 3 cm de diámetro, tiene reforzamiento al medio de contraste en ocasiones de tipo heterogéneo. 14

La Leucoencefalopatía multifocal progresiva tiene efecto de masa en raras ocasiones, lesiones de localización en sustancia blanca subcortical, cerebelo o tallo encefálico que en alrededor del 50% son lesiones únicas, solamente el 25% de los casos presenta reforzamiento al medio de contraste, en la RMN se encuentra hiperintensidad en las secuencias T2 y FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) e hipointensidad en T1. 15

La encefalitis por CMV no presenta efecto de masa, se presentan lesiones generalmente periventriculares múltiples que en menos del 50% refuerzan al medio de contraste, en el 50% de los casos aproximadamente puede encontrarse normalidad en la imagenología de SNC. 16

La infección por el virus Herpes simple se caracteriza por lesiones generalmente localizadas en la parte inferomedial de los lóbulos temporales que generalmente refuerzan al medio de contraste, tienen efecto de masa mínimo, en menor número de casos pueden localizarse a nivel de tallo cerebral, cerebelo, diencefalo, regiones periventriculares y estar asociado a hemorragia intracraneal. 17

## LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO Y OTROS METODOS DIAGNOSTICOS

Uno de los estudios primordiales en pacientes con infección por VIH que se presentan con un cuadro clínico neurológico es la punción lumbar y obtención de líquido cefalorraquídeo para estudio citoquímico, cultivos y búsqueda de ácidos nucleicos o métodos indirectos de detección de los distintos agentes patógenos implicados en la neuroinfección.

Dentro de la encefalitis por Toxoplasma la cuenta de células leucocitarias se encuentra normal o incrementada en el LCR a menudo con linfocitosis, la glucorraquia esta normal o disminuida, la proteinorraquia normal o incrementada. La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para detección de material genético de Toxoplasma gondii es el estudio idóneo con cerca de 100% de

sensibilidad y del 50 al 80% de sensibilidad, otro método de gran utilidad es la búsqueda sérica de anticuerpos IgG (Inmunoglobulina G) contra el parásito ya que solo el 3% de los pacientes que desarrollaran la neuroinfección son seronegativos. 11

En lo que se refiere a la tuberculosis del SNC los hallazgos típicos son pleocitosis con linfocitosis, disminución de la glucorraquia, proteinorraquia normal o incrementada. El cultivo de LCR así como la PCR (Reacción en cadena de la Polimerasa) para *Mycobacterium tuberculosis* tiene una sensibilidad variable de alrededor del 50%, que en pacientes con VIH puede incrementarse hasta 80%, a menudo hay que repetir la toma de muestra de LCR con mayores volúmenes para poder aumentar la sensibilidad de dichos estudios, ni el test de tuberculina (PPD) ni los de secreción de Interferón gamma (Quantiferon) pueden excluir la infección especialmente cuando se tiene menos de 200 células CD4 en suero. 12

La meningitis criptocócica se caracteriza en el LCR por una cuenta leucocitaria a menudo normal con raro incremento de los linfocitos, la glucorraquia se encuentra normal o disminuida, y la proteinorraquia se encuentra normal o elevada, otras características de importancia es la elevación importante (a menudo mayor a 20 cmH<sub>2</sub>O) de la presión de apertura, la tinción con tinta china tiene una sensibilidad del 75%, mientras que la detección del antígeno de *Cryptococcus* en LCR tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 83%, los títulos altos de dicho antígeno es un factor de mal pronóstico y además pueden modificarse con la terapia específica. 13

Cuando se trata de un linfoma primario de SNC los hallazgos son los siguientes: las células leucocitarias están normales o con elevación de predominio linfocitario, tanto la glucorraquia como la proteinorraquia están normales. La detección del virus Epstein-Bar por PCR es un método con una sensibilidad cercana al 100% y con una especificidad que ronda los 50%, esta última puede aumentar de sobremanera si se utiliza un método cuantitativo (más de 10000 copias del ADN (Acido Desoxirribonucleico) del virus). Un estudio adicional es la tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT) permite distinguir el linfoma primario de SNC de otras

neuroinfecciones, especialmente la encefalitis por Toxoplasma, con una sensibilidad y especificidad cercana al 90%. 14

En lo que respecta a la Leucoencefalopatía multifocal progresiva, los hallazgos en LCR muestran leucocitos normales o raramente con incremento de los linfocitos, glucorraquia normal y proteinorraquia normal o elevada. La detección del virus JC en LCR tiene una sensibilidad del 50 al 90% con una especificidad que va del 90 al 100%, en ocasiones se tiene que recurrir a la biopsia cerebral para confirmar el diagnóstico. 15

En los que se refiere a la infección por CMV en LCR se puede encontrar cuenta de células normales o en raras ocasiones con elevación de neutrófilos, la glucorraquia generalmente se encuentra normal, la proteinorraquia puede estar normal o incrementada. La amplificación de ácidos nucleicos mediante la PCR es un método diagnóstico con una sensibilidad y especificidad cercana al 90%, el cultivo en menos del 25% es positivo. Un dato importante es la frecuente asociación del cuadro a la retinitis por este mismo virus. 16

Finalmente la infección por virus herpes simple se presenta con pleocitosis a menudo de predominio linfocitario en LCR, glucorraquia normal o aumentada y proteinorraquia aumentada. La detección de material genético del virus mediante PCR logra una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99.6%, aunque se pueden dar falsos negativos si el estudio se realiza antes de las 72 hrs de haberse iniciado los síntomas. El EEG muestra usualmente descargas periódicas epileptiformes lateralizadas (PLEDS) en las regiones frontotemporales. 17

## **JUSTIFICACIÓN**

Dentro de la población infectada con VIH la neuroinfección tanto por microorganismos oportunistas como por el mismo virus es una causa importante de morbilidad y mortalidad, siendo así mismo una presentación frecuente de la enfermedad en pacientes internados en nuestro servicio. Además de conocer características clínicas y para-clínicas de dicho cuadro dentro de nuestra población,

es importante obtener datos que aclaren que factores de diferente índole (epidemiológicos, clínicos, para-clínicos y etiológicos) están relacionadas a mal pronóstico dentro de estos pacientes.

Previamente se han realizado estudios descriptivos en instituciones mexicanas sobre neuroinfección en pacientes con VIH mostrando datos que pueden ser comparados con nuestra institución, sin embargo hay que tomar en cuenta que dichos estudio datan de hace más de una década y que con el advenimiento de nuevos esquemas antirretrovirales más sofisticados se espera un cambio en la epidemiología de dichas infecciones, lo mismo se puede aplicar con los métodos más sofisticados laboratoriales e imagenológicos de diagnóstico de la neuroinfección. Se excluirán a sujetos con demencia o EVC asociada a HIV diagnosticados previamente, dado que las alteraciones neurológicas que presenten pueden confundir el síndrome neurológico agudo.

La información que eventualmente arroje este estudio servirá para tomar en cuenta las etiologías más probables que puedan ayudarnos a optimizar los recursos con búsquedas dirigidas, asimismo las características clínicas servirán para tomar en cuenta los datos que nos orienten hacia el diagnóstico de estos cuadros y principalmente se valorara cuáles son los factores de riesgo más relacionados con resultados clínicos negativos, información que sin duda servirá para toma de decisiones profilácticas, diagnósticas y terapéuticas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Qué factores pronósticos están relacionados con mortalidad en pacientes con Neuroinfección y VIH?

### **HIPOTESIS:**

En base a los trabajos previos revisados para la realización de este protocolo de investigación se establece la siguiente hipótesis de trabajo:

La presencia de Criptococosis meníngea se asocia en un 70% de muerte en los pacientes con Neuroinfección y HIV

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar los factores pronósticos relacionados con mortalidad en los pacientes con neuroinfección y VIH en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN (Centro Médico Nacional) Siglo XXI.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

Determinar la frecuencia de los agentes etiológicos causantes de la Neuroinfección en pacientes con VIH que fallecieron

Describir las características epidemiológicas de los sujetos con Neuroinfección y VIH.

Determinar los síndromes clínicos asociados con mortalidad en pacientes con Neuroinfección y VIH.

Describir los hallazgos en imagen (Tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear y SPECT) en sujetos con neuroinfección y HIV.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1.- LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO.**

El estudio se llevará a cabo en:

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

### **2.- DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Estudio de cohorte de tipo retrospectivo.

### 3.- DISEÑO DE LA MUESTRA.-

Se calculó el tamaño de muestra considerando lo publicado en el estudio Góngora-Rivera y colaboradores (4).

Donde se muestra como factor asociado a muerte la presencia de criptococosis meníngea de un 70% de los casos. Por lo que se realiza el cálculo en Open epi dando el siguiente calculo:

<b>Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico</b>			
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)	95		
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)	80		
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto	1		
Porcentaje de No Expuestos positivos	30		
Porcentaje de Expuestos positivos	70		
Odds Ratio:	5.4		
Razón de riesgo/prevalencia	2.3		
Diferencia riesgo/prevalencia	40		
	<b><u>Kelsey</u></b>	<b><u>Fleiss</u></b>	<b><u>Fleiss con CC</u></b>
Tamaño de la muestra - Expuestos	25	24	29
Tamaño de la muestra- No expuestos	25	24	29
Tamaño total de la muestra	50	48	58
Referencias			
<u>Kelsey</u> y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15			
<u>Fleiss</u> , Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19			
CC= corrección de continuidad			
Los resultados se redondean por el entero más cercano			
Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.			

### UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los pacientes mayores de 16 años de edad que ingresan al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” Instituto Mexicano del Seguro Social, se calcula un aproximado de 700 pacientes internados al año.

## **POBLACION DE ESTUDIO**

Todos los pacientes adultos mayores de 16 años año de edad, que ingresan al Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda" Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de infección del sistema nervioso central y antecedente de infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana durante las gestiones 2011 a 2013.

### **3.4. GRUPOS DE ESTUDIO:**

Pacientes con diagnóstico clínico, imagenológico y laboratorial de infección del sistema nervioso central y VIH.

Mayores de 16 años de edad.

### **4.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Pacientes de cualquier género.

Mayores de 16 años.

Antecedente o diagnóstico realizado durante el internamiento de Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

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

### **5.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Evento vascular cerebral en pacientes con infección por VIH.

Diagnóstico de Demencia asociada a VIH

### **6.- CRITERIOS DE ELIMINACION**

Ausencia física del expediente en el archivo hospitalario.

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

## **DESCRIPCION DE LAS VARIABLES**

### **VARIABLE DEPENDIENTE:**

MORTALIDAD.

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

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

Tipo de Variable: Cualitativa.

Escala de Medición: Nominal, Dicotómica

Unidades de Medición: SI/NO

### **VARIABLES INDEPENDIENTES**

#### **ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTE VIH**

Definición Conceptual: Se define como el desarrollo de reacción inflamatoria secundaria a infección de agentes infecciosos en un paciente con diagnóstico conocido de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o con diagnóstico realizado durante la hospitalización por el evento primario.

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

Tipo de Variable: Cualitativa

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

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

Unidades de Medición: Diagnóstico final del evento.

**EDAD**

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

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

c) Tipo de Variable: cuantitativa

d) Escala de Medición: numérica.

e) Unidades de Medición: Años

## GENERO

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

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

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de Medición: nominal, dicotómica

Unidades de Medición: Hombre / Mujer

## TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH

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

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

Tipo de Variable: cuantitativa

Escala de Medición: numérica

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

## CONTEO DE CÉLULAS CD4

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

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

Tipo de Variable: cuantitativa

Escala de Medición: numérica

Unidades de Medición: número de linfocitos T CD4+/mm<sup>3</sup>, se tomara en cuenta los siguientes rangos: menor o igual a 50 células TCD4/mm<sup>3</sup>, menor o igual a 200 células T CD4/mm<sup>3</sup>, menor o igual a 500 células TCD4/mm<sup>3</sup>, más de 500 células TCD4/mm<sup>3</sup>.

#### CARGA VIRAL

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

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

Tipo de Variable: cuantitativa

Escala de Medición: numérica

Unidades de Medición: número de copias RNA/mm<sup>3</sup>, se tomara en cuenta los siguientes rangos: rango por debajo del nivel mínimo detectable, menos de 200 copias/mm<sup>3</sup>, menos de 1000 copias/mm<sup>3</sup>, menos de 10000 copias/mm<sup>3</sup>, menos de 100.000 copias/mm<sup>3</sup>, más de 100.000 copias/mm<sup>3</sup>.

#### USO DE MEDICACIÓN ANTIRRETROVIRAL.

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

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

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Dicotómica, Nominal

Unidades de medición: si/no

#### CUADRO CLÍNICO DE PRESENTACIÓN INICIAL

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

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

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

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

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

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

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

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal, politómica.

Unidades de medición: Síndrome clínico de presentación.

#### PRESENCIA DE FIEBRE

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

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

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: dicotómica, nominal

Unidades de Medición: si / no

#### SEROLOGÍA PARA INFECCIONES OPORTUNISTAS.

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

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

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal, dicotómica

Unidades de Medición: si / no

#### CULTIVO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

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

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

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal, Politémica

Unidades de Medición: Crecimiento específico en LCR

### CELULARIDAD DEL LCR

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

Definición Operacional: Número de células por mm<sup>3</sup> de líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar, porcentaje de estas que son de características polimorfonucleares y mononucleares.

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: politómica

Unidades de medición: Se formaran 4 grupos de acuerdo a las características del LCR y al tipo de células predominantes. El número de células, se tomaran los siguientes rangos, menos de 10 células por mm<sup>3</sup> de LCR, más de 10 células por mm<sup>3</sup> de LCR, predominio de PMN (Polimorfonucleares), predominio de Mononucleares.

### GRUPOS:

1.- < 10 células/PMN

2.- > 10 células/MN

3.- <10 células/MN

4.- > 10 células/PMN

#### CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN EL LCR.

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

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

Tipo de Variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Numeral

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

#### CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNAS EN LCR.

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

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

Tipo de Variable: Cuantitativa

Escala de medición: Numeral.

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

#### PRESIÓN DE APERTURA DE LCR.

Definición conceptual: Nivel de presión de salida de LCR al momento de realizar la punción lumbar, que indica la presencia de hipertensión endocraneal y que puede estar en relación a infección por *Criptococcus neoformans*, o *Mycobacterium tuberculosis*.

Definición Operacional: Apertura de LCR mayor a 20 cm de H<sub>2</sub>O.

Tipo de Variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Numeral

Unidades de medición: cmH<sub>2</sub>O de presión de apertura se tomara como rango de significancia un valor mayor a 20 cmH<sub>2</sub>O.

#### HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS EN TAC.

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

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

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Politómica

Se clasificaran de acuerdo a los siguientes grupos:

1.- Lesiones ocupantes de espacio.

2.- Reforzamiento meníngeo.

3.- Hidrocefalia.

4.- Mixto la presencia de dos o más de los anteriores.

5.- Normal.

Unidades de medición: Hallazgos imagenológicos.

### HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS EN RMN (RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR)

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

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

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Politómica

Se clasificaran de acuerdo a los siguientes grupos:

1.- Lesiones ocupantes de espacio.

2.- Reforzamiento meníngeo

3.-Hidrocefalia

4.- Mixto la presencia de dos o más de los anteriores)

5.- Normal

Unidades de medición: Hallazgos imagenológicos.

## HALLAZGOS EN SPECT CEREBRAL

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

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

Se clasificara de acuerdo a los siguientes grupos.

Lesiones sugerentes de neoplasia

Lesiones sugerentes de infección

Patrón mixto.

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal, Dicotómica.

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

## HALLAZGOS EN LA BIOPSIA CEREBRAL.

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

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

Tipo de Variable: Cualitativa

Escala de medición: Politémica, Nominal

Unidades de medición: Hallazgos histopatológicos.

## **METODOS DE RECOLECCION DE DATOS**

Se incluirá a los pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna con el diagnóstico de infección oportunista del SNC que previamente o concomitantemente hayan sido diagnosticados con infección por el Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH), para la pesquisa de los pacientes se consultara los registros diarios de pacientes internados durante tres gestiones (2011,2012,2013). Posteriormente se buscará los datos en relación a las variables del estudio en los expedientes clínicos de los pacientes en cuestión.

## **ANALISIS ESTADÍSTICO**

Se realizará un análisis descriptivo de las características basales de la población tanto clínicas como demográficas, para describir las variables cuantitativas utilizaremos media y desviación estándar para aquellas que tengan distribución normal, se utilizará mediana y rango intercuartil cuando la distribución de los datos no sea normal. Las variables cualitativas serán reportadas como frecuencia. El análisis bivariado se realizará mediante la prueba de chi 2 calculando el riesgo relativo que tiene cada uno de los factores demográficos, clínicos, de laboratorio y gabinete que influyeron en el desenlace. Se considerará una p significativa si esta es menor de 0.05.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

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

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

En relación al riesgo que podría tener este estudio, consideramos que al no ser un estudio con intervención no implicara un riesgo para el paciente o su entorno, asimismo no repercutirá en un beneficio para el paciente, la evolución o el pronóstico de su enfermedad aguda o crónica. Sin embargo consideramos que los datos obtenidos beneficiaran al conocimiento de la epidemiología de este grupo de pacientes que en un futuro podrá ser utilizado tanto para la elaboración de estudios de intervención diagnóstica terapéutica en este ámbito o para mejorar el abordaje de estos casos en la práctica clínica asistencial.

## **RESULTADOS**

### **TOTAL DE PACIENTES**

Se captó un total de 43 pacientes de los censos de hospitalización del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, durante el periodo de 2011 a 2013 de los mismos se tuvo acceso a un total de 25 expedientes clínicos completos de los cuales se obtuvo los datos que a continuación se detallaran.

El diagnóstico final que se estableció al final del internamiento ya sea por alta o por defunción en base a los hallazgos clínicos, laboratoriales, imagenológicos e histopatológicos se describe a continuación: de la totalidad de los pacientes estudiados el diagnóstico más frecuente fue el de Toxoplasmosis cerebral con 5 casos (20%), posteriormente la meningitis criptocócica fue diagnosticada en 4 pacientes (16%), la infección por HSV 1 y la Tuberculosis meníngea tuvieron 3 casos cada una (12%), un cuadro de uveítis atribuido probablemente a CMV se diagnosticó en 2 pacientes (8%), mientras que solamente se describió un caso (4%) de Linfoma Primario de SNC, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, Neurosífilis, Meningitis Bacteriana, Encefalitis por síndrome retroviral agudo, un cuadro de Histoplasmosis diseminada y un proceso catalogado como Retinitis por CMV y meningitis crónica además de un probable schwannoma.

**Tabla 1** Descripción del diagnóstico final obtenido en la totalidad de los pacientes del estudio.

VHS-1: Virus Herpes Simple tipo 1, CMV: Citomegalovirus, SNC: Sistema Nervioso Central.

<b>Frecuencia de etiologías de neuroinfección asociada a HIV</b>	<b>N°</b>
Toxoplasmosis Cerebral	5(20)
Meningitis Criptocócica	4(16)
Infección por VHS 1	3(12)
Tuberculosis de SNC	3(12)
Uveítis por CMV	2(8)
Encefalitis por síndrome retroviral agudo	1(4)
Histoplasmosis diseminada	1(4)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	1(4)
Linfoma Primario de SNC	1(4)
Meningitis Bacteriana	1(4)
Neurosífilis	1(4)
Retinitis por CMV y Meningitis crónica	1(4)
Schwannoma	1(4)

Del total de 25 pacientes encontrados un total de 20 pacientes (80%) sobrevivieron al internamiento, 5 pacientes (20%) fallecieron durante el internamiento en el servicio.



## Figura 1

Dentro de la edad de los pacientes se tiene un rango que va de los 18 a los 65 años de edad, con un promedio de edad de 37.08 años, en lo concerniente al sexo de los pacientes 22 pacientes (88%) correspondió al sexo masculino y 3 paciente (12%) al sexo femenino, el promedio de edad en el sexo masculino fue de 36.68 años y en los pacientes de sexo femenino de 40 años de edad. Del total 6 pacientes (24%) fueron menores de 30 años y solamente un paciente (4%) fue menor de 20 años, por otro lado 2 pacientes (8%) fueron mayores a 60 años y 5 pacientes (20%) fueron mayores a 50 años de edad, además 12 pacientes (48%) se encontraban entre los 30 y 50 años.

En los que respecta al tiempo desde que se estableció el diagnóstico de la infección por el VIH los resultados del total de pacientes muestran que el promedio es de 44.5 meses, estando el rango desde el diagnóstico hecho en la hospitalización hasta 240 meses. Un total de 7 pacientes (28%) fueron de reciente diagnóstico, es decir realizado durante la hospitalización que es objeto de nuestro estudio, de los restantes, 9 pacientes (36%) tenían menos de un año del diagnóstico ya establecido de infección por VIH, 2 pacientes (8%) entre un año y dos años, haciendo un total de 18 pacientes (72%) en los cuales el diagnóstico de VIH tenía menos de dos años, 1 paciente (4%) tuvieron entre dos y cinco años del diagnóstico, y finalmente 6 pacientes (24%) tuvieron un diagnóstico con más de cinco años hasta el internamiento por la enfermedad en cuestión.

Otro acápite fue la cantidad de células CD4 que presentaban los pacientes al momento del diagnóstico de la neuroinfección se tiene que la totalidad de los pacientes tuvo este recuento realizado, la media de células CD4 en la población estudiada fue de 158.28 células/mm<sup>3</sup>, con un rango que va entre 5 y 638 células/mm<sup>3</sup>, en total 11 pacientes (44%) del total presentó un conteo de menos de 50 células/mm<sup>3</sup>, 6 pacientes (24%) un conteo entre 50 y 200 células CD4/mm<sup>3</sup>, 6 pacientes (24%) un recuento entre 200 y 500 células/mm<sup>3</sup> y finalmente 2 pacientes (8%) un total de células mayor a las 500 por mm<sup>3</sup> de sangre.

La carga viral en el total de los pacientes sometidos a estudio también fue otra variable a describir, en 21 (84%) de los 25 pacientes se tuvo la cuantificación de este parámetro virológico, obteniendo un promedio de 5452728.43 copias de RNA/mm<sup>3</sup>, 4 pacientes de los 21 en los que se realizó este recuento (19.04%) presento una carga viral por debajo del nivel detectable, solamente un paciente (4.76%) presentó una carga viral por debajo de 200 copias RNA/mm<sup>3</sup> aún en rango de detectabilidad, 1 paciente (4.76%) en el rango entre 200 y 1000 copias RNA/mm<sup>3</sup>, 2 pacientes (9.52%) se encontraron en el rango entre 1000 y 10000 copias RNA/mm<sup>3</sup>, 2 pacientes (9.52%) estuvo entre 10000 y 100000 copias RNA viral/mm<sup>3</sup>, por ultimo 11 pacientes (52.38%) tuvieron una carga viral mayor a 100000 copias RNA/mm<sup>3</sup>.

### Tablas 2 y 3

*Conteo de células CD4 y carga viral (RNA de VIH)*

<b>CD4/mm<sup>3</sup></b>	<b>Total n=25</b>	<b>Sobrevivieron n=20</b>	<b>Defunción n=5</b>
<50	11(44)	7 (35)	4(80)
51-200	6 (24)	5 (25)	1(20)
201-500	6 (24)	6 (30)	0
>500	2 (8)	2(10)	0

<b>Copias RNA VIH/mm<sup>3</sup></b>	<b>Total n=21</b>	<b>Sobrevivieron n=17</b>	<b>Defunción n=4</b>
No detectable	4(19.04)	4(23.53)	0
<200	1(4.76)	1(5.88)	0
201-1000	1 (4.76)	1(5.88)	0
1001-10000	2(9.52)	2(11.76)	0
10001-100000	2(9.52)	2(11.76)	0
>10000	11 (52.38)	7(41.18)	4(100)

Otra variable a analizar fue la proporción de paciente que previo al internamiento utilizaba tratamiento antirretroviral de gran actividad TARGA, 13 pacientes de los 25 (52%) no tenían dicho tratamiento, mientras que 12 (48%) pacientes si estaban medicados con un esquema de tratamiento antirretroviral.

El cuadro clínico de presentación fue otra variable a considerar, en 9 de los 25 pacientes (36%) se presentó datos de focalización siendo este el cuadro predominante de la población estudiada, 8 (32%) pacientes presentaron un cuadro de hipertensión endocraneal, 6 pacientes del total (24%) manifestaron crisis convulsivas como presentación clínica, 5 (20%) pacientes manifestaron tanto un síndrome confusional agudo, o un cuadro de meningismo dentro de la presentación inicial, 2 pacientes (8%) presentaron un cuadro de amaurosis como manifestación de la neuroinfección, mientras que cuadros tan diversos como síndrome mononucleosico, neuritis óptica, retinitis y síndrome diarreico se presentaron en 1 caso cada uno (4%), la monouropatía craneal solo se presentó en un caso (4%) siendo esta del IV nervio craneal.

**Tabla 4** Manifestaciones clínicas en el total de los pacientes.

<b>Presentación Clínica</b>	<b>N°</b>	<b>Pacientes Fallecidos</b>
Focalización	9(36)	1(20)
Hipertensión Endocraneal	8(32)	4(80)
Crisis Convulsivas	6(24)	3(60)
Síndrome Confusional Agudo	5(20)	1(20)
Meningismo	5(20)	1(20)
Amaurosis	2(8)	0
Mononeuropatía Craneal	1(4)	0
Neuritis Óptica	1(4)	0
Retinitis	1(4)	1(20)
Síndrome Diarreico	1(4)	0
Síndrome Mononucleósico	1(4)	0

Otra variable es la presencia de fiebre dentro del cuadro clínico que conllevó al diagnóstico de neuroinfección, 11 pacientes de los 25 (44%) presentaron fiebre como manifestación clínica previa o concurrente al diagnóstico de neuroinfección, mientras que 14 pacientes (56%) no la presentaron.

Dentro de la serología para infecciones oportunistas se analizó por los diferentes tipos de infecciones. En la serología para Toxoplasmosis se encontró que todos los pacientes presentaban esta determinación, en 8 pacientes (32%) presentaba positividad para IgG, y ningún paciente presentó reactividad para IgM, en la serología para el CMV se hubo reactividad a IgG en 21 pacientes (84%) y en un paciente (4%) con positividad a IgM, en la concierne a serología para HSV tipo 1 y 2 para IgG 21 pacientes (84%) presentó reactivada, mientras que 1 (4%) paciente manifestó reactividad a IgM, en la determinación de anticuerpos contra el virus Epstein-Barr esta solo se realizó en 6 pacientes obteniendo positividad para IgG en 3 pacientes (12%), por último en el método para determinación de Sífilis el VDRL esta se realizó en 23 de los 25 pacientes (92%) obteniendo reactividad solamente en 3 pacientes (12%) en uno de ellos solamente se describió positividad y en dos de los mismos se especifica una dilución de 1:16.

Otra variable a tomarse en cuenta es la investigación microbiológica directa de la etiología la cual se realizó tanto por métodos de crecimiento bacteriano o fúngico (cultivos) o con la identificación de ácidos nucleicos, estos últimos predominantemente de patógenos virales. Dichos procedimiento diagnóstico se realizó en 21 de los 25 pacientes (84%), resultó sin crecimiento de ningún microorganismo en 10 casos (47.62%), entre los hallazgos se comenta que 3 pacientes de los que se realizó cultivo (14.28%) resultaron con el hallazgo tanto de HSV tipo 1 por amplificación de ácidos nucleicos mediante PCR, y de *Mycobacterium tuberculosis* por cultivo en medio Löwenstein Jensen, se debe aclarar que en uno de estos casos el cultivo fue de material obtenido mediante biopsia cerebral, en dos casos (9.52%) se obtuvo crecimiento de *Cryptococcus neoformans*, mientras que en 1 caso (4.76%) fue positivo para estafilococo coagulasa negativo,

en 1 caso (4.76%) con crecimiento de *Candida sp.* y en un caso (4.76%) positivo para Virus JC por amplificación con PCR.

**Tabla 5** Descripción de los hallazgos microbiológicos (cultivos y amplificación de ácidos nucleicos por PCR) directos en el LCR de la totalidad de los pacientes del estudio. PCR: Amplificación de ácidos nucleicos por reacción en cadena de la polimerasa.

Hallazgos microbiológicos en LCR	N°
Sin Crecimiento	10(47.62)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	3(14.28)
Virus Herpes Simple 1 (PCR)	3(14.28)
<i>Criptococcus neoformans</i>	2(9.52)
Estafilococo coagulasa negativo	1(4.76)
<i>Candida sp.</i>	1(4.76)
Virus JC (PCR)	1(4.76)

Otra variable fue el análisis citoquímico del LCR este se realizó únicamente en 19 de los 25 pacientes (76%), se describirá las variables de este análisis. La celularidad del LCR tuvo una media en los pacientes en los que se realizó el estudio de 11.73 células por mm<sup>3</sup> con un rango que va desde 0 células hasta un máximo hallado de 64 células, en 4 pacientes (21.05%) presentaron 0 células en el conteo, 12 pacientes (63.15%) presentaron menos de 10 células en el conteo, y solamente 3 pacientes (15.78%) obtuvieron más de 10 células en el conteo sin obtener un conteo mayor a 100 células. La variable de proteínas en el LCR se obtuvo un promedio de 85.73 mg/dl con un rango que va de 0 a 280 mg/dl, destacando que en 2 pacientes (10.52%) presentaron un valor de 0 mg/dl, 3 pacientes (15.78%) presentaron un valor menor a 35 mg/dl, mientras que 14 pacientes (73.68%) tuvieron un valor por encima de 35 mg/dl, con 4 pacientes (21.05%) por encima de 100 mg/dl. En lo que concierne a la glucosa en LCR entre los pacientes a los que se les realizó este estudio paraclínico se tiene una media de 42.13 mg/dl estando el rango entre valores de 0.5 y 76 mg/dl, destaca que entre los pacientes en los que se analizó este

valor, 9 (47.36%) tuvieron un valor por debajo de 45 mg/dl, mientras que 10 pacientes (52.63%) presento un valor por encima de 45 mg/dl. En lo que respecta a la presión de apertura del LCR se evidencia que solamente en un paciente (6.25%) de los estudiados se realizó esta medición, la misma que mostro estar en 15 cmH2O.

**Tabla 6,7 y 8** Valores de células totales, proteínas y glucosa en LCR de pacientes totales, sobrevivientes y fallecidos.

<b>Células en LCR</b>	<b>Total n=19</b>	<b>Sobrevivieron n=16</b>	<b>Defunción n=3</b>
0	4(21.05)	4 (25)	0(0)
1-10	12(63.15)	10(62.5)	2(66.66)
11-100	3(15.78)	2(12.5)	1(33.33)
>100	0 (0)	0(0)	0(0)

<b>Proteínas en LCR</b>	<b>Total n=19</b>	<b>Sobrevivieron n=16</b>	<b>Defunción n=3</b>
<35 mg/dl	5(26.03)	3(18.75)	2(66.66)
36-100 mg/dl	10(52.63)	10(62.5)	0(0)
>100 mg/dl	4(21.05)	6(37.5)	1(33.33)

<b>Glucosa en LCR</b>	<b>Total n=19</b>	<b>Sobrevivieron n=16</b>	<b>Defunción n=3</b>
<45 mg/dl	9(47.36)	7(43.75)	2(66.66)
>45mg/dl	10(52.63)	9(56.25)	1(33.33)

En lo que respecta a los hallazgos en los estudios de imagenología se describirá en primera instancia la Resonancia Magnética Nuclear la cual se realizó en 23 de los 25 pacientes (92%), de estos el hallazgo más frecuente fueron las lesiones ocupantes única o múltiple que refuerzan de forma periférica con el contraste con 8 pacientes (34.78%), asimismo destaca que el estudio fue catalogado como normal por el reporte radiológico también en 8 pacientes (34.78%), el hallazgo de reforzamiento meníngeo se encontró en 2 pacientes (8.69%), la Hidrocefalia también se

describió en 2 pacientes (8.69%), mientras que otros hallazgos como lesiones múltiples y desmielinización, microangiopatía y lesión expansiva en columna lumbar estuvieron presentes en 1 paciente cada una (4.35%).

**Tabla 6** *Hallazgos imagenológicos en Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en la totalidad de los pacientes.*

<b>Hallazgos en RMN</b>	<b>Total</b>	<b>Fallecidos</b>
Lesiones ocupantes que refuerzan al contraste	8(34.78)	1(20)
Normal	8(34.78)	3(60)
Hidrocefalia	2(8.69)	1(20)
Reforzamiento meníngeo	2(8.69)	0
Lesiones múltiples y desmielinización	1(4.35)	0
Lesión expansiva en columna lumbar	1(4.35)	0
Microangiopatía	1(4.35)	0

Otra variable fue la realización de SPECT cerebral, el mismo solamente se realizó en 5 pacientes (20%), se evidencia que solamente un estudio fue concluyente de datos infecciosos (20%), en otros tres casos (60%) se manejó como un proceso infeccioso vs un Linfoma primario de SNC, en un paciente (20%) se tuvo datos de hipoperfusión temporo-parietal bilateral.

Una de las últimas variables a describir es los hallazgos en la biopsia de SNC, este procedimiento y su análisis histopatológico se realizó en un total de 6 pacientes (24%), entre los hallazgos destaca que en 3 pacientes (50%) el estudio histopatológico fue compatible con Toxoplasmosis, en un paciente (16.66%) fue compatible con Linfoma primario de SNC, Tuberculosis meníngea y también en un caso se tiene un reporte con hallazgos como edema, gliosis, desmielinización y microabscesos.

#### PACIENTES SOBREVIVIENTES

Dentro del grupo de los pacientes que sobrevivieron durante el internamiento se encontró un total de 20 pacientes, a continuación se describirán los resultados en este grupo de pacientes: el diagnóstico final dentro de este grupo de pacientes estuvo conformado en primera instancia por la Toxoplasmosis cerebral con 4 casos (20%), posteriormente la infección por HSV y la Tuberculosis meníngea se colocaron con 3 casos cada una (15%) la Meningitis criptocócica y un cuadro de uveítis atribuido probablemente a CMV presentaron dos casos cada una (10%), mientras que solamente se encontró un caso (5%) de Linfoma Primario de SNC, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, Neurosífilis, Meningitis Bacteriana, Encefalitis por síndrome retroviral agudo y un probable schwannoma.

**Tabla 7** *Diagnóstico final en pacientes sobrevivientes.*

<b>Diagnostico Final-Pacientes Sobrevivientes</b>	<b>N°</b>
Toxoplasmosis Cerebral	4(20)
Infección por VHS 1	3(15)
Tuberculosis de SNC	3(15)
Meningitis Criptocócica	2(10)
Uveítis por CMV	2(10)
Encefalitis por síndrome retroviral agudo	1(5)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	1(5)
Linfoma Primario de SNC	1(5)
Meningitis Bacteriana	1(5)
Neurosífilis	1(5)
Schawannoma	1(5)

Dentro de la edad de los pacientes, esta estuvo dentro de un rango que va de los 18 a los 65 años de edad, obteniendo un promedio de edad de 39.1 años, en lo que corresponde al sexo de los pacientes un total de 19 pacientes (95%) correspondió al sexo masculino y 1 paciente (5%) correspondió al sexo femenino, el promedio de edad en el sexo masculino fue de 37.38 años y en el único caso de sexo femenino de 64 años de edad. Cabe destacar que solo 4 pacientes del total

(20%) fueron menores de 30 años, 5 pacientes (25%) fueron mayores a 50 años de edad, asimismo 11 pacientes (55%) se encontraban entre los 30 y 50 años.

En los datos que muestran el tiempo desde que se estableció el diagnóstico de la infección por el VIH los resultados muestran que este es en promedio de 48.4 meses, estando el rango desde el diagnóstico hecho en la hospitalización hasta 240 meses. Del total de pacientes 6 (30%) fueron de reciente diagnóstico, es decir realizado durante la hospitalización que es objeto de nuestro estudio, del resto 7 pacientes (35%) tenían menos de un año del diagnóstico de infección por VIH, 2 pacientes (10%) entre un año y dos años, haciendo un total de 14 pacientes (70%) con el diagnóstico realizado en menos de dos años, solo un paciente (5%) estuvo entre dos y cinco años del diagnóstico, mientras que 5 pacientes (25%) tuvieron un diagnóstico con más de cinco años hasta el momento en que se toma en cuenta el estudio.

Dentro de la cantidad de células CD4 que presentaban los pacientes al momento del diagnóstico de la neuroinfección se tiene que la totalidad de los pacientes tuvo este recuento realizado, el promedio de células CD4 fue de 191.3 células/mm<sup>3</sup>, con un rango entre 14 y 638 células/mm<sup>3</sup>, un total de 7 pacientes (35%) presentó un conteo de menos de 50 células/mm<sup>3</sup>, 5 pacientes (25%) un conteo entre 50 y 200 células CD4/mm<sup>3</sup>, 6 pacientes (30%) un recuento entre 200 y 500 células/mm<sup>3</sup> y finalmente 2 pacientes (10%) un total de células mayor a las 500 por mm<sup>3</sup> de sangre.

En lo que respecta a la carga viral de los pacientes sujetos al estudio esta se realizó solamente en 17 (85%) de los 20 pacientes, obteniendo un promedio de 6654429.24 copias de RNA/mm<sup>3</sup>, un total de 4 pacientes de los 17 en los que se tiene este recuento (23.5%) presentó una carga viral por debajo del nivel detectable del estudio, 1 (5.8%) paciente estuvo por debajo de 200 copias RNA/mm<sup>3</sup> aunque con rangos de detectabilidad, 1 paciente (5.8%) se ubicó en el rango entre 200 y 1000 copias RNA/mm<sup>3</sup>, 2 pacientes (11.76%) se halló en el rango entre 1000 y 10000 copias

RNA/mm3, 2 pacientes (11.76%) estuvo entre 10000 y 100000 copias RNA viral/mm3, finalmente 7 pacientes (41.17%) tuvieron una carga viral mayor a 100000 copias RNA/mm3.

Posteriormente se tomó en cuenta la proporción de pacientes que utilizaba previo a la hospitalización tratamiento antirretroviral de gran actividad TARGA, 12 pacientes de los 20 (60%) si llevaban un esquema de tratamiento antirretroviral, mientras que 8 pacientes (40%) no llevaba dicho tratamiento.

Dentro de la descripción del cuadro clínico de presentación se tiene que 8 de los 20 pacientes (40%) presento como dato clínico focalización, siendo este el síndrome predominante dentro de los pacientes, el síndrome de hipertensión endocraneal, síndrome confusional agudo y síndrome meníngeo se presentaron en 4 pacientes (20%) del total, 3 pacientes (15%) presentaron crisis convulsiva como manifestación clínica, 2 pacientes (10%) presentaron un cuadro de amaurosis como manifestación de la neuroinfección, mientras que cuadros tan diversos como síndrome mononucleosico, neuritis óptica y síndrome diarreico se presentaron en 1 caso cada uno (5%), destaca que la monouropatía craneal solo se presentó en un caso (5%) siendo esta del IV nervio craneal.

Seguidamente se describe la proporción de pacientes que presento fiebre dentro del cuadro clínico que antecedió al diagnóstico de neuroinfección, 8 pacientes de los 20 (40%) presentaron fiebre como manifestación clínica previa o concurrente al diagnóstico de neuroinfección, mientras que 12 pacientes (60%) no presento dicho síntoma.

La serología para infecciones oportunistas es el siguiente acápite en la descripción de los resultados, en primera instancia la serología para Toxoplasmosis se encontró que todos los pacientes presentaban esta determinación y que un total de 6 pacientes (30%) presentaba positividad para IgG, mientras que ningún paciente presento reactividad para IgM, en la serología para el CMV se encontró reactividad a IgG en 16 pacientes (80%) y el IgM no presento reactividad

en ningún paciente, en la serología para HSV tipo 1 y 2 se tiene que para el anticuerpo IgG 17 pacientes (85%) presentó reactivada, mientras que 1 (5%) paciente manifestó reactividad a IgM, la serología para virus Epstein-Barr esta solo se realizó en 5 pacientes obteniendo positividad para IgG en 2 pacientes (10%), finalmente en la determinación de VDRL esta se realizó en 19 de los 20 pacientes (95%) obteniendo reactividad solamente en dos pacientes (10%) en uno de ellos solamente se describió positividad y en el otro se especifica una dilución de 1:16.

El cultivo de LCR es otra de las variables que se describirán, este procedimiento diagnóstico se realizó en 16 de los 20 pacientes (80%), resulto sin crecimiento de ningún microorganismo en 11 casos (68.75%), entre los hallazgos 3 pacientes de los que se realizó cultivo (18.75%) resultaron con el hallazgo tanto de HSV tipo 1 por amplificación de ácidos nucleicos mediante PCR, y de Mycobacterium tuberculosis por cultivo en medio Lowenstein Jensen, mientras que en 1 caso (6.25%) fue positivo para Estafilococo coagulasa negativo y un caso positivo para Virus JC por amplificación con PCR.

En lo que respecta el análisis del LCR este se realizó únicamente en 16 de los 20 pacientes (80%) a continuación se describirá las variables del análisis del LCR. Dentro de la celularidad se obtuvo un promedio en los pacientes a los que se realizó el estudio de 10.68 células por mm<sup>3</sup> con un rango que va desde 0 células hasta un máximo hallado de 64 células, destaca que 4 pacientes (25%) presentaron 0 células en el conteo, 10 pacientes (62.5%) presentaron menos de 10 células en el conteo, y solamente dos pacientes (12.5%) obtuvieron más de 10 células en el conteo aunque siempre menor a 100 células. En el conteo de proteínas en el LCR se obtuvo un promedio de 91.38 mg/dl con un rango que va de 0 a 280 mg/dl, destaca que en 2 (12.5%) pacientes presentaron un valor de 0 mg/dl, 1 paciente (6.25%) presentó un valor menor a 35 mg/dl, mientras que 13 pacientes (81.25%) tuvieron un valor por encima de 35 mg/dl, estando 3 pacientes (18.75%) por encima de 100 mg/dl. En lo que respecta a la glucosa en LCR entre los pacientes a los que se les realizó este estudio se tiene un promedio de 45.68 mg/dl estando el rango entre valores de 10

y 76 mg/dl, destaca que entre los pacientes en los que se analizó este parámetro 7 (43.75%) tuvieron un valor por debajo de 45 mg/dl. En lo que respecta a la presión de apertura del LCR se evidencia que solamente en un paciente (6.25%) de los estudiados se realizó esta medición, la misma que mostro estar en 15 cmH2O.

A continuación se describe los hallazgos en los estudios de imagenología empezando por los estudios de Resonancia Magnética Nuclear el cual se realizó en 19 de los 20 pacientes (95%), de estos el hallazgo mayoritario fue la presencia de lesiones ocupantes única o múltiple que refuerzan de forma periférica con el contraste el cual fue hallado en 7 pacientes (36.84%), el estudio no mostro datos relevantes en 6 pacientes (31.57%), el hallazgo de reforzamiento meníngeo se encontró en 2 pacientes (10.52%), mientras que los siguientes hallazgos: Hidrocefalia, lesiones múltiples y desmielinización, microangiopatía y lesión expansiva en columna lumbar estuvieron presentes en 1 paciente cada una (5.26%).

En lo que respecta a la realización de SPECT cerebral se evidencia que este estudio se realizó solamente en 5 pacientes (25%), entre los hallazgos del total de los pacientes estudiados destaca que solamente un estudio fue concluyente de datos infecciosos (20%), mientras que en tres casos (60%) se manejó como un proceso infeccioso vs un Linfoma primario de SNC, en un caso (20%) se tuvo datos de hipoperfusión temporo-parietal bilateral.

La biopsia de SNC se realizó en un total de 5 pacientes (25%), entro los hallazgos destaca que en dos casos (40%) el estudio histopatológico fue compatible con Toxoplasmosis, en un caso (20%) fue compatible con Linfoma primario de SNC, Tuberculosis meníngea y en un caso se dio un reporte de hallazgos como edema, gliosis, desmielinización y microabscesos.

#### PACIENTES FALLECIDOS

Se encontraron los datos de 5 pacientes que tuvieron una evolución hospitalaria que termino en el deceso, a continuación se detallaran estos.

El diagnóstico final a los que se llegó después de la defunción fue de Meningitis criptocócica en 2 casos (40%), Toxoplasmosis cerebral en 1 caso, Histoplasmosis diseminada con afección a SNC en 1 caso y finalmente un cuadro catalogado como Retinitis asociada a CMV mas Meningitis crónica no especificada en el caso restante (20%).

**Tabla 8** *Diagnóstico final en pacientes fallecidos.*

<b>Diagnostico Final – Pacientes Fallecidos</b>	<b>N°</b>
Meningitis Criptocócica	2(40)
Toxoplasmosis Cerebral	1(20)
Histoplasmosis diseminada	1(20)
Retinitis por CMV y Meningitis crónica	1(20)

En lo que respecta a la edad de los pacientes de este grupo se tuvo un rango entre 25 y 35 años de edad, con un promedio de edad de 29 años, 3 pacientes eran menores a 30 años (60%), mientras que dos pacientes se encontraban entre 30 y 50 años (20%), no había pacientes mayores a 50 años, en relación al sexo de los pacientes tres pacientes eran de sexo masculino (30%) y dos pacientes eran de sexo femenino (20%).

En relación al tiempo transcurrido desde el diagnóstico de VIH en un caso este fue realizado durante el internamiento por la neuroinfección (20%), en 3 casos fue menor a 2 años, específicamente de 1 mes en los tres casos, (60%) y finalmente un caso fue mayor a los 5 años de diagnóstico (20%).

En relación al conteo de linfocitos CD4 al inicio del internamiento este tiene un rango que va desde los 5 a las 57 células, con un promedio de 26.2 CD4/mm<sup>3</sup>, 4 pacientes de los 5 (80%) tenía menos de 50 células, mientras que un paciente contaba con 57 CD4/mm<sup>3</sup> (rango entre 50 y 200) no hubo pacientes con cifras mayores a 200 CD4/mm<sup>3</sup>.

En lo que concierne a la carga viral del virus, esta determinación solo fue reportada en 4 de los 5 casos (80%), se obtuvo una media de 345500 copias de RNA de VIH/mm<sup>3</sup>, los 4 pacientes tuvieron cifras por encima de 100000 copias (100%).

Otra variable analizada nos muestra que ninguno de los pacientes en este grupo recibió tratamiento antirretroviral previo a la neuroinfección.

Dentro de las manifestaciones clínicas, el síndrome clínico predominante fue el de Hipertensión Endocraneal que se presentó en 4 de 5 pacientes (80%), mientras que las crisis convulsivas se presentaron en 3 pacientes (60%), mientras tanto los síndrome de meningismo, focalización, estado confusional agudo y retinitis se presentaron cada uno solamente en 1 paciente (20%). La fiebre estuvo presente en 3 de 5 casos (60%).

En lo que respecta a la serología para infecciones oportunistas se tiene que para la determinación de serología para Toxoplasmosis dos pacientes (40%) presentaron anticuerpos positivos de tipo IgG, para CMV la totalidad de los pacientes presentó anticuerpos IgG (100%) y 1 paciente presentó también IgM para este virus (IgM), para VHS tipo 1 y 2, 4 de 5 pacientes (80%) presentaron IgG, la serología para virus Epstein-Barr solamente se realizó en 1 caso y este fue positivo a IgG. La determinación de VDRL se realizó en 4 de 5 pacientes y en 1 paciente (25%) fue positivo a título de dilución de 1:16.

El cultivo de LCR se realizó únicamente en 3 de los 5 pacientes, en dos de ellos hubo crecimiento para *Cryptococcus neoformans* (66%) y en 1 caso crecimiento de *Candida sp.* (33%)

El análisis citoquímico del LCR se realizó en 3 de los 5 pacientes, en la celularidad esta tuvo una media de 17.3 células/mm<sup>3</sup>, 2 de los 3 pacientes (66%) presentó menos de 10 células, en paciente restante presentó 45 células/mm<sup>3</sup>. La proteinorraquia media fue de 55.63 mg/dl, 2 de los 3 casos tuvieron unas proteínas en LCR menor a 35 mg/dl y en 1 caso esta fue mayor a esta cifra (123 mg/dl). La glucorraquia media en este grupo de pacientes fue de 23.16, 2 de 3 pacientes tuvieron

valores menores a 45 mg/dl, y en 1 caso fue mayor a esta cifra. La presión de apertura del LCR no fue medida en ninguno de los 3 casos.

En los hallazgos imagenológicos en la RMN, destaca que en 2 de los 5 pacientes (40%) no se encontraron hallazgos anormales en este estudio, en 1 caso (20%) se presentó tanto datos de Hidrocefalia y lesiones ocupantes que refuerzan al contraste, en un caso no se realizó este estudio.

El SPECT cerebral no se realizó en ninguno de los pacientes de este grupo.

Finalmente la biopsia cerebral se realizó solamente en 1 de los 5 pacientes (20%) con hallazgos compatibles con Toxoplasmosis cerebral.

#### DESCRIPCIÓN POR DIAGNOSTICO FINAL

A continuación se describirá a las variables del estudio según el diagnóstico final que se obtuvo.

#### TOXOPLASMOSIS CEREBRAL

Este diagnóstico final fue hallado en un total de 5 pacientes, la media de edad en este grupo fue de 38.2 años, 1 (20%) paciente fue mayor de 50 años, 1 (20%) paciente menor de 30 años y 3 (60%) pacientes se encontraron entre los 30 y 50 años, 4 pacientes (80%) fueron de sexo masculino y el restante de sexo femenino.

En 2 (40%) pacientes el diagnóstico de VIH fue realizado durante el internamiento, 1 paciente (20%) tenía menos de dos años de diagnóstico, 1 paciente (20%) entre 2 y 5 años y finalmente 1 (20%) paciente tenía más de 5 años de diagnóstico.

La media de CD4 en este grupo fue de 137.6 CD4/mm<sup>3</sup>, 2 pacientes (40%) tenían menos de 50 células, 2 pacientes (40%) tenían entre 50 y 200 células y 1 paciente (20%) tenía más de 500 células CD4/mm<sup>3</sup>, la carga viral media fue de 25247317.5 copias RNA viral/mm<sup>3</sup>, 1 paciente (20%) presentaba carga viral indetectable, un paciente (20%) tenía entre 1000 y 10000 copias de CV y

2 pacientes (40%) presentaba más de 100000 copias de RNA viral. En 3 de los 5 casos (60%) se llevaba un esquema de tratamiento antirretroviral, mientras que en 2 casos (40%) no se tenía este.

Dentro de las manifestaciones clínicas, 4 de los 5 pacientes (80%) presento un cuadro de focalización, mientras que el restante (20%) presento crisis convulsivas como manifestación, 2 pacientes (40%) presentaron fiebre conjuntamente el cuadro neurológico, mientras que 3 (60%) lo no hicieron.

Dentro de los estudios paraclínicos los 5 pacientes con este diagnóstico (100%) presentaron IgG para Toxoplasma, 4 de 5 pacientes (80%) tuvieron reactividad a IgG de CMV y VHS 1 y 2, ninguno de los pacientes presento reactividad a la serología para virus de Epstein-Barr o VDRL. El cultivo de LCR fue negativo en dos pacientes (40%) y en el resto no se realizó, el análisis de LCR solamente se realizó en 2 de los 5 pacientes, con una media de 8 células, estando ambos pacientes por debajo de 10 células en el LCR, con un proteinorraquia media de 136 estando ambos por encima de 35 mg/dl, y una glucorraquia media de 58, estando un paciente por encima y uno por debajo de 45 mg/dl.

En la imagenología destaca que la totalidad de los pacientes presentaron lesiones ocupantes que refuerzan al contraste, en dos de ellos (40%) se realizó SPECT cerebral, uno con reporte de “probable infección” y el otro con un reporte de “linfoma vs. toxoplasmosis”.

Finalmente se describe que en 3 de los 5 pacientes (60%) tuvieron una biopsia cerebral compatible y en los 2 restantes no se realizó este estudio. Asimismo 4 pacientes de este grupo (80%) sobrevivieron al internamiento.

## MENINGITIS CRIPTOCÓCICA

Con este diagnóstico se encontró un total de 4 pacientes, con una media de edad de 35.5 años, el 100% de los pacientes estuvo en el rango de edad entre 30 y 50 años, 3 pacientes (75%) fueron de sexo masculino y 1 (25%) de sexo femenino.

En 1 paciente (25%) el diagnóstico de VIH fue realizado durante la hospitalización por neuroinfección, en 2 casos (50%) fue menor a dos años y en 1 paciente (25%) fue mayor a 5 años.

La media de CD4 en estos pacientes fue de 37 CD4/mm<sup>3</sup>, 2 pacientes (50%) tenía menos de 50 células y los restantes 2 pacientes (50%) tenían menos de 100 células. La carga viral media fue de 311600 copias de RNA/mm<sup>3</sup>, 1 paciente (25%) estaba en el rango entre 10.000 y 100 000 copias, y los restantes 3 casos (75%) contaban con más de 100 000 copias de RNA de VIH/mm<sup>3</sup>. Un paciente de los 4 (20%) tenía tratamiento antirretroviral antes del diagnóstico de la neuroinfección.

Dentro de las manifestaciones clínicas los 4 casos (100%) presentaron un síndrome de hipertensión endocraneal, en 1 paciente además se añadió síndrome meníngeo y también en 1 paciente la hipertensión endocraneal se asoció a un cuadro de estado confusional agudo y a crisis convulsivas. En 3 de los 4 casos (75%) se presentó fiebre a la par del cuadro neurológico.

Dentro de la serología 1 paciente (25%) fue reactivo a Ig G para *Toxoplasma gondii*, en 3 de 4 (75%) casos hubo positividad para IgG de CMV y en 1 caso (25%) para IgM, en la totalidad de los casos hubo reactividad para IgG (100%) de VHS 1 y 2 y en 1 caso (25%) para IgM, en 1 caso (25%) hubo reactividad para Ig G de Epstein-Barr, y 1 caso presentó positividad en el VDRL a título de 1:16.

En el cultivo de LCR en este hubo crecimiento de *Cryptococcus neoformans* en 2 pacientes (50%) en el análisis de LCR, se tiene una media de celularidad media de 14 células, estando solamente 1 paciente (25%) por encima de las 10 células, la proteinorraquia media fue de 33.47 mg/dl, estando 2 casos (50%) por encima de los 35 mg/dl, la glucorraquia medio fue de 19.87, 3 casos (75%) estuvieron por debajo de 45 mg/dl, la presión de apertura solamente fue reportada en 1 caso siendo esta de 15 cmH<sub>2</sub>O.

En la imagenología por RMN 1 paciente (25%) tuvo como reporte Hidrocefalia y en 3 casos (75%) el estudio fue normal, en ningún caso se realizó SPECT cerebral ni biopsia.

Finalmente se describe que 2 pacientes (50%) sobrevivieron y 2 pacientes (50%) fallecieron durante el internamiento.

#### TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Con este diagnóstico se encontraron 3 pacientes, la media de edad de este grupo fue de 47 años de edad, 2 casos (66.66%) se encontraron en el rango de edad entre 30 y 50 años, mientras que un caso (33.33%) fue mayor de 50 años, en el sexo de los pacientes dos casos fueron masculinos (66.66%) y 1 femenino. Dos casos (66.66%) tuvieron el diagnóstico de VIH dentro de los dos años previos al internamiento, mientras que 1 paciente tuvo este diagnóstico realizado con más de 5 años.

La cuenta de CD4 en este grupo tuvo una media de 105 células CD4/mm<sup>3</sup>, 2 pacientes (66.66%) tuvieron un conteo de CD4 menores a 50 células, 1 caso tuvo un conteo mayor a 200 células. La carga viral media fue de 133333, 2 casos (66.66%) tuvieron una carga viral indetectable al momento de la neuroinfección mientras que 1 paciente presentó la carga viral mayor a 100000 copias RNA/mm<sup>3</sup>.

En 2 pacientes (66.66%) se llevaba un esquema de tratamiento antirretroviral.

En las manifestaciones clínicas los 3 pacientes de este grupo (100%) se presentaron crisis convulsivas, en 2 de ellos (66.66%) focalización, mientras que en 1 paciente (33.33%) se presentó estado confusional agudo y síndrome de hipertensión endocraneal. Destaca que ninguno de los pacientes presento fiebre junto al cuadro neurológico.

En los datos serológicos ninguno tuvo reactividad a anticuerpo contra el Toxoplasma, los 3 pacientes presentaron reactividad a IgG de tanto CMV como VHS tipo 1 y 2, 1 caso presentó reactividad a IgG de virus Epstein-Barr, ninguno a VDRL.

En dos pacientes (66.66%) el cultivo dio crecimiento para *Mycobacterium tuberculosis*, en el análisis de LCR este se realizó únicamente en dos casos (66.66%), se tuvo una media de celularidad de 5 células, estando en ambos casos el coteo por debajo de 10 células, el promedio de proteinorraquia fue de 176.8 mg/dl, los dos pacientes presentaron una proteinorraquia mayor a 35 mg/dl, la glucorraquia media fue de 31.5 mg/dl, ambos casos presentaron glucorraquia menor a 45 mg/dl.

En la imagenología destaca que en 2 pacientes (66.66%) el hallazgo fueron lesiones ocupantes que realzan al contraste, el caso restante (33.33%) fue compatible con hidrocefalia. En 1 pacientes de los 3 se realizó SPECT cerebral con un reporte de linfoma vs. Infección.

En dos pacientes (66.66%) se realizó biopsia cerebral, en un caso se reportó compatible con Tuberculosis, en el otro muestra datos de gliosis, desmielinización, edema y microabscesos.

Finalmente se describe que los 3 pacientes de este grupo sobrevivieron al internamiento.

#### INFECCIÓN DEL SNC POR VIRUS HERPES SIMPLE.

Se encontraron 3 pacientes con este diagnóstico final, el promedio de edad fue de 49.33 años, 2 pacientes (66.66%) fueron mayores a 50 años y el paciente restante estuvo en el rango entre los 30 y 50 años. La totalidad de los pacientes fueron de sexo masculino. En 2 casos (66.66%) el tiempo de diagnóstico de VIH fue mayor a 5 años, el paciente restante tuvo un tiempo de diagnóstico de VIH entre 2 y 5 años.

En lo que respecta al estatus inmunológico destaca la media de linfocitos CD4 que fue de 418.6, los 3 pacientes tuvieron al diagnóstico más de 200 células/CD4, uno de ellos tuvo un conteo mayor a 500 CD4/mm<sup>3</sup>. La carga viral fue determinada solamente en dos pacientes (66.66%), la media fue de 23490 copias/mm<sup>3</sup>, 1 paciente presentó carga viral indetectable y el otro pacientes se encontró en un rango entre 10000 y 100000. Destaca que la totalidad de los pacientes de este grupo recibían tratamiento antirretroviral previo al cuadro de neuroinfección.

En las manifestaciones clínicas 2 pacientes (66.66%) presentaron como clínica un estado confusional agudo, en 1 caso (33.33%) se presentó tanto mononeuropatía craneal del IV par y cuadro de focalización. Uno de los pacientes (33.33%) presentó fiebre concomitante con el cuadro neurológico.

La serología muestra que 2 casos (66.66%) presentaron reactividad a IgG contra Toxoplasma, la totalidad de los pacientes tuvo reactividad a IgG tanto de CMV como de HSV tipo 1 y 2, ninguno presentó reactividad para IgM de este último virus, en ningún paciente hubo reactividad a anticuerpos contra virus Epstein-Barr, en 1 caso (33.33%) se presentó reactividad para VDRL a título de 1:16.

En los 3 casos (100%) de este grupo hubo hallazgo de ácidos nucleicos del HSV tipo 1 en LCR, en el análisis del LCR este se realizó en los 3 pacientes, la celularidad media fue de 16.6 células, destaca que 2 casos (66.66%) presentaron 0 células, en un caso fue mayor a 10 células. La proteinorraquia media fue de 79.86 mg/dl, en los 3 casos estuvo por encima de 35 mg/dl, la glucorraquia media fue de 57 mg/dl, los 3 casos tuvieron cifras por encima de 45 mg/dl.

En la imagenología destaca que se presentaron en 1 caso (33.33%) hallazgos de microangiopatía, reforzamiento meníngeo y una RMN normal. El SPECT cerebral se realizó en 1 paciente con hallazgo de hipoperfusión temporo parietal bilateral.

En ninguno de los casos de este grupo se realizó biopsia cerebral.

Finalmente se describirá que los 3 pacientes de este grupo sobrevivieron al internamiento.

#### INFECCIÓN DEL SNC POR CITOMEGALOVIRUS.

Con este diagnóstico se encontró 3 pacientes, el promedio de edad fue de 31.3 años, 2 paciente (66.66%) estuvieron en el rango entre 30 y 50 años y 1 pacientes fue menor a 30 años. Los 3 pacientes de este grupo fueron de sexo masculino. En relación al tiempo desde la realización del diagnóstico de VIH este fue en los 3 casos menor a 2 años.

En el conteo de linfocitos CD4 la media fue de 95.66 CD4/mm<sup>3</sup>, 2 casos (66.66%) tuvieron menos de 50 células CD4/mm<sup>3</sup>, el caso restante estuvo por encima de 200 células CD4/mm<sup>3</sup>. La carga viral media fue de 77 200, un paciente (33.33%) estuvo en el rango entre 200 y 1000 copias RNA/mm<sup>3</sup>, 1 paciente entre 1000 y 10000 copias y 1 caso presentó más de 100000 copias RNA/mm<sup>3</sup>. En un paciente (33.3%) se tenía un esquema de tratamiento antirretroviral previo al internamiento.

Dentro de las manifestaciones clínicas destaca que en los 3 pacientes se presentó alteraciones visuales como amaurosis o retinitis, en 1 paciente (33.33%) se presentó además meningismo, focalización y crisis convulsivas. Ninguno de los pacientes presentó fiebre junto con el cuadro neurológico.

En la serología destaca que ninguno de los pacientes presentó reactividad a anticuerpos contra Toxoplasma y los 3 pacientes presentaron reactividad a IgG contra CMV y HSV 1 y 2, ninguno presentó reactividad a IgM para CMV. Tampoco ningún paciente fue reactivo a virus Epstein-Barr ni VDRL.

El cultivo para LCR fue positivo en 1 paciente (33.33%) con crecimiento para Candida sp. En el análisis citoquímico de LCR la celularidad media fue de 3.3 células, los 3 pacientes (100%)

presentaron conteos menores a 10 células. La proteinorraquia media fue de 70 mg/dl, 2 casos (66.66%) presentaron más de 35 mg/dl. La glucorraquia media fue de 25.3 mg/dl, en los tres pacientes esta fue menor a 45 mg/dl.

En la imagenología por RMN esta se realizó en 2 de los 3 pacientes (66.66%), en los dos casos fue normal. En ningún paciente de este grupo se realizó SPECT cerebral.

En ningún paciente de este grupo se realizó biopsia cerebral.

Un paciente de este grupo (33.33%) falleció durante el internamiento, dos pacientes (66.66%) sobrevivieron.

#### OTROS DIAGNÓSTICOS FINALES.

Los pacientes que tuvieron diagnostico final que solamente se presentó en un caso serán descritos en las siguientes tablas.

Diagnostico Final	Edad	Sexo	Tiempo desde el diagnóstico de VIH (meses)	Linfocitos CD4/mm <sup>3</sup>	Carga Viral (Copias RNA-VIH/mm <sup>3</sup> )	Uso de TARGA
Encefalitis por SRA	18	Masculino	Internamiento	24	10000000	No
Histoplasmosis Diseminada	25	Masculino	1	21	593000	No
LMP	39	Masculino	Internamiento	83	592000	No
Linfoma Primario de SNC	24	Masculino	3	23	NSR	Si
Meningitis Bacteriana	25	Masculino	Internamiento	198	NSR	No
Neurosífilis	24	Masculino	Internamiento	286	408000	No
Schwannoma	56	Masculino	240	625	50	Si

**Tabla 9** Descripción de los pacientes con un solo caso por diagnostico final. VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humano, TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad, SRA: Síndrome retroviral agudo, LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva, SNC: Sistema nervioso central.

Diagnostico Final	Cuadro Clínico	Fiebre	Serología	Cultivo LCR
Encefalitis por SRA	Síndrome Meníngeo	Si	IgG CMV/IgG VHS	Negativo
Histoplasmosis Diseminada	Hipertensión Endocraneal	Si	IgG CMV/IgG VEB	No se realizó
LMP	Focalización	No	Negativo	Virus JC (PCR)
Linfoma Primario de SNC	Hipertensión Endocraneal Síndrome Meníngeo	Si	IgG CMV/IgG VHS	Negativo
Meningitis Bacteriana	Síndrome Meníngeo	Si	IgG CMV/IgG VHS	Negativo
Neurosífilis	Ninguno neurológico	Si	VDRL positivo	Negativo
Schwannoma	Estado Confusional Agudo	No	IgG CMV/IgG VHS	No se realizó

**Tabla 10** Descripción de los pacientes con un solo caso por diagnostico final. SRA: Síndrome retroviral agudo, LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva, SNC: Sistema nervioso central, IgG: Inmunoglobulina G, CMV: Citomegalovirus, VHS: Virus Herpes Simple, VEB: Virus de Epstein-Barr, VDRL: Venerean Disease Reaserch Laboraratory.

Diagnostico Final	Células LCR	Proteínas LCR	Glucosa LCR	Imagenología RMN	SPECT
Encefalitis por SRA	6	76	74	Reforzamiento Meníngeo	No se realizó
Histoplasmosis Diseminada	NSR	NSR	NSR	Normal	No se realizó
LMP	3	45	50	Lesiones Múltiples Desmielinización	No se realizó
Linfoma Primario de SNC	0	11.9	56	Lesión Ocupante	Compatible con Neoplasia
Meningitis Bacteriana	64	222	62	Normal	No se realizó
Neurosífilis	8	63	53	Normal	No se realizó
Schwannoma	NSR	NSR	NSR	Lesión en L5-S1	No se realizó

**Tabla 11** Descripción de los pacientes con un solo caso por diagnostico final. LCR: Líquido Cefalorraquídeo, RMN: Resonancia Magnética Nuclear, SPECT: Tomografía Computada por Emisión de Fotón Único, SRA: Síndrome retroviral agudo, LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva, SNC: Sistema nervioso central.

Diagnostico Final	Biopsia Cerebral	Desenlace
Encefalitis por SRA	No se realizó	Sobrevivió
Histoplasmosis Diseminada	No se realizó	Defunción
LMP	No se realizó	Sobrevivió
Linfoma Primario de SNC	Compatible con Linfoma Primario de SNC	Sobrevivió
Meningitis Bacteriana	No se realizó	Sobrevivió
Neurosífilis	No se realizó	Sobrevivió
Schwannoma	No se realizó	Sobrevivió

**Tabla 12** Descripción de los pacientes con un solo caso por diagnóstico final. SRA: Síndrome retroviral agudo, LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva, SNC: Sistema nervioso central.

## ANÁLISIS BIVARIADO

De acuerdo a los objetivos del presente estudio se analizarán la probabilidad de muerte intrahospitalaria según las variables previamente descritas.

### *Factores Demográficos*

Se analizó la relación entre la mortalidad intrahospitalaria y los grupos de edad de los pacientes en cuestión, en el grupo de pacientes de edad menor a 30 años se tuvo una prueba de Chi cuadrado con un valor de 3.17, con un riesgo relativo de 3 para mortalidad (IC 0.9675 a 9.3019)  $p=0.057$ , para el grupo de edad entre 30 y 50 años la prueba de Chi cuadrado de 0.85 y el riesgo relativo de 0.73 para mortalidad con IC 0.2316 a 2.2840 y una  $p=0.58$ , no hubo asociación entre el grupo de edad mayor a 50 años y mortalidad.

Para los pacientes con sexo masculino se tiene un Chi cuadrado de 4.64, con un riesgo relativo de 0.63 (IC 0.3066 a 1.3011) con  $p=0.21$ , con el sexo femenino el Chi cuadrado también fue de 4.64 con un RR de 8 (IC 0.8941 a 71.5780) con  $p=0.06$ .

### *Factores Inmunológicos y Virales*

En relación al tiempo desde el diagnóstico del VIH los pacientes que tuvieron un diagnóstico en menos de dos años y se asoció a mortalidad se tuvo una prueba de Chi cuadrado de 0.69, con un RR de 1.33 con IC de 0.7572 a 2.3478 y una  $p=0.32$ , en el grupo de pacientes con más de 5 años de diagnóstico se tuvo una prueba de Chi cuadrado de 0.05, con un RR de 0.80, con IC 0.1184 a 5.4045 y una  $p=0.81$ .

En lo que respecta al número de Linfocitos CD4 el grupo de pacientes con cifras menores de 50 CD4/mm<sup>3</sup> se relacionó con mortalidad con una prueba de Chi cuadrado de 3.29 con un RR de 2.14 (IC 0.9412 a 4.8786) con  $p= 0.07$ , los pacientes con CD4 entre 50 y 200 tuvieron una asociación a mortalidad con RR de 0.8 (IC 0.1184 a 5.4045) con  $p=0.81$  y una prueba de Chi cuadrado de 0.05.

En relación a la carga viral se asoció a mortalidad el grupo de pacientes con carga viral mayor a 100 000 copias de RNA viral/mm<sup>3</sup> donde se obtuvo un RR de 2.86 con un IC de 1.5723 a 5.1918 y una  $p=< 0.05$  con prueba de Chi cuadrado de 5.67, en el resto de los grupos no hubo asociación con mortalidad.

Otra variable a analizar es el uso previo de tratamiento antirretroviral de gran actividad, sin embargo destaca que ninguno de los pacientes asociados a mortalidad llevaba este tratamiento.

#### *Factores Clínicos*

En lo que respecta al cuadro clínico presentado por los pacientes previo al diagnóstico de neuroinfección y su asociación a mortalidad se tiene en primera instancia que el cuadro de Hipertensión Endocraneal tuvo una asociación a mortalidad con un RR de 4.00 con un IC (1.5012 a 10.6578) y una  $p= <0.05$  y una prueba de Chi cuadrado de 6.62. Las crisis convulsivas tuvieron un RR asociado a mortalidad de 4.00 con IC de 1.1288 a 14.1748 y una  $p= 0.03$  y una prueba de Chi cuadrado de 4.44. El cuadro de focalización presentó una prueba de Chi cuadrado de 0.69 con un RR de 0.50 con (IC 0.0799 a 3.1276)  $p= 0.45$ . El síndrome confusional agudo y el síndrome meníngeo presentaron datos similares con una prueba de chi cuadrado de 0, con un RR de 1, (IC 0.1409 a 7.0993)  $p= 1.00$ .

Otra variable analizada fue la presencia de fiebre durante el cuadro clínico encontrándose que una asociación positiva a este síntoma presenta un RR de 1.5 (IC 0.6131 a 3.6696) y una  $p=0.37$  y una prueba de chi cuadrado de 0.65 con mortalidad.

### *Factores Paraclínicos*

En lo referido a la serología para infecciones oportunistas se analiza la presencia de IgG contra Toxoplasma, se encuentra un RR de 1.33 con un IC de 0.3763 a 4.7249 y una  $p=0.65$ , la presencia de IgG para CMV tuvo un RR 1.24 (IC 1.0040 a 1.5562)  $p= 0.04$  con una Chi cuadrada de 1.19. En la serología para HSV la presencia de IgG se asoció a mortalidad con un RR de 1 (IC 0.6126 a 1.6323)  $p=1$ .

En el análisis citoquímico se evaluara la asociación con mortalidad por las diferentes partes que tiene este estudio, en la celularidad el hecho de tener un número de células mayor a 10 tuvo un RR de 2 (IC 0.2235 a 17.8945) con una  $p=0.53$  una prueba de Chi cuadrado de 0.38, un conteo con menos de 10 células tuvo con la asociación a mortalidad un RR de 0.57 con un IC de 0.1881 a 1.7360 y una  $p= 0.32$ , con una prueba Chi cuadrado de 1.56. En lo que respecta a la proteinorraquia un nivel de más de 35 mg/dl tuvo una asociación a mortalidad con una RR de 0.30 (IC 0.0518 a 1.8288) con una  $p=0.19$  y una prueba de Chi cuadrado de 3.29, un nivel inferior a 35 mg/dl se asoció a mortalidad con un RR de 2.66 (IC 0.5968 a 11.9151) con una  $p=0.20$  y una prueba de Chi cuadrada de 1.56. En el análisis de glucorraquia y la asociación a mortalidad, un nivel por debajo de 45 mg/dl se asoció a mortalidad con un RR de 1.14 (IC 0.3346 a 3.9041) con una  $p=0.83$  y una prueba de Chi cuadrado de 0.04, niveles de glucorraquia mayor a 45 mg/dl se asociaron a mortalidad con un RR de 0.44 con un IC de 0.0721 a 2.7398 y una  $p=0.38$  y un Chi cuadrado de 1.04.

En los hallazgos imagenológicos de RMN un hallazgo reportado como normal tuvo una asociación a mortalidad con un RR de 2 (IC 0.7506 a 5.3289) con  $p=0.16$  y un Chi cuadrado de 1.56. El hallazgo de lesiones ocupantes que refuerzan al contraste se asoció a mortalidad con un RR de 0.57 (IC 0.0897 a 3.6416) con  $p=0.55$  y una prueba de Chi cuadrado de 0.41. La presencia de Hidrocefalia presentó un RR de 4 (IC 0.2992 a 53.4705) con  $p=0.29$  y una prueba de Chi cuadrado de 1.22.

### *Diagnóstico Final*

Finalmente se describirá la asociación entre las etiologías concluidas con el diagnóstico final y su asociación a mortalidad.

El diagnóstico más frecuente en los pacientes fallecidos fue la Criptococosis meníngea esta se asoció a mortalidad con un RR de 4 (IC 0.7326 a 21.8391) con  $p=0.11$  la prueba de Chi cuadrado dio un resultado de 2.68. La toxoplasmosis cerebral tuvo una asociación a mortalidad con un RR de 1.00 con un IC de 0.1409 a 7.0993 con una  $p=1.0$  Finalmente se valoró la asociación a mortalidad del cuadro infeccioso por CMV encontrando que hay una RR de 2.00 (IC 0.2235 a 17.8945) con  $p=0.53$  y una prueba de Chi cuadrado de 0.38.

### **DISCUSION**

Basándonos en un estudio previo realizado sobre el tema que nos concierne (4) se calculó un tamaño de muestra de aproximadamente 50 pacientes, durante la revisión de censos de nuestro servicio durante los años que comprende este estudio (2011 – 2014) se encontró 39 pacientes y de ellos solamente se tuvo acceso a 25 expedientes clínicos, siendo los motivos de esta dificultad el hecho de que el archivo de nuestro hospital no contaba con los expedientes en el momento de la búsqueda y también el hallazgo de expedientes incompletos donde fue imposible hallar los datos buscados, destacamos que entre los pacientes fallecidos fue más complicado la obtención de los expedientes clínicos resultando el número comparativamente menor de pacientes con muerte intrahospitalaria que formaron parte de nuestro estudio.

En relación a los resultados el hecho de que en la totalidad de los pacientes los diagnósticos más frecuente sea la Toxoplasmosis cerebral, la Criptococosis meníngea y la Tuberculosis del SNC coincide con la literatura publicada en México (4,18,19), en la Infección por HSV tipo 1 no hubo correlación entre el porcentaje de pacientes encontrados en nuestro estudio (12%) con el reportado en la literatura mexicana (3%) (18). La frecuencia de otro tipo de infecciones del SNC

como la Leucoencefalopatía multifocal progresiva, el Linfoma primario de SNC o la Meningitis aséptica fue similar en nuestro estudio como en la literatura (menor al 5%).

Comparando con la mortalidad global reportada en estudios previos (4,18) la cual ronda el 35%, nuestro estudio presenta una mortalidad de 20%, sin embargo hay que destacar que la imposibilidad de obtener un mayor porcentaje de expedientes clínicos en los pacientes fallecidos infravalora este valor.

En relación a la edad esta coincide con los promedios de edad de estudios similares (4,18) la cual ronda los 35 años de edad, siendo el nuestro de 37 años de edad, asimismo en el rango de edades también las frecuencias es similar, encontrando cerca de 50% de los casos en el grupo de edad entre 30 y 50 años, con alrededor de 25% pacientes menores a 30 años, habiendo una discrepancia en el grupo de edad mayor a 50 años ya que nuestro estudio muestra un porcentaje alto (28%) respecto a el estudio de Ramírez y col. (19) el cual presentó en este grupo de edad solamente 5%.

Con respecto al sexo de los pacientes nuestro estudio muestra una superioridad en los hombres comparable con el estudio realizado en México por Ramírez y col (19) (>85%), en el estudio realizado en China por Dai y col. (18) hubo menor proporción de pacientes del sexo masculino (75%).

Una variable de nuestro estudio fue el tiempo desde el diagnóstico de VIH en estos pacientes y llama la atención que el porcentaje de diagnóstico reciente, es decir realizado después del inicio del internamiento por la complicación neurológica (24%) fue muy similar al hallado en el estudio chino, en el estudio mexicano realizado en la década del 2000 (4) destaca que el 66% de los pacientes no conocían su estatus de portadores de VIH antes del cuadro neurológico, esto es relacionado seguramente al tiempo en que se tomó la cohorte, previo al año 2000 y la menor

accesibilidad de la detección del virus. Asimismo, destaca el porcentaje relativamente alto de pacientes con diagnóstico de 5 años o más de VIH previa a la neuroinfección (24%).

Con respecto al uso previo de un esquema de tratamiento antirretroviral de gran actividad TARGA en nuestro estudio muestra que solamente 48% de los pacientes llevaba este tratamiento, el estudio de Dai y col (18) da un valor no significativamente diferente de 56%, en nuestra cohorte no se tomó variables como el tiempo desde el inicio del TARGA o los medicamentos que lo contenían, el estudio chino (18) muestra que los tratamientos están basados en medicamentos antiguos como el AZT, 3TC, D4T o NVP.

En relación a la cuenta de CD4 de los pacientes previo al diagnóstico de la neuroinfección asociada a VIH destacamos que se tuvo una media de 158 CD4/mm<sup>3</sup> con un porcentaje de 44% de los pacientes con menos de 50 células, cercano al estudio chino (18) el cual tuvo un 53% de pacientes con ese recuento, existiendo un mayor proporción de pacientes con una inmunidad más conservada, al respecto 32% de los pacientes tenían más de 200 células CD4 mientras que en el mencionado estudio solamente eran el 20% de los casos, atribuimos esta diferencia al hecho de que en nuestro estudio hay más proporción de pacientes con infección por VHS tipo 1, neurosífilis y neoplasias que tienen un conteo mayor de CD4. Resaltamos el hecho de que en ninguno de los estudios revisados como parte de esta discusión se toma en cuenta la carga viral de VIH en los pacientes con neuroinfección.

Otra variable analizada es la proporción de pacientes que contaba con tratamiento antirretroviral de gran actividad previo al internamiento por el cuadro que nos ocupa, en nuestro caso son 52% de los pacientes que no tenía la terapia, mientras que en el estudio de Dai y col (18) son 26.7% de los pacientes que tienen esta característica, hay que destacar que la proporción de pacientes con diagnóstico de VIH después del internamiento por neuroinfección es de 28% lo que habla que hay un 24% de los pacientes que ya con diagnóstico establecido de VIH no tenían un esquema antirretroviral o lo habían abandonado.

Las manifestaciones clínicas se puede hacer una comparación con el estudio realizado en México (4), en este estudio se clasifica las manifestaciones clínicas por síntomas y no por síndromes como en nuestro caso, destacando que la cefalea es el síntoma predominante con 42%, lo cual puede compararse con el 52% de los pacientes de nuestro estudio que presentan un síndrome compatible con el síntoma de cefalea (meningismo o hipertensión endocraneal) teniendo solamente un 23% de pacientes con síntomas compatibles con focalización (paresia, afasia o alteraciones sensitivas) lo cual contrasta con nuestro estudio donde 36% de los pacientes tenían un cuadro de focalización, en relación a las crisis convulsivas en nuestro estudio una mayor proporción de pacientes presentaron este cuadro (24%) en comparación con el estudio citado en el cual solamente el 9.4% de los pacientes presentaron las crisis convulsivas, algo que se debe destacar es que la mayoría de los pacientes en el estudio mexicano (4) presentaron crisis convulsivas parciales simples (50%) mientras que solamente el 40% de los pacientes presentó crisis generalizadas, esta discriminación no se realizó en nuestro estudio, otros datos que llaman la atención es la alta presencia de un síndrome confusional agudo en nuestro estudio (20%) en relación al estudio al que realizamos la comparación donde solamente 3% presentaron este cuadro, las manifestaciones visuales se presentaron en proporción similar en los dos estudios (8% vs 5.4%). En ninguno de los estudios revisados como parte de esta discusión se cuantifico la proporción de pacientes que presentó fiebre.

Los datos de la serología para las infecciones oportunistas es un aspecto que no fue evaluado en las cohortes previas de neuroinfección y VIH, destaca el porcentaje de pacientes que resulto seropositivo para Citomegalovirus y para Virus Herpes Simple tipo 1 y 2 (84% de los pacientes de nuestro estudio en ambos casos) esto habla de la ubicuidad de esta infección (16), asimismo la proporción de pacientes con seroreactividad a los anticuerpos contra toxoplasma también es similar a la población general (11), destaca que la serología para virus de Epstein Barr no fue realizada en todos los pacientes, así tampoco el VDRL.

También se valoró la realización de cultivo u otro medio microbiológico que determinara la presencia de los microorganismos en LCR, siendo para los virus el estudio de PCR el preferido, destaca que al 47% no hubo éxito en el aislamiento o demostración del microorganismo causante del cuadro, esto se puede deber a que no se cuenta en la unidad con PCR para *Toxoplasma* u otros agentes como virus JC o Virus Epstein Barr o CMV, o a la presencia de un tratamiento antimicrobiano previo a menudo de amplio espectro.

En lo concerniente al examen de líquido cefalorraquídeo el primer hecho que nos llama la atención es que a solamente el 76% de los pacientes del estudio se les realizó la punción lumbar y por ende el análisis del LCR que conlleva esta variables, esto se explica por los casos donde una lesión ocupante evidenciada en la imagenología hace tomar precauciones a los tratantes sobre el riesgo de una punción lumbar de producir herniación de amígdalas cerebelosas. Asimismo se evidencia que la mayor parte de los pacientes del estudio tiene ausencia de pleocitosis en el LCR lo cual coincide con lo descrito en la literatura sobre el hecho de que la mayoría de las infecciones de SNC asociadas a VIH puede tener conteos de células en LCR dentro de rangos normales, asimismo la media de concentración de proteínas en LCR y el hecho de que la mayoría de los pacientes del estudio (73%) presentaron valores de proteinorraquia por encima de 35 mg/dl también coincide con la literatura sobre las infecciones comentadas, asimismo la media de glucorraquia fue de 42 mg/dl y cerca de la mitad de los pacientes (47%) tuvo cifras menores a 45 mg/dl lo cual coincide con la cantidad de pacientes con diagnóstico de infección por levaduras o micobacterias (2). También hay que destacar que solamente a un paciente se le realizó una medición de la presión de apertura de LCR, evidenciando así que no se maneja de modo adecuado los cuadros de neuroinfección sobre todo por *Cryptococcus neoformans* donde estos valores pueden tener implicaciones diagnosticas pero principalmente terapéuticas, algo que hay que destacar es el hecho de que en ninguno de las otras cohortes revisadas para esta discusión se valoró el análisis del LCR en los pacientes con neuroinfección y VIH.

Otra variable analizada son los hallazgos en los estudios de imagenología primordialmente en RMN, primero destacamos el hecho de que en dos pacientes no se realizó este estudio, correspondientes a una lesión aparentemente neoplásica medula espinal y un caso de uveítis donde se sospechó infección por CMV, del resto de los pacientes destaca que el hallazgo imagenológico de tipo patológico más frecuente fueron las lesiones o lesión ocupante con reforzamiento al contraste en forma de anillo con 34%, algo muy destacado es que también con el 34% de los casos se encontró un estudio de RMN que fue catalogado como normal por el equipo de radiología del hospital este aspecto puede ser considerado posible para algunos cuadros infecciosos como la criptococosis, la infección por HSV o la neurosífilis, (2, 13, 17) otros hallazgos por orden de frecuencia fueron el reforzamiento meníngeo, hidrocefalia ambos con 8%, más adelante se discutirá en relación a cada etiología los hallazgos imagenológicos.

Algo que también se analizó fue los hallazgos en el SPECT cerebral destacando que solamente en el 20% de los pacientes se realizó este procedimiento diagnóstico, hay que aclarar que inclusive en la literatura este estudio solo es necesario cuando existe una duda diagnóstica sobre un cuadro de lesiones ocupantes que no responden a tratamiento contra Toxoplasma y que deben ser diferenciadas de un linfoma primario de SNC (20), destacamos sin embargo que en nuestra serie de casos el 60% de las ocasiones no pudo este procedimiento discernir la probabilidad de una etiología determinada, en 2 casos fue más útil sugiriendo un proceso infeccioso que termino como Toxoplasmosis y en otro paciente indicando datos de hipoperfusión temporal y parietal en un caso que también fue diagnosticado como infección del SNC por HSV tipo 1 algo que también coincide con los datos encontrados en la literatura (3), algo interesante también es que en el único caso de LPSNC el SPECT con talio se mostró ambiguo sugiriendo una neoplasia vs cuadro infeccioso.

Finalmente la última variable analizada en la totalidad de los pacientes fue una eventual biopsia cerebral, procedimiento diagnóstico complejo que a menudo es el último eslabón de la cadena diagnóstica, en nuestro estudio solamente se realizó en el 24% de los pacientes, no se encontró en la literatura revisada datos relacionados a biopsia cerebral en pacientes con neuroinfección y VIH, destaca que en el 50% de los pacientes a los que se les realizó la biopsia se obtuvo el diagnóstico de Toxoplasmosis cerebral, en dos casos se estableció en diagnóstico de Tuberculosis meníngea y en un caso un linfoma primario de SNC.

## PACIENTES FALLECIDOS

Ya se discutió la mortalidad global de los pacientes del estudio, a continuación se evaluará las variables del estudio en los pacientes fallecidos, en primera instancia destaca que dos de los cinco pacientes que fallecieron tuvieron el diagnóstico de Meningitis criptocócica un cuadro que tiene una asociación bien establecida con mortalidad así como el caso de Toxoplasmosis cerebral que también en las series revisadas se asocia a mortalidad alta, tal es el caso del estudio retrospectivo de Ramírez- Crescencio y col. (18) donde se evidencia que la Criptococosis con 21.6% y la Toxoplasmosis con 9.32% fueron los dos diagnósticos preponderantes dentro de los pacientes que fallecieron en el internamiento, no sucedió así en el estudio chino de Dai y col (19) donde la tuberculosis y la toxoplasmosis cerebral fueron los diagnósticos que más mortalidad tuvieron, seguidos por la meningitis por criptococo, aunque hay que destacar que en esta serie solamente hubieron 8 casos de pacientes fallecidos, los casos fallecidos por Histoplasmosis diseminada y por una probable infección por CMV no tuvieron parangón en los estudios revisados.

El resto de las variables serán discutidas en el análisis bivariado para realizar la comparación entre los pacientes fallecidos y los pacientes sobrevivientes del estudio.

## CLASIFICACION POR ETIOLOGIAS

A continuación se discutirá las variables evaluando los pacientes por la etiología final que se concluyó al final del internamiento.

### *Toxoplasmosis Cerebral*

Destaca la coincidencia con toda la literatura revisada en relación a que esta es la infección de SNC más frecuente desde que la terapia antirretroviral de gran actividad fue implantada, asimismo lo fue en nuestra cohorte con el 20% de los casos. En relación a la edad de los pacientes esta fue similar a la literatura, específicamente a la cohorte de Jones y col (21) donde la media de edad fue de 41 años y en nuestro estudio es de 38 años, estando la mayoría de los pacientes en el rango de edad entre 30 y 50 años, el porcentaje de pacientes de sexo masculino en dicho estudio fue de 66% mientras que en nuestro estudio fue del 80%, destaca que en pacientes sin diagnóstico de VIH en este estudio la proporción fue mayor en mujeres. La media de células de 137 CD4/mm<sup>3</sup> coincidió con los reportes de la literatura donde se indica que esta infección es característica en pacientes con menos de 200 células CD4, además prueba de que esta infección puede aparecer inclusive hay tratamiento antirretroviral de por medio es que el 60% de los pacientes tenía un esquema de TARGA previo al diagnóstico (4). Dentro del cuadro clínico la presentación preponderante de focalización y crisis convulsivas coincide con lo descrito en la literatura aunque en esta también se incluye una alta frecuencia de estado confusional y cefalea, la fiebre que fue otra manifestación frecuente en los reportes de literatura solamente estuvo presente en nuestro estudio en el 40% de los pacientes. En los paraclínicos algo a destacar es el hecho de que el 100% de los pacientes en nuestra cohorte tuvo en su serología IgG contra el parasito algo que coincide con la frecuencia estimada en la literatura de 97%. Como previamente se comentó en la mayoría de los pacientes de este grupo no se realizó una punción lumbar diagnóstica por la asunción de la probabilidad de herniación cerebelosa como complicación de esta al encontrarse lesiones ocupantes de espacio en la imagenología, en los dos casos donde si se realizó el estudio citoquímico del LCR no se encontró pleocitosis con una media de 8 células, la proteinorraquia

supero en ambos casos los 35 mg/dl y también en ambos casos la glucorraquia estuvo por encima de los 45 mg/dl lo que coincide con la literatura donde se establece que la proteinorraquia y glucorraquia puede estar normal o alterada.(11). En relación a la imagenología la totalidad de los pacientes presentó lesiones ocupantes que reforzaban con el contraste, algo que sin duda coincidía con la literatura sobre este tópico (11). Finalmente hay que destacar que en el 60% de los pacientes el diagnóstico se estableció por la biopsia cerebral, mientras en 2 casos que corresponden al 40% de los pacientes se obtuvo una respuesta adecuada al tratamiento específico para *Toxoplasma* y esa respuesta terapéutica de la neuroinfección fue la que estableció el diagnóstico, esto debido a que no se cuenta en nuestra unidad con amplificación de ácidos nucleicos para este parásito.

#### *Meningitis Criptocócica*

Otra de las principales etiologías de neuroinfección en nuestra cohorte fue la producida por esta levadura, destaca la alta tasa de letalidad de esta infección con un 50% de los casos de mortalidad en nuestro estudio lo cual coincide con el estudio realizado en el Instituto Nacional de Neurología (18) donde se tiene una mortalidad de 65% aproximadamente.

Dentro de la edad media de los pacientes con este diagnóstico este fue de 35% de los pacientes, lo cual es similar al estudio chino de epidemiología de la criptococosis donde se tiene una edad media de 38 años de edad (22). El estado inmunológico de los pacientes de este grupo de pacientes estuvo muy comprometido con una media de CD4 de 37 células, algo que coincide con la alta mortalidad de esta infección y con lo descrito en la literatura (13).

En las manifestaciones clínicas además de su rápida evolución hacia el deterioro neurológico esta infección se caracteriza en la literatura por la clínica de cefalea y deterioro del estado de conciencia, en nuestra cohorte se tuvo que la totalidad de los pacientes con criptococosis meníngea presentó un síndrome de hipertensión endocraneal, otras manifestaciones fueron el

estado confusional agudo que se presentó en un caso así como el síndrome meníngeo y las crisis convulsivas, la fiebre que se ha descrito también en esta neuroinfección estuvo presente en el 75% de los casos (4).

Dentro de los estudios paraclínicos destaca que se realizó en la totalidad de los pacientes punción lumbar, en dos casos que conforman un 50% se realizó el aislamiento de la levadura en cultivo fúngico, destaca que las dos determinaciones de cultivo positivo se realizaron fuera de la unidad. Dentro del análisis del LCR si bien la media de celularidad fue de 14 células, solamente 1 paciente presentó más de 10 células en LCR lo cual coincide con la literatura que indica que esta puede estar incrementada o normal, asimismo el 50% de los pacientes presentó proteinorraquia por encima del valor de corte lo cual coincide con los datos revisados que muestran que este valor puede estar normal o incrementado, la glucorraquia en 75% de los casos estuvo disminuida algo que coincide también con la literatura (4), si bien se describe una sensibilidad del 75% para el estudio demostrativo de la capsula del hongo mediante la prueba de la tinta china, en nuestra cohorte se tuvo que el 100% de los casos presento esta prueba positiva, y además en dos casos de los cuatro fue el estudio que confirmo la etiología del cuadro. La neuroimagen en nuestra cohorte mostró una predominio de estudios sin alteraciones patológicas, sin embargo la literatura revisada muestra que puede encontrarse datos de reforzamiento, algo que no se corroboró en nuestra cohorte. El SPECT y la biopsia no fueron estudios de utilidad ni en nuestro estudio ni en la revisión de la literatura (13).

#### *Tuberculosis del SNC*

Con este diagnóstico se encontró a 3 pacientes de los cuales ninguno falleció durante el internamiento, algo que no coincide con la cohorte mexicana del INN donde este diagnóstico tuvo una mortalidad de 25% (18), dato que igual no coincide con la literatura mundial donde se tiene reportes de hasta mas de 50% de mortalidad (4), en primera instancia destaca que esta neuroinfección se presentó en nuestro estudio en pacientes por encima de los 30 años y

exclusivamente sucedió en pacientes del sexo masculino datos cercanos a la literatura revisada (18).

El conteo medio de células CD4 en los pacientes que tuvieron este diagnóstico fue de 103 células, lo que también coincide con nuestras referencias bibliográficas (4) donde se espera que con esta infección oportunista se tenga menos de 200 células CD4 por mm<sup>3</sup>, encontrando dos pacientes que presentaban menos de 50 células y otro con menos compromiso inmunológico al tener más de 200 células CD4.

Dentro de las manifestaciones clínicas se tuvo datos que no concuerdan con los datos que no arroja la literatura ya que el síndrome predominante fue las crisis convulsivas que se presentó en todos los pacientes que presentaban este cuadro, y en dos tercios de los pacientes se manifestó con cuadro de focalización neurológica, mientras que el estado confusional agudo y el cuadro de hipertensión endocraneal solo se presentó en una ocasión, mientras tanto la literatura revisada arroja que el cuadro predominante es el deterioro del estado de conciencia asociado a hipertensión endocraneal y las crisis convulsivas si bien se presentan no son tan comunes (12), por otra parte la fiebre es una manifestación muy frecuente y en nuestro estudio no se presentó en ningún paciente.

En los datos paraclínicos destaca que el diagnóstico fue realizado en dos pacientes mediante cultivo en medio de Lowenstein-Jensen y en otro paciente fue realizado mediante anatomía patológica, nos llama la atención que en ninguno de los tres casos se realizó PCR para amplificación de ácidos nucleicos siendo que este procedimiento esta validado para el LCR (4). En el análisis citoquímico del LCR vemos que hay coincidencia entre nuestros resultados y la literatura tanto en la proteinorraquia y la glucorraquia, sin embargo en el conteo celular de LCR no se tiene la pleocitosis que se describe (13), a esto probablemente afecte el manejo antibiótico de amplio espectro que llevan los pacientes antes de ser evaluados.

En las manifestaciones radiológicas en 2/3 de los pacientes hubo datos de lesiones ocupantes y en restante hidrocefalia, ambas posibilidades son frecuentes según la literatura revisada (4).

### *Infección por Virus Herpes Simple*

La infección del SNC por el virus Herpes Simple estuvo presente en 3 casos de los en los tres casos fue por VHS tipo 1, en la edad de los sujetos esta se encuentra con la media más alta de todos los tipos de infecciones que se describieron en esta cohorte con 49 años, dos de los tres pacientes en cuestión tuvieron más de 50 años además todos los pacientes fueron de sexo masculino, estos datos coinciden con el hecho de que en la era de la terapia antirretroviral de gran actividad haya un cambio de patrón en las complicaciones neurológicas asociadas a VIH con un viraje de las infecciones asociadas a inmunodepresión severa (Criptococosis, infecciones por CMV, LMP) a entidades que pueden asociarse a inmunodepresiones más leves como la encefalitis asociada a Virus Varicela Zóster VVZ, o la infección por Virus Herpes Simple VHS 1 o 2. (23). Esto último también sucede con el caso de los linfocitos CD4 ya que en este grupo de pacientes se encontró un tiempo no menor a 2 años de diagnóstico de la infección y en los tres casos se tenía un esquema de tratamiento antirretroviral. (23).

En lo que respecta al conteo de CD4 estos se encontraron en una media de 413 células y en los tres casos estuvieron en una cifra mayor a las 200 células, algo que también coincide con lo planteado en el párrafo previo (23)

En lo concerniente a las manifestaciones clínicas los dos casos de estado confusional agudo y el caso donde solamente se presentó como una mononeuropatía craneal del IV par coinciden con la literatura, una manifestación menos frecuente de esta infección es el cuadro de focalización que también se reportó en nuestra cohorte, la fiebre que no es una manifestación frecuente en la infección por VHS se presentó en 1 de 3 pacientes. (17).

En los estudios paraclínicos en los tres casos de nuestro estudio fueron diagnosticados por amplificación de ácidos nucleídos mediante PCR para VHS tipo 1, algo que está bien validado ante la dificultad para realizar un cultivo viral y que tiene una sensibilidad cercana al 100%, asimismo el hecho de que en ninguno de estos pacientes se haya obtenido una serología con IgM habla sobre el hecho de que el cuadro neurológico a menudo es una reactivación viral de una infección mucocutánea previa (17), asimismo el hecho de que casi la totalidad de los pacientes de nuestra cohorte tengan positividad a IgG de VHS nos muestra que la serología en este caso no es un estudio de mucho ayuda para el diagnóstico de esta infección. En el análisis del LCR nuestro estudio coincidió con la literatura al encontrar una media de 17 células con un incremento de la proteinorraquia y una glucorraquia normal (4).

En las manifestaciones radiológicas en un caso se encontró reforzamiento meníngeo algo que está bien descrito en los estudios previos (4), y en el único caso donde se utilizó medicina nuclear (SPECT) se evidenció alteraciones vasculares en territorio temporal un hallazgo muy característico de la infección por VHS al frecuentemente afectar dichas localizaciones.

Finalmente hay que destacar que al ser esta infección poco asociada a hipertensión endocraneal o efecto de masa por lesiones cerebrales no tiene una mortalidad elevada algo que coincide con el hecho de que los tres casos de nuestra serie sobrevivieron al internamiento. (17)

#### *Infección por CMV*

Otro diagnóstico también encontrado en nuestra población con tres casos fue la de infección por CMV, hay que aclarar en primera instancia que en dos de los tres casos se estableció un cuadro de uveítis que por las características del paciente se atribuyó al virus en cuestión, el caso restante, que falleció durante el internamiento, fue un cuadro de meningitis crónica y retinitis que por las características clínicas y laboratoriales fue atribuida al CMV, lastimosamente en ninguno de los

tres casos se tuvo una confirmación de aislamiento viral o de amplificación de material genético, esto debido a que no contamos con ninguno de estos métodos en nuestra unidad.

En los datos epidemiológicos de los pacientes con esta entidad la edad y el sexo de los pacientes coincidieron con los datos obtenidos en la literatura, donde se describe que esta infección predominantemente afecta a pacientes de sexo masculino y por debajo de 30 años (16).

En la cuenta de CD4 se evidencia que se tuvo una media de 93 células por encima de lo descrito en la literatura (menos de 50 células), aunque hay que aclarar que un caso de los cuadros de uveítis tuvo más de 200 células y los dos casos restantes incluyendo el paciente que falleció tenían una inmunodepresión profunda fruto de su conteo menor de 50 células CD4. (4)

Las manifestaciones clínicas de nuestra cohorte estuvo dominada por las manifestaciones oftalmológicas que estuvieron presente en los tres pacientes, incluyendo el paciente que falleció donde además de datos de retinitis se encontró meningismo, focalización, crisis convulsivas y síndrome de hipertensión endocraneal, todas estas manifestaciones se presentan con frecuencia moderada excepto el cuadro de meningismo en lo que se encuentra descrito en la literatura. La fiebre no se presentó en ningún paciente, algo que contrasta con lo descrito. (16).

En los estudios paraclínicos como ya se mencionó previamente ningunos de los pacientes presentó diagnóstico definitivo por aislamiento o demostración de material genético viral al no contar con estos procedimientos en nuestro hospital, la serología tampoco mostró portadores de IgM para el virus aunque los tres pacientes como la gran mayoría de los pacientes del estudio presentaron IgG para CMV, algo concordante para reactivación viral. En el análisis de LCR fue discordante con la literatura en lo que respecta a glucorraquia ya que los tres pacientes presentaron menos de 45 mg/dl siendo que se describe este estudio como normal, las proteínas en LCR y la celularidad sin coincidieron con el cuadro descrito en la literatura (4).

En lo que respecta a la imagenología se describe que hasta en el 50% de los casos se puede encontrar un estudio normal, algo que se presenta en la totalidad de los supuestos casos de infección por CMV, el hallazgo más frecuente de lesiones periventriculares no fue encontrado en este estudio. (4)

## OTROS DIAGNOSTICOS

En este apartado se discutirán las etiologías mejor descritas en la literatura, se dejaron de lado entidades poco descritas como la meningitis bacteriana, el Schwannoma y la Histoplasmosis diseminada.

### *Linfoma Primario de SNC*

Este diagnóstico en otras series se toma como un cuadro neoplásico englobado dentro de las complicaciones neurológicas relacionadas con VIH, (18) aunque está bien establecida la relación de este con la infección por el Virus de Epstein-Barr, dentro de la epidemiología de esta entidad destaca que comprende solamente un 15% de todas las enfermedades linfoproliferativas asociadas a VIH, prueba de ello en las series revisadas estuvo en menos del 4% de los casos (18,19), en nuestro estudio solo se presentó un caso (4% de los diagnósticos)

En el caso que se presentó en nuestra cohorte se presentó un paciente menor de 30 años masculino, con un VIH de 3 meses de diagnóstico aunque en TARGA, con inmunodepresión profunda con un conteo de 23 células CD4, siendo que esta complicación está descrita con menos de 100 células (4).

La clínica en este paciente fue de hipertensión endocraneal y meningismo, el primero de estos cuadros está bien descrito en la enfermedad aunque muy frecuentemente asociada a déficits focales, algo que no se presentó en el caso de nuestra serie (4). La fiebre no se asoció a este cuadro, sin embargo aparece en nuestro paciente lo que podría indicar más que una presentación atípica la presencia de otra infección no neurológica, producto de su inmunodepresión.

En los datos paraclínicos de este paciente destaca que no hubo serología concordante para el Epstein Barr ni IgG ni IgM, aunque mas que esto la literatura asocia el cuadro a una determinación de PCR que evidencia material genético del virus en LCR (14), dicho estudio no esta disponible en nuestro centro. En lo que respecta al análisis del LCR este no presento ni pleocitosis ni alteraciones en la glucorraquia o proteinorraquia, lo cual coincide plenamente con lo descrito en la literatura (4).

Finalmente hay que destacar que la imagenología en este caso coincidió con las lesiones típicas descritas, el estudio de SPECT cerebral que es muy importante para realizar diagnóstico diferencial entre un cuadro infeccioso y neoplásico también en este paciente se fue a favor de la neoplasia orientando hacia el diagnostico final el cual estuvo confirmado por histopatología.

#### *Leucoencefalopatía multifocal progresiva.*

Esta entidad es también poco frecuente dentro del espectro de la neuroinfección en VIH, siendo reportada en solo el 3.3% en algunas series (19). En el caso de nuestra serie ocurrió en un paciente de entre 30 y 50 años de edad, masculino con diagnostico no conocido previamente de VIH y sin TARGA, con una cuenta de CD4 de 83 por mm<sup>3</sup>, coincidente con lo descrito (menos de 100 CD4, aunque puede ser mayor). (4)

Las manifestaciones clínicas en este caso fue un cuadro de focalización no asociado a fiebre, algo que junto a los cambios en estado neurológico es la presentación típica de esta enfermedad. (15)

En los estudios paraclínicos, el que más rendimiento diagnostico tiene por lo revisado es la amplificación del material genético del virus JC en LCR, algo que coincidió con el estudio de confirmación en este caso. (4) El análisis del LCR en el caso de nuestra cohorte mostró solamente hiperproteinorraquia discreta, algo también descrito en esta enfermedad junto con una eventual pleocitosis de predominio linfocítico. (15)

Finalmente en los estudios de imagenología destaca que en este estudio se presentaron lesiones desmielinizantes múltiples, aspecto que coincide con la literatura (4).

#### *Meningitis aséptica por síndrome retroviral agudo.*

En nuestra serie se describió un caso de esta entidad, en las series revisadas no se describe este cuadro (18,19) sin embargo se sabe que puede presentarse en un 24% de los casos de primoinfección por VIH o síndrome retroviral agudo (4), en el caso que se describió en nuestros resultados fue un paciente de sexo masculino de 18 años con factores de riesgo para adquirir la infección con una carga viral extremadamente alta (10.000.000 de copias de RNA viral), lo cual coincide con la descripción del cuadro, el conteo de CD4 de 23 células también está descrito aunque habitualmente no se tiene un grado de inmunodepresión tan notable como en la infección crónica por VIH. (24)

Dentro de las manifestaciones clínicas el cuadro del paciente se caracteriza por un síndrome meníngeo acompañado de fiebre, este último signo puede estar presente hasta en el 90% de los pacientes con la infección aguda. (24)

En los estudios complementarios el análisis bioquímico del LCR mostro datos muy correlacionados con un proceso viral con proteinorraquia elevada y glucorraquia normal aunque sin pleocitosis (24). Finalmente el estudio imagenológico de RMN mostró datos de reforzamiento meníngeo algo también esperado en el cuadro.

#### ANALISIS BIVARIADO

Finalmente se discutirá el análisis que se hizo de la relación entre las diferentes variables del estudio y la presencia de mortalidad intrahospitalaria durante la evolución del cuadro de neuroinfección.

En primera instancia al analizar la relación entre la edad de los pacientes y la mortalidad, el hecho de tener una edad menor a 30 años se asoció a un riesgo relativo de 3 para mortalidad con una  $p$  con tendencia a tener significancia estadística, esto se relaciona a que en pacientes mayores de 30 años hubo menos eventos fatales, en ocasiones relacionados a que estos pacientes tienen mayor número de CD4 y un tratamiento antirretroviral establecido, comparando con la literatura destaca que en un estudio coreano de Hee y col. la edad entre 30 y 50 años no se relacionó a mortalidad algo que si sucedió con los pacientes mayores a 50 años, aunque hay que destacar que estos resultados son en el contexto de un diagnóstico reciente (25). En lo que respecta al sexo de los pacientes llama la atención que el sexo femenino estuvo relacionado con una tendencia a mortalidad con un riesgo relativo de 8 aunque con una  $p=0.06$ , en el estudio previamente comentado se tiene que el sexo femenino tuvo un relación a mortalidad de 1.15 aunque no estadísticamente significativa  $p=0.8$  (25)

En relación al los factores inmunológicos no encontramos una asociación de peso estadístico entre el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de VIH y la aparición del cuadro neurológico, en la bibliografía revisada tampoco hubo una asociación estadística en relación aun cuando en dicho estudio hubo un RR de 2 para mortalidad cuando se asociaba a un tiempo de 5 a 10 años desde el diagnóstico de VIH (25). En relación al conteo de CD4 en los pacientes se encontró una tendencia a la asociación estadísticamente significativa en relación a un conteo menor a 50 células y el desenlace en mortalidad con un RR de 2.14 y una  $p=0.06$ , estos resultados son esperables y concuerdan con la literatura revisada (25) donde coincidentemente se tiene solo una relación estadística ( $p < 0.05$ ) en el caso de un conteo menor a 50 células, encontrando solamente una tendencia a la misma con un conteo entre 50 y 100 células CD4, en otro estudio realizado en Uganda por Moore y col (26) hubo una media de 74 células en los pacientes fallecidos en relación a los pacientes sobrevivientes que tuvieron una media de 134 células, en este mismo estudio el riesgo relativo fue de 4.25 con  $p < 0.05$  en asociación a mortalidad. Finalmente en lo que respecta a la carga viral se encontró una asociación entre mortalidad y cargas mayores a 100.000 copias

con una  $p < 0.05$  y con un riesgo relativo de 2.86, comparando con la literatura se encuentra que en el estudio realizado en Uganda hubo un riesgo relativo asociado a mortalidad de 2.05 con una  $p$  estadísticamente significativa. (26)

En lo concerniente a los factores clínicos que se asociaron a un desenlace fatal en nuestro estudio se encontraron dos factores con peso estadístico que son la hipertensión endocraneal y las crisis convulsivas ambas con un RR de 4 y con una  $p < 0.05$ . Esta asociación sin duda es respecto a la presencia de este síndrome en los pacientes con criptococosis que son los que mayor mortalidad han reportado como lo describe los diferentes estudios revisados (4,18), no fue lo que sucedió con otros síndromes neurológicos como la focalización o el estado confusional agudo donde no se encontró asociación estadísticamente significativa entre estas y la presencia de mortalidad intrahospitalaria. La fiebre si bien tuvo una asociación de RR en 1.5 esta no fue estadísticamente significativa.

En los estudios paraclínicos destacó que la única variable que tuvo significancia estadística fue la presencia de una serología positiva de IgG para CMV con una RR de 1.2 y con una  $p < 0.05$  en lo que respecta a la revisión de la literatura no se encontró datos respecto a este hallazgo y considerando el valor limitado de la prueba diagnóstica y que finalmente ninguno de los pacientes que falleció tuvo el diagnóstico de encefalitis por CMV. En el análisis citoquímico de LCR se evidencia datos contradictorios como que la hiperproteíorraquia se asoció a protección de mortalidad con un RR de 0.3 aunque solamente con una tendencia a la significancia estadística, asimismo la ausencia de proteíorraquia tuvo una asociación a mortalidad aunque sin significancia estadística y con una RR de 2,66, por estar en contra de la fisiopatología y no encontrar antecedentes en la literatura revisada este hallazgo no se tomará en cuenta.

Dentro de las manifestaciones radiológicas una dato relevante es que el hallazgo de un estudio de resonancia magnética se asoció con un riesgo relativo de 2 para mortalidad con una  $p$  mayor a 0.05 pero con una tendencia hacia la significancia, este hallazgo también hay que tomarlo con cuidado, esto debido a que influyo que en este resultado el hecho de que el cuadro de meningitis crónica y una de los cuadros de meningitis criptocócica tuvieron el estudio imagenológico de características normales, en la revisión de la literatura se reporta que más bien los hallazgos que pueden parecer normales se deben a un incremento de la presión intracraneal. (13), la asociación entre las lesiones focales que refuerzan en anillo y la hidrocefalia con mortalidad no alcanzó peso estadístico al tener una  $p$  mayor a 0.05.

Finalmente en lo que respecta a la etiología de la neuroinfección la única que tuvo una asociación con mortalidad aunque solamente con una tendencia hacia la significancia estadística fue la de criptococosis meníngea que presentó un riesgo relativo de 4 con una  $p$  igual a 0.11, este hallazgo se correlaciona correctamente con los datos de estudios donde este diagnóstico se ha relacionado hasta con un 65% de mortalidad (18) (26). En nuestra cohorte otros diagnósticos en el que se hizo una análisis bivariado fue el de CMV donde hubo una asociación no estadística y el de toxoplasmosis que tuvo una asociación neutra con RR de 1, este último dato coincide también con la bibliografía revisada (18) donde solamente tuvo un 18% de mortalidad.

**Tabla 12** Variables asociadas a mortalidad con una significancia estadística ( $p < 0.05$ )

<b>Variable</b>	<b>Riesgo Relativo</b>	<b><math>p</math></b>
Carga Viral >100.000 copias	2.86	0.001
Síndrome de Hipertensión Endocraneal	4	0.005
Crisis Convulsivas	4	0.03
IgG contra CMV	1.24	0.04

**Tabla 13** Variables asociadas a mortalidad con una tendencia a la significancia estadística ( $p>0.05$ )

<b>Variable</b>	<b>Riesgo Relativo</b>	<b>P</b>
Edad menor a 30 años	3	0.057
Sexo Femenino	8	0.06
CD4 menores a 50	2.14	0.07
Criptococosis Meníngea	4	0.11
Estudio imagenológico normal	2	0.16
Hiperproteíorraquia (Protección)	0.30	0.19

## CONCLUSIONES

Posterior a los resultados del presente estudio, se llega a las siguientes conclusiones:

- Los factores que se asociaron a mortalidad en el presente estudio fueron la clínica compatible con hipertensión endocraneal, crisis convulsivas, así como la presencia de carga viral por encima de 100.000 copias RNA viral/mm<sup>3</sup>, todos con significancia estadística.
- Asimismo otros factores presentaron una tendencia a la significancia estadística sin alcanzar esta, estos fueron la edad menor a 30 años, el sexo femenino, CD4 menores a 50 células /mm<sup>3</sup>, el diagnóstico de criptococosis meníngea y una estudio de RMN normal.
- El diagnóstico más frecuente en los pacientes con neuroinfección asociada a VIH fue la toxoplasmosis cerebral, seguido de la criptococosis meníngea y en tercer lugar la tuberculosis meníngea junto con la encefalitis por HSV tipo 1, en los pacientes fallecidos la meningitis criptocócica fue el diagnóstico más frecuente.

- Los síndromes clínicos que más se asociaron a mortalidad fueron el de hipertensión endocraneal y las crisis convulsivas, sin embargo el cuadro clínico más frecuente en los pacientes de la cohorte fue la focalización, seguido de las crisis convulsivas, la hipertensión endocraneal, el estado confusional agudo y el síndrome meníngeo.
- El estatus inmunológico y virológico de los pacientes fue malo con CD4 promedio de 158 y cargas virales promedio mayor a 100 000 copias.
- Aproximadamente la mitad de los pacientes del estudio ya contaban con tratamiento al momento del cuadro de neuroinfección.
- No hubo posibilidad de realizar el diagnóstico definitivo de CMV al no contar con antigenemia pp65 o carga viral, los tres casos sospechosos de esta entidad en la cohorte no tuvieron, por ende, confirmación.
- El patrón imagenológico más frecuente en el estudio fueron las lesiones ocupantes que reforzaban al contraste, sin embargo destaca la alta frecuencia de estudios normales que incluso se asoció con mortalidad de manera estadísticamente significativa.
- El SPECT cerebral se mostró de poca utilidad en la presente serie de casos al presentar en la mayoría de casos ambigüedad en las posibilidades diagnósticas.
- Hasta en el 40 % de los pacientes con Toxoplasmosis cerebral se realizó el diagnóstico al obtener una respuesta favorable a los antimicrobianos (prueba terapéutica) lo que permitió obviar el procedimiento de biopsia cerebral.
- La meningitis criptocócica fue la infección del SNC con más alta letalidad (50%) asimismo que se presentó ante el más bajo estatus inmunológico de los pacientes (media de CD4 37), asimismo el diagnóstico solo se pudo realizar mediante cultivo en la mitad de los casos, la otra mitad se realizó mediante la técnica de la tinta china.
- Para el diagnóstico de Tuberculosis del SNC, en nuestra cohorte, no tuvo relevancia el estudio de amplificación de ácidos nucleicos con PCR, realizándose mediante aislamiento por cultivo convencional o mediante anatomía patológica.

- La infección del SNC por virus del herpes simple tipo 1 se asoció a mayor edad de los pacientes, existencia de control virológico e inmunológico con TARGA y a pronóstico bueno en morbilidad y mortalidad.
- La meningitis aséptica por primoinfección del VIH debe tomarse en cuenta como diagnóstico diferencial, en nuestra corte el caso se presentó como un síndrome mononucleósico asociado a carga viral alta y síndrome meníngeo.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic, 2010. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2010.
2. Tan IL1, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol.* 2012 Jul;11(7):605-17.
3. Secretaría de Salud México, Dirección General de Epidemiología. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica del VIH – SIDA. Sept 2012
4. Góngora-Rivera F1, Santos-Zambrano J, Moreno-Andrade T, Calzada-López P, Soto-Hernández JL. The clinical spectrum of neurological manifestations in AIDS patients in Mexico. *Arch Med Res.* 2000 Jul-Aug;31(4):393-8.
5. Eza D, Cerrillo G, Moore DA, et al. Postmortem findings and opportunistic infections in HIV-positive patients from a public hospital in Peru. *Pathol Res Pract*2006; 202:767–75.
6. Skolasky RL, Dal Pan GJ, Olivi A, et al. HIV-associated primary CNS lymorbidity and utility of brain biopsy. *J Neurol Sci*1999; 163:32–38.
7. Nabha L1, Duong L, Timpone J. HIV-associated neurocognitive disorders: perspective on management strategies. *Drugs.* 2013 Jun;73(9):893-905.
8. Benjamin LA1, Bryer A, Emsley HC, Khoo S, Solomon T, Connor MD. HIV infection and stroke: current perspectives and future directions. *Lancet Neurol.* 2012 Oct;11(10):878-90.

9. Soto JL. Infecciones del sistema nervioso central. *Gac Méd Méx* Vol. 138 No. 6, 2002
10. Rothman RE, Keyl PM, McArthur JC, et al. A decision guideline for emergency department utilization of noncontrast head computed tomography in HIV-infected patients. *Acad Emerg Med* 1999; 6:1010–19.
11. Nath A, Sinai AP. Cerebral toxoplasmosis. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5:3–12.
12. Simmons CP, Thwaites GE, Quyen NT, et al. Pretreatment intracerebral and peripheral blood immune responses in Vietnamese adults with tuberculous meningitis: diagnostic value and relationship to disease severity and outcome. *J Immunol* 2006; 176:2007–14.
13. Brizendine KD, Pappas PG. Cryptococcal meningitis: current approaches to management in patients with and without AIDS. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12:299–305.
14. Bower M, Powles T, Nelson M, et al. Highly active antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus-associated primary cerebral lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1088–91
15. Mascarello M, Lanzafame M, Lattuada E, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an HIV patient receiving successful long-term HAART. *J Neurovirol* 2011; 17:196–99.
16. Steininger C, Schmied B, Sarcletti M, et al. Cytomegalovirus genotypes present in cerebrospinal fluid of HIV-infected patients. *AIDS* 2005; 19:273–78.
17. Grover D, Newsholme W, Brink N, et al. Herpes simplex virus infection of the central nervous system in human immunodeficiency virus-type 1-infected patients. *Int J STD AIDS* 2004; 15:597–600.
18. Ramírez-Crescencio M, Velazquez-Perez L. Epidemiology and trend of neurological diseases associated to HIV/AIDS. Experience of Mexican patients 1995–2009. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 115 (2013) 1322–1325.
19. Dai L, Mahajan S, Guo C, et al. Spectrum of central nervous system disorders in hospitalized HIV/AIDS patients (2009–2011) at a major HIV/AIDS referral center in Beijing, China. *Journal of the Neurological Sciences* 342 (2014) 88–92.

20. Raez L, Angulo J, Restrepo A. Diagnóstico y tratamiento de pacientes con linfomas primarios del sistema nervioso central y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Rev Med Hered* 10 (3) 1999, 96-104.
21. Jones J, Roberts J. Toxoplasmosis hospitalizations in the United States, 2008, and trends, 1993-2008. *CID* 2012 54; e58-e61.
22. Kumar R, Kumar M. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Neurol* (2011) 258; 3-13.
23. Gray F, Chretien F, Vallat-Decouvelaere A, et al. The changing pattern of HIV neuropathology in the HAART era. *J Neuropathol Exp Neurol*; 2003 May; 62(5) 429-440.
24. Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2008; 3:10.
25. Hee S, Kye-Hyung K, Geung S et al. Causes of death and risk factors for mortality among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy in Korea. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 990-997.
26. Moore D, Yiannoutsos C, Musick B. Determinants of early and late mortality among HIV-infected individuals receiving home-based antiretroviral therapy in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 58 (3) 289-296.

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

**Numero:** \_\_\_\_\_

**Nombre:** \_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** \_\_\_\_\_

**Tiempo desde el diagnostico de VIH:** \_\_\_\_\_

**Conteo de Linfocitos T CD4:** \_\_\_\_\_

**Carga viral de VIH:** \_\_\_\_\_

**Uso de tratamiento antirretroviral:** \_\_\_\_\_

**Cuadro Clínico:**

---

---

---

---

**Presencia de Fiebre:** \_\_\_\_\_

**Serología para infecciones oportunistas:**

Toxoplasma \_\_\_\_\_

CMV \_\_\_\_\_

Herpes Simple \_\_\_\_\_

Epstein Barr \_\_\_\_\_

VDRL \_\_\_\_\_

**Cultivo de Líquido Cefalorraquídeo:**

---

---

**Características del Líquido Cefalorraquídeo:**

Células: \_\_\_\_\_

Proteínas: \_\_\_\_\_

Glucosa: \_\_\_\_\_

Presión de apertura: \_\_\_\_\_

**Hallazgos imagenológicos:**

---

---

---

---

---

**Biopsia:**

---

---

---

---

**Diagnóstico Final:**

---

---

---

**Desenlace:**

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**Coordinación de Investigación en Salud**  
**Comisión Nacional de Investigación Científica**  
**Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI**  
**Carta de Consentimiento Informado**

**1. Nombre del estudio**

**FACTORES PRONOSTICOS RELACIONADOS CON MUERTE EN PACIENTES CON NEUROINFECCION Y VIH DEL HOSPITAL  
DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**2. Propósito del estudio**

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, el estudio tiene como propósito evaluar las características de los pacientes con neuroinfección y VIH internados en nuestro servicio durante tres gestiones (2011 a 2013), usted ha sido invitado(a) a participar en este estudio porque cumple los criterios de ingreso, por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto. Al igual que usted, otros pacientes más serán invitadas a participar, su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

**3. Procedimientos**

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

**4. Posibles riesgos y molestias.**

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

**5. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio**

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

**6. Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento.**

Ninguna.

**7. Participación o retiro.**

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

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

**8. Privacidad y confidencialidad.**

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

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

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

**9. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.**

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 16:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Adolfo Ricardo Valdivia Cayoja, que es el investigador responsable del estudio, a los teléfonos: 5541286137.

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

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

**Declaración de consentimiento informado**

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

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

\_\_\_\_\_

Nombre del Participante

\_\_\_\_\_

Firma del Participante

\_\_\_\_\_

Fecha

**Firma del encargado de obtener el consentimiento informado**

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

---

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

---

Firma del encargado de obtener el CI

---

Fecha

**Firma de los testigos**

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

---

Nombre y dirección del Testigo 1

---

Parentesco con participante

---

Firma del Testigo

---

Fecha

---

Nombre y dirección del Testigo 2

---

Parentesco con participante

---

Firma del Testigo

---

Fecha