



**HALLAZGOS CLÍNICOS NEUROLÓGICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN  
POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA, ORGANIZACIÓN CLÍNICA  
GENERAL DEL NORTE, BARRANQUILLA, COLOMBIA – 2016 A 2018**

**OFELIA MARGARITA ESCORCIA BARCELÓ**

**Autor**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA  
ESCUELA DE MEDICINA  
POSGRADO  
ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA CLÍNICA  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.**

**HALLAZGOS CLÍNICOS NEUROLÓGICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN  
POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA, ORGANIZACIÓN CLÍNICA  
GENERAL DEL NORTE, BARRANQUILLA, COLOMBIA – 2016 A 2018**

**OFELIA MARGARITA ESCORCIA BARCELÓ**  
**Estudiante de posgrado en Neurología Clínica**

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de  
Especialista en Neurología Clínica

**TUTOR**

**EDUARDO USTA AGAMEZ**  
**MD. Esp. Neurología Clínica**

**ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON**  
**MD. M. Sc. Salud Pública**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA**  
**ESCUELA DE MEDICINA**  
**POSTGRADO**  
**ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA CLÍNICA**  
**CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.**  
**2018**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

**Presidente del jurado**

---

**Jurado**

---

**Jurado**

## DEDICATORIA

*A Dios, por regalarme fe, esperanza y amor.*

*A mis padres, Arnaldo y Ledys, por nutrirme de valores, guiarme en el amor hacia la educación, y ser mi fuente de inspiración.*

*A mi hermana Claudia, por su constancia e incondicional apoyo.*

*A mi hijo Alejandro José, por ser la muestra más genuina del amor.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por su respaldo permanente.

A mi familia por su apoyo incondicional

A mis amigos por su paciencia

A mis maestros, en especial Martin Torres Zambrano por su dedicación y amor por la Neurología, Eduardo Usta Agamez por ayudarme a construir mi camino en esta selecta especialidad.

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION .....	11
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	12
2. JUSTIFICACIÓN .....	13
3. OBJETIVOS .....	14
3. 1. Objetivo general.....	14
3. 2. Objetivos específicos .....	14
4. MARCO TEÓRICO.....	15
4. 1. Descripción teórica .....	15
4.1.1. Generalidades del vih/sida.....	15
4.1.1.1 Aspectos generales del virus de inmunodeficiencia humana.....	15
4.1.1.2 Ciclo vital y de replicación del virus .....	16
4.1.1.3 Respuestas inmunitarias del virus del VIH.....	17
4.1.2 Epidemiología, panorama mundial y nacional.....	17
4.1.3 Historia natural de la infección por VIH.....	19
4.1.4 Infección por VIH y sistema nervioso.....	20
4.1.4.1 Neuropatogénesis.....	20
4.1.4.1.1 Entrada del virus y establecimiento de la inflamación en el sistema nervioso .....	20
4.1.4.1.2 Rol del VIH en el daño neuronal .....	21
4.1.4.1.3 Compartimentalización de la infección del VIH en el SNC.....	22
4.1.4.2 Espectro clínico de las manifestaciones neurológicas producidas por infección del VIH en el sistema nervioso .....	22
4. 2. HIPOTESIS.....	41
4. 3. MARCO LEGAL (ASPECTOS ÉTICOS).....	41
5. METODOLOGÍA.....	42
5. 1. TIPO DE DISEÑO.....	42
5. 2. POBLACIÓN.....	42
5. 2. 1. Población Marco o referencia.....	42
5. 2. 2. Población de estudio .....	42
5. 2. 3. Población sujeto de estudio .....	42
5. 3. MUESTRA Y MUESTREO.....	43
5. 3. 1. Cálculo de la muestra.....	43
5. 4. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	43
5. 5. TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	43

5. 5. 1. Fuentes .....	43
5. 5. 1. Fases .....	43
5. 6. TECNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	44
6. RESULTADOS .....	45
7. DISCUSIÓN .....	46
8. CONCLUSIONES.....	48
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	49
TABLAS .....	59
FIGURAS .....	61

## **LISTA DE CUADROS**

Cuadro 1. Clasificación revisada de la infección por VIH y definición ampliada de SIDA.....	19
Cuadro 2. Aparición de las principales complicaciones neurológicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 según el grado de inmunosupresión determinado por el recuento de linfocitos T CD4+ en el SNC sistema nervioso central y periférico .....	23
Cuadro 3. Síndromes neuromusculares en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.....	41

## **LISTA DE TABLAS**

Tabla 1. Características generales de la muestra .....	59
Tabla 2. Relación conteo linfocitos TCD4 y lesiones en RNM, pacientes con Dx. VIH, Organización Clínica General del norte, Barranquilla, Colombia- Octubre 2016 a Marzo 2018. ....	60
Tabla 3. Hallazgos en TC Y RM cerebral .....	60

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Frecuencia de las principales manifestaciones neurológicas de los pacientes con VIH .....	61
Figura 2. Hallazgos imagenológicos por TAC y RNM compatibles con infecciones oportunistas.....	61
Figura 3. Hallazgos por RNM estratificados por rangos de recuento de linfocitos T CD4 .....	62

## HALLAZGOS CLÍNICOS NEUROLÓGICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA, ORGANIZACIÓN CLÍNICA GENERAL DEL NORTE, BARRANQUILLA, COLOMBIA – 2016 A 2018

**Contexto:** Las manifestaciones neurológicas son frecuentes en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

**Objetivos:** Describir las principales manifestaciones neurológicas en pacientes con VIH-SIDA atendidos en la Organización Clínica General del Norte, Barranquilla - Colombia, octubre 2016 a marzo de 2018

**Métodos:** estudio observacional, descriptivo.

**Resultados:** Se recolectaron en total 840 pacientes, de los cuales 27 cumplieron con la totalidad de los criterios de inclusión, mediana de edad de 40 años, el 70.4% en el intervalo de 15 a 44 años, la manifestación clínica más frecuente, cefalea con 97%, hallazgos de la RMN fueron toxoplasma como el más frecuente con 37%, el grupo de pacientes con linfocitos TCD4+ por debajo de 50 presentaron hallazgos que se corresponden con infecciones oportunistas (IO); toxoplasma 5, criptococoma 3.

**Conclusiones:** Las características demográficas de las personas incluidas en el estudio siguen el perfil de las afectadas por el VIH/SIDA en Colombia y el mundo. Las infecciones oportunistas en pacientes con diagnóstico de VIH, se observan en aquellos cuyo recuento de linfocitos TCD4 es bajo. Las neuroimágenes constituyen una ayuda diagnóstica de gran utilidad en pacientes con IO e infección por VIH, la elección de la misma está sujeto al criterio clínico.

**Palabras clave: (fuente DeCS-BIREME):** sistema nervioso, VIH, SIDA, infecciones oportunistas

### ABSTRACT

**Background:** Neurological manifestations are frequent in the infection by the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1).

**Objectives:** Describe the main neurological manifestations in patients with HIV-AIDS treated in the General Clinical Organization of the North, Barranquilla - Colombia, October 2016 to March 2018

**Methods:** observational, descriptive study.

**Results:** A total of 840 patients were collected, of which 27 met all of the inclusion criteria, with a median age of 40 years, 70.4% in the range of 15 to 44 years, the most frequent clinical manifestation, headache with 97%, MRI findings were toxoplasma as the most frequent with 37%, the group of patients with TCD4 + lymphocytes below 50 presented findings that correspond to opportunistic infections (OI); toxoplasma 5, cryptococoma 3.

**Conclusions:** The demographic characteristics of the people included in the study follow the profile of those affected by HIV / AIDS in Colombia and the world. Opportunistic infections in patients diagnosed with HIV are observed in those whose

TCD4 lymphocyte count is low. Neuroimaging is a very useful diagnostic aid in patients with OI and HIV infection, the choice of it is subject to clinical criteria.

**Key Words: (source MeSH, NLM):** nervous system, VIH, SIDA, opportunistic infections

## INTRODUCCION

El sistema nervioso central (SNC) representa uno de los santuarios más importantes para el VIH-1, la infección producto del VIH-1 en este sitio es respaldada principalmente por macrófagos residentes (4), incluso los astrocitos también pueden ser infectados por el VIH-1, a través de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que se ha demostrado por estudios in vitro e in vivo.

La compartimentalización, variantes genéticas del virus en el SNC sugieren que, los cambios adaptativos ocurren en respuesta a restricciones únicas dentro del microambiente cerebral, incluidas poblaciones específicas de células diana y presiones de selección inmunitaria (8,9). Este estado de infección a menudo causa manifestaciones neurológicas que incluyen síntomas cognitivos y motores, en general, se caracteriza por una combinación de trastornos neurológicos relacionados con el virus y la inflamación de los tejidos neuronales.

Las manifestaciones neurológicas son frecuentes en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), han constituido la manifestación inicial en el 10% de los pacientes, y en el 30-50% de los pacientes se desarrollan complicaciones neurológicas durante la evolución de la enfermedad (10), las autopsias han mostrado afectación del sistema nervioso hasta en el 80% de los casos, el espectro de éstas depende de su grado de inmunosupresión, reflejado por las cifras de linfocitos T CD4+ y la velocidad de progresión de la enfermedad (estimada mediante la medición de la carga viral plasmática).

Treinta y siete años después del reconocimiento de los primeros casos de SIDA, más de 25 millones de personas han muerto a causa de esta pandemia, uno de los desafíos sanitarios, sociales y de seguridad más importantes a los que se enfrenta la comunidad mundial (10,11).

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aproximadamente de 30 a 60% de pacientes con SIDA tienen síntomas neurológicos, las complicaciones neurológicas en general se dividen en 2 tipos: las primarias directas del VIH y las complicaciones secundarias a infecciones oportunistas y neoplasias, en fortuna con la llegada del TAR (terapia antirretroviral), la incidencia global de las enfermedades neurológicas asociadas al VIH más frecuente ha disminuido.

La introducción de la terapia antirretroviral y el uso de drogas con gran penetrancia al SNC a través de la barrera hematoencefálica han reducido drásticamente la incidencia de estas complicaciones, sin embargo, dado que no todos los medicamentos contra el VIH son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica con alta eficiencia, aún persiste una replicación viral mínima que causa déficits neurocognitivos.

Para finales del 2012, cerca de 35,3 millones (32,2 a 38,8 millones) de personas vivían con VIH, en el mundo (10). La incidencia de infección por VIH, aunque en declive desde 2001, alcanzó los 2,3 millones (1,9 a 2,7 millones), mientras la mortalidad relacionada con el Sida fue de 1,6 millones (1,4 a 1,9 millones). Sin embargo, esta disminución, debida principalmente a la introducción del tratamiento con fármacos antirretrovirales en los pacientes infectados, no es homogénea en todo el mundo. En efecto, se registra que, en la mayoría de los países del mundo, incluida Colombia, el declive fue inferior al 25%, en comparación con el 2005, mientras que en otros se registra como superior al 50%

En Colombia, según reportes oficiales del Ministerio de Salud y Protección Social, para finales de 2011 se estimó una prevalencia para la infección del VIH de 0,52%, con una población de 129.630 personas infectadas en las edades comprendidas entre 15 y 49 años (13,14). Sin embargo, la prevalencia es mucho mayor en poblaciones especiales, como hombres que tienen sexo con hombres (> 5%), usuarios de drogas intravenosas (entre 1,9 y 3,8%) (15) y trabajadoras sexuales (entre 1,19 y 4,57%). De acuerdo al boletín epidemiológico, situación de VIH/Sida 2013, desde 1985 hasta el 31 de diciembre del año 2013, se han notificado 92.379 casos de VIH/Sida, desde 1985 hasta el año 1992 la tendencia de notificación de casos estuvo en ascenso, sin embargo, entre 1994 y el año 2000 el número de casos notificados se mantuvo constante con un promedio de 2.665 casos al año (16).

Debido a lo anterior proponemos un estudio que describa las características clínicas de expresión de este tipo de manifestaciones neurológicas en pacientes con VIH/SIDA, tratados en la Organización Clínica General del Norte de Barranquilla, considerando que esta es una de las instituciones donde se atiende un gran número de pacientes con esta patología.

## 2. JUSTIFICACIÓN

Las manifestaciones neurológicas en pacientes infectados con VIH/SIDA aparecen hasta en el 60% de los casos en la evolución natural de la enfermedad, incluso con el uso de la terapia antiretroviral la disfunción cognitiva (34), por ejemplo, persiste, partiendo del punto que, aunque el virus es primordialmente linfotrópico, su tropismo por el sistema nervioso central (SNC) es bien conocido, generando múltiples alteraciones neurológicas.

Dichas manifestaciones clínicas siguen siendo una importante complicación para pacientes crónicos infectados por VIH, especialmente para aquellos que pertenecen a entornos especiales como pacientes con baja adherencia y presentadores tardíos, lo que se traduce en que la consulta a los servicios de urgencias, hospitalización y consulta externa por este tipo de pacientes sea frecuente.

No existen en nuestro medio estudios que describan la panorámica actual de las características clínicas neurológicas en pacientes con VIH/SIDA, por tanto, es necesario conocer el comportamiento de éstas, considerando el impacto que tiene la enfermedad en esta población, ya que se cuenta con los recursos materiales, humanos, científicos, tecnológicos, necesarios para hacer una investigación viable y con resultados que permitan al mismo tiempo, orientar al profesional de la salud, médico general, internista, infectólogo y neurólogo, acerca de cuál es la situación real y vigente del espectro clínico de estos pacientes.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3. 1. Objetivo general**

Describir las manifestaciones neurológicas y principales hallazgos radiológicos con infecciones oportunistas en pacientes con VIH-SIDA atendidos en la Organización Clínica General del Norte, Barranquilla - Colombia, octubre 2016 a marzo de 2018.

#### **3. 2. Objetivos específicos**

- Identificar las características sociodemográficas de la población en estudio
- Determinar la frecuencia y el tipo de las manifestaciones neurológicas en pacientes con VIH/SIDA.
- Describir los hallazgos radiológicos (TC y RM) más frecuentes en pacientes con compromiso del sistema nervioso e infección por VIH
- Establecer según conteo de linfocitos TCD4, cuáles son las infecciones oportunistas que desarrollan los pacientes con diagnóstico de VIH.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4. 1. Descripción teórica

#### 4.1.1. Generalidades del vih/sida

##### 4.1.1.1 Aspectos generales del virus de inmunodeficiencia humana

El virus del VIH pertenece a la familia de los retrovirus, una clase de virus RNA que se distingue por la presencia de una enzima llamada transcriptasa reversa, que traduce el RNA viral en DNA con la capacidad de integrarse en el genoma de las células del cuerpo humano. Los retrovirus a su vez se dividen en dos clases: los oncovirus donde el HTLV (Virus linfotrofo humano de las células T) es el prototipo y los lentivirus cuya actividad intracelular nociva se desarrolla de manera lenta siendo su agente principal el VIH (1,2)

La estructura del virus se asemeja a un icosaedro cuyo diámetro no sobrepasa los 110 nanómetros. Se distinguen una cobertura y un núcleo. La cobertura presenta aproximadamente 70 prominencias compuestas por glicoproteínas (gp120 y gp41) las cuales van a hacer interacción con los componentes proteicos del receptor CD4 de las células localizadas a nivel del sistema hematopoyético, gastrointestinal, linfóide y especialmente sistema nervioso (2). El núcleo posee cuatro proteínas virales, la p24 -la de mayor tamaño-, p17-matriz del virus- y dos proteínas estructurales del genoma viral - p7 y p9-. Dentro de estas estructuras están presentes tres enzimas indispensables para la replicación del virus: la transcriptasa reversa, integrasa y proteasa.

La composición genética del virus es compleja y heterogénea comparada con otras estructuras virales, El genoma de retrovirus tiene aproximadamente 10 000 pares de bases (pb) de longitud. Cada extremo del genoma consiste en repetir secuencias de nucleótidos de 4-6 pb, llamadas repeticiones terminales largas (LTR). Los LTR anulan las tres regiones genómicas que codifican conjuntos de genes estructurales: la región del antígeno del grupo (gag), que codifica los antígenos centrales; la región de polimerasa (pol), que codifica las enzimas proteasa, RT e integrasa; y la región del sobre (*env*), que codifica las glicoproteínas de la envoltura.

Los genes estructurales siempre aparecen en el mismo orden: *gag-pol-*env**. Los genomas de los llamados retrovirus simples solo contienen un gen *gag*, *pol* y *env*. Existen varios retrovirus que contienen genes adicionales que codifican proteínas virales implicadas en la regulación de varios procesos en el ciclo de replicación del virus, como la velocidad de transcripción, el corte y empalme de ARNm, el transporte de ARNm del núcleo al citoplasma y la liberación de la progenie del virus. Los retrovirus que contienen genes adicionales se llaman retrovirus complejos; ejemplos de estos son los VIH y los HTLV (1,3,4)

#### 4.1.1.2 Ciclo vital y de replicación del virus

En 1984, los CD4 fueron identificados como los principales receptores celulares para la entrada y fusión del VIH (5). Entonces se sospechó la existencia de otros factores que participaban en la entrada del virus, que permanecieron ocultos durante muchos años hasta que se reconocieron los correceptores del VIH. A finales de 1995 y principios de 1996, se publicaron una serie de trabajos que transformaron el conocimiento sobre la forma en la que el VIH entra en la célula. El primero de estos trabajos fue publicado por Cocchi y cols, quienes identificaron las quimiocinas CC, la proteína 1-a inflamatoria de los macrófagos (MIP-1a), la MIP-1b+ y los RANTES (linfocitos T normales expresados y secretados regulados en el momento de su activación) como los componentes principales del mecanismo de supresión de los linfocitos CD8+ inducida por VIH. (6)

Posteriormente, se describió un receptor de quimiocinas, CXCR4, cuya expresión permitía la fusión celular mediada por gp160 en presencia de CD4. Este receptor, junto a los CD4, era necesario para la fusión de los virus X4 a las células diana, pero que no era utilizado por las cepas R5.

La infección comienza con la unión de gp120 a la superficie celular de la molécula CD4, que actúa como un receptor de alta afinidad. Se pueden usar dos receptores secundarios o co-receptores: CXCR4 y CCR5. Todas las cepas de VIH probadas hasta la fecha pueden usar CXCR4 o CCR5, o ambas (trópico doble). Sin embargo, también se han identificado varios otros correceptores del VIH. El uso de correceptores determina el tropismo celular de la cepa del VIH. El correceptor CCR5 es utilizado por cepas de VIH que *in vitro* no causa fusión celular (sincitios) en líneas de células T (cepas no inductoras de sincitio (NSI)). Las variantes de VIH inductoras de sincitio (SI) utilizan ambos correceptores CXCR4 y CCR5. En general, las variantes de NSI (CCR5) se encuentran a lo largo del curso completo de la infección por VIH, mientras que las variantes de SI (CXCR4) surgen solo en una etapa posterior de la infección por VIH. La aparición de variantes de SI (CXCR4) en un paciente se asocia con una disminución más rápida de CD4 y una progresión más rápida de la enfermedad (3,4,7).

Después de la unión, el VIH ingresa a la célula a través de la fusión de las membranas de las células virales y del huésped. Posteriormente, el núcleo viral, que contiene el genoma, se libera en el citoplasma de la célula; esto implica un proceso de internalización y desenmascaramiento.

La transcriptasa reversa modifica la cadena única de RNA viral en una cadena sencilla inicial de nucleótidos de DNA y posteriormente genera dos cadenas que harán parte del genoma humano por medio de una enzima denominada VIH integrasa. Esto ocasiona una secuencia potencial de errores genéticos sobre un código previamente diseñado llamado complejo proviral, cuya integración con el genoma celular se presenta de una manera variable a través del tiempo. (5) El complejo proviral aún no está expresado como RNA viral, proteínas virales o viriones, pero si permanece en actividad continua por medio de la DNA polimerasa

### 4.1.1.3 Respuestas inmunitarias del virus del VIH

La infección por el VIH-1 induce la eliminación masiva de LT CD4+ y alteraciones funcionales en varios componentes del sistema inmunológico(8). Un evento importante en la patogénesis del VIH-1 es la activación inmunológica excesiva, o hiperactivación inmunitaria, la cual induce apoptosis y agotamiento de una gran cantidad de subpoblaciones celulares, incluyendo las células NK.

En la mayoría de los sujetos que adquieren el VIH, el virus establece con rapidez una infección persistente y evita la respuesta de anticuerpos del huésped. Aunque los anticuerpos que se unen a las proteínas del VIH, como la glicoproteína de la superficie de la envoltura del virus y especialmente su componente gp-41, pueden detectarse en el plasma a las pocas semanas de haber tenido lugar la primoinfección por VIH, estos primeros anticuerpos son en su mayoría no neutralizantes y no protegen contra la sobreinfección. La gp 120 constituye el mayor blanco antigénico para la acción de anticuerpos los cuales en la mayoría de los casos pierden su acción “bloqueadora” debido a mutaciones ocurridas dentro de la estructura de la membrana viral.

Otros mecanismos que permiten al virus evadirse de las respuestas inmunitarias humorales se relacionan con las características de la glucoproteína de envoltura del VIH (gp160), que forma espigas triméricas de heterodímeros (tres gp120 unidas covalentemente a tres gp41) que están muy glucosiladas, aunque muy dispersas en la superficie de los viriones (9). La glucosilación reduce la inmunogenicidad, lo que proporciona al virus el denominado *escudo de glucano*.

En los primeros meses tras la infección por VIH, se encuentran en la sangre periférica respuestas de los linfocitos T CD8+ específicos para el VIH y restringidos al complejo mayor de histocompatibilidad, En otros aspectos las células carentes de receptor como las NK y en ocasiones los linfocitos T CD8 destruyen los complejos antígenos/anticuerpo ocasionando disminución progresiva de las células ayudadoras. Las alteraciones en las células NK, tanto en frecuencia como en su capacidad funcional (defectos mediados por la interacción de proteínas virales con receptores como el  $\alpha\beta\gamma$ ) son marcadas. Los cambios en la frecuencia se deben a la apoptosis inducida por activación, por efecto de algunas proteínas virales como gp120 y por su susceptibilidad a la infección, ya que estas células pueden expresar los receptores y correceptores virales.

### 4.1.2 Epidemiología, panorama mundial y nacional

Los CDC estiman que 1,2 millones de personas tenían una infección por VIH diagnosticada o sin diagnosticar en Estados Unidos a finales de 2008, lo que da una prevalencia global de la infección de 417,5/100.000 habitantes. A principios de la década de 1990, aumentó de forma considerable el número de casos de SIDA en Estados Unidos, debido en parte a la ampliación de la definición de casos. Después

de la introducción del TAR eficaz, por primera vez en la historia de la epidemia ha empezado a descender el número de nuevos casos y de muertes por SIDA (10)

En 2008, los CDC publicaron las primeras estimaciones nacionales de incidencia de infección por VIH utilizando unos nuevos análisis de laboratorio que diferenciaban la infección reciente por el virus de la crónica (10,11) Este análisis mostró que en 2006 hubo una cifra estimada de 56.300 nuevas infecciones por VIH (intervalo de confianza [IC] del 95%: 48.200-64.500), con una incidencia global de 22,8 casos por 100.000 habitante, el 73% de las nuevas infecciones se produjeron en varones, el 45% en afroamericanos y más de la mitad (53%) en HRH (hombres relaciones con hombres). Según las estimaciones actuales de los CDC, 48.600 personas se infectaron con el VIH en 2006, 56.000 en 2007, 47.800 en 2008 y 48.100 en 2009.

La tasa de infección por VIH/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) oscila entre 0,3 y 7,2%, siendo mayor en los países del África Subsahariana. Para 2013, cerca de 6.000 personas se infectaron por día, de los que 700 fueron < 15 años; el 47% fueron mujeres(12).

En Colombia, según reportes oficiales del Ministerio de Salud y Protección Social, para finales de 2011 se estimó una prevalencia para la infección del VIH de ,52%, con una población de 129.630 personas infectadas en las edades comprendidas entre 15 y 49 años(13). Sin embargo, la prevalencia es mucho mayor en poblaciones especiales, como hombres que tienen sexo con hombres (> 5%), usuarios de drogas intravenosas (entre 1,9 y 3,8%) (14) y trabajadoras sexuales (entre 1,19 y 4,57%). En el año 2011 se notificaron 7.991 personas con VIH/sida o muerte, de los cuales 5.685 fueron hombres (71,1%). De estos casos, el 97,7% corresponde a transmisión sexual. El grupo poblacional más afectado fue el de 25 a 29 años, con 1.437 personas (17,98%), seguido muy de cerca, con 1.315 registros, por el de las personas entre 30 y 34 años (16,46%) (13–15). Según el Departamento administrativo Nacional de Estadística, la tasa de mortalidad por sida en 2011 fue de 4,53/100.000 habitantes (2.088 casos), y la mortalidad según género fue de 7/100.000 en hombres y 2,10/100.000 en mujeres.

El acumulado de muertes por Sida desde el año 1991 a 2012 es de 39.886 defunciones (16). En el año 2011 se certificaron 2.353 defunciones asociadas a Sida y en el año 2012 se tiene un informe preliminar de 2.216 muertes asociadas a este síndrome, que corresponden a unas tasas de 5,11 y 4,76 defunciones por 100.000 habitantes (en 2012, hay una tasa de 7,35 defunciones asociadas a Sida por 100.000 habitantes hombres y de 2,23 defunciones por 100.000 habitantes mujeres).

Para el año 2011 se registraron 39 niñas y niños menores de 2 años de edad infectados con VIH, de 849 expuestos, lo cual arroja un porcentaje de transmisión materno infantil del 4.6%, cifra que varía por entidad territorial.

En Colombia, de acuerdo a la información de la cuenta de alto costo, la medición de cobertura de tratamiento antirretroviral para el 2013 fue del 99,9% de 40.097

personas que requerían tratamiento antirretroviral, 40.082 tuvieron acceso al TAR. Se evidenció una diferencia entre la cobertura de TAR entre la reportada para el régimen subsidiado (99.94%) y la reportada en el régimen contributivo (99.98%), donde este último excede la cobertura del régimen subsidiado. De forma similar se evidencia mayor cobertura de TAR entre hombres (99.98%) comparada con la cobertura reportada entre las mujeres (99.92%)

#### 4.1.3 Historia natural de la infección por VIH

El sello distintivo de la enfermedad del VIH es la inmunodeficiencia profunda resultante de una pérdida progresiva o disfunción del subconjunto de linfocitos T a los que se denomina células T cooperadoras o inductoras. Este subconjunto de linfocitos T está fenotípicamente definido por presencia en su superficie de las moléculas de CD4 que sirven como el receptor celular primario para el VIH. Un correceptor (CCR5 o CXCR4) también debe estar presentes junto con receptor CD4 para una fusión eficiente y la entrada del VIH en la célula diana.

Los linfocitos T CD4+ corresponden al mecanismo inicial y crucial activador de defensa inmune. Por lo tanto, es irónico que estas células T helper / inductor CD4 + sean las células con mayor probabilidad de unirse al virus, infectarse y destruirse a sí mismos.

Ya sea la infección directa y la destrucción, o la activación inducida la muerte celular, o una combinación de estos mecanismos son los principales responsables de la disfunción y el agotamiento progresivos de células T CD4+.

Pero cuando el número de las células T CD4 + disminuye por debajo de un cierto nivel, la persona está en alto riesgo de desarrollar una variedad de enfermedades oportunistas, principalmente las infecciones y neoplasias que definen al SIDA. El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y su sistema de clasificación de adolescentes y adultos infectados por el VIH, clasifica a las personas en función de las condiciones clínicas asociadas con infección por VIH y recuentos de células T CD4 +. El sistema es basado en tres rangos de dichos recuentos de linfocitos y tres categorías clínicas, haciendo un total de nueve mutuamente excluyentes categorías (ver cuadro 1).

**Cuadro 1. Clasificación revisada de la infección por VIH y definición ampliada de SIDA**

<b>Clasificación de la infección por VIH CDC</b>			
<b>Conteo de linfocitos TCD4+</b>	<b>Infección aguda (primaria) asintomática HIV -LGP</b>	<b>Infección sintomática sin las condiciones de A o C</b>	<b>Condiciones indicadoras de SIDA</b>
<b>&gt;500/mL</b>	A1	B1	C1
<b>200–499/mL</b>	A2	B2	B3
<b>&lt;200/mL</b>	A3	B3	C3

#### **4.1.4 Infección por VIH y sistema nervioso**

##### **4.1.4.1 Neuropatogénesis**

Las manifestaciones neurológicas son frecuentes en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). En la era previa al tratamiento antirretroviral (TAR) combinado o en contextos en los que no se dispone de fármacos antirretrovirales, la enfermedad neurológica ha constituido la manifestación inicial en el 10% de los pacientes, y en el 30-50% de los pacientes desarrollaban complicaciones neurológicas durante la evolución de la enfermedad. Las autopsias han mostrado afectación del sistema nervioso hasta en el 80% de los casos (17–19).

Al principio de la epidemia de VIH, una gran proporción de las manifestaciones neurológicas del VIH se presentaron como infecciones oportunistas del SNC, que incluyen toxoplasmosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva entre otras(18). Para 1987, la "encefalitis subaguda" no específica que se identificó en los pacientes con VIH ampliamente afectados fueron descritos bajo el llamado complejo de demencia-SIDA, también denominada demencia asociada al VIH, y fue reconocida como una manifestación del VIH en sí mismo más que el de una infección alternativa.

Las estimaciones sugieren que 20-30% de los pacientes con VIH no controlados finalmente desarrollaban demencia asociada al VIH en la era previa de la terapia antirretroviral, con el desarrollo de TAR, la incidencia de demencia asociada a VIH disminuyó dramáticamente. Para pacientes con VIH bien controlados, con relativa preservación de la inmunidad, con períodos prolongados de cargas virales indetectables, también ha sido asociado, sin embargo, con una prevalencia dramáticamente menor.

Aun así, los efectos neurológicos del VIH se ven más en pacientes con infección crónica, y ahora se agrupan bajo el término más amplio, Trastornos neurocognitivos asociados al VIH, TNAV(20). En diferentes contextos, 18-50% de pacientes con VIH crónico con TAR manifiestan TNAV, incluso asintomáticos.

##### **4.1.4.1.1 Entrada del virus y establecimiento de la inflamación en el sistema nervioso**

Aunque la patología relacionada con el VIH y el virus en sí se ha documentado en tejidos cerebrales de pacientes con SIDA avanzado, estudios en curso se han centrado en comprender cuándo y cómo el VIH penetra la barrera hematoencefálica (BBB) (17,21,22) para ingresar al sistema nervioso central y establecer infecciones y procesos locales y la neuropatogénesis subyacente. Mientras que casos anecdóticos anteriores sugirieron que la neuroinvasión por VIH ocurre tempranamente en la progresión de la infección sistémica por el VIH, una revisión sistemática reciente muestra que la entrada viral en el SNC ocurre casi inmediatamente después de una infección sistémica. Si bien parece que el virus

ingresa al SNC casi de inmediato, el mecanismo por el cual lo hace no está bien entendido. Se han sugerido diferentes mecanismos de entrada para la infección del SNC, desde la entrada libre del virus hasta la entrada mediada por células(17,18,23).

#### **4.1.4.1.2 Rol del VIH en el daño neuronal**

Puede producirlo a través de mecanismo directos e indirectos.

##### *Mecanismos directos*

El VIH-1 es capaz de cruzar la BHE a través de tres mecanismos diferentes, infectando así el SNC

Los mecanismos utilizados por el virus son los siguientes:

- 1) El VIH-1 puede infectar directamente a las células endoteliales, que expresan los receptores de quimiocina involucrados en la entrada del VIH-1 (CXCR4, CCR3, DC-SIGN) (19,22,23).
- 2) En caso de aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica debido disfunciones y / o alteración del tejido, el virus puede ingresar directamente(21).
- 3) En la hipótesis del "Caballo de Troya", monocitos y leucocitos perivascuales infectados por VIH-1, que cruzan la BBB podrían liberar partículas virales capaces de infectar células residentes como microglia, lo que contribuye a establecer una infección persistente. Este mecanismo también ha sido observado con otros retrovirus y lentivirus y es probablemente el mecanismo principal para penetración del VIH en el cerebro.

Por otra parte, la liberación de diferentes proteínas virales en el sistema nervioso central podría amplificar la alteración y permeabilidad de la BBB (21,24,25) al inducir la apoptosis y aumentar la neuroinvasión del VIH y otros virus

##### *Mecanismos indirectos*

Los trastornos neurológicos asociados al VIH y la neuroinflamación también podrían depender de tres eventos:

- 1) la infiltración de monocitos y linfocitos infectados en el SNC(26)
- 2) la liberación de factores virales y celulares de estas células infectadas;
- 3) la infección de las células residentes por partículas virales que se infiltran en el SNC o se liberan de las células infectadas(27).

Células, como los monocitos y las células T, infectadas con VIH, tienen un papel clave en la liberación de citocinas proinflamatorias tales como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , que a su vez activan astrocitos y microglia (28).

Esta activación celular, en asociación con macrófagos perivascuales, está involucrada en el proceso de liberación de factores neurotóxicos, como mediadores inflamatorios, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) óxido de nitrógeno y ácido quinolínico (QUIN), esto conduce a la disfunción y la muerte neuronal.

En consecuencia, Vera y su grupo también han demostrado recientemente la presencia de neuroinflamación marcadores en pacientes infectados por VIH neuroasintomáticos (a pesar del control efectivo de la viremia).

Este estado probablemente se relaciona con la impresionante traslocación microbiana desde el intestino al torrente sanguíneo, causando una extensa inflamación y anomalías en la integridad de la sustancia blanca. Estos aspectos podrían jugar un papel esencial en la patogénesis de los trastornos neurocognitivos asociados al VIH.

#### **4.1.4.1.3 Compartimentalización de la infección del VIH en el SNC**

Las personas recién infectadas típicamente tienen poblaciones homogéneas de VIH en su sangre que evolucionan durante la infección no tratada para generar diversas variantes virales.

El papel del SNC como compartimento anatómico para la infección por VIH ha sido destacado por varios estudios (25,29). Harrington y sus colaboradores han investigado profundamente sobre la compartimentalización del env del VIH-1 en el líquido cefalorraquídeo y plasma sanguíneo periférico en todas las etapas del curso de la enfermedad por VIH-1, incluso en pacientes con trastornos neurológicos. La compartimentación se encontró solo en pacientes con infección crónica con disfunción neurológica, y en pacientes con TNVA (30) Esta sugiere que la adaptación y evolución del VIH-1 en el medio SNC juegan un papel fundamental en el inicio de daño neuronal.

Se propone un modelo en el que la ausencia de células T CD4 +, como consecuencia de la profunda inmunodeficiencia, permite que los monocitos periféricos no infectados migren masivamente en el SNC, se diferencian en macrófagos perivasculares, para mantener altos niveles de replicación del VIH-1, por lo tanto, favorecen la aparición de un virus genéticamente compartimentado en el SNC.

De acuerdo con este modelo, la carga de VIH-1 en el SNC parece ser esencial para la génesis de daño neuronal (31) En particular, Soulie y sus colegas han descubierto que la proporción de la carga VIH-1 en líquido cefalorraquídeo a la carga de VIH-1 en plasma es significativamente mayor en pacientes con encefalitis y VIH que en pacientes sin trastornos neurológicos (11.1 versus 0.7,  $p = 0.0006$ ), proponiendo esta relación como un marcador instructivo en la predicción de la encefalitis por VIH.

Por estos hallazgos, la compartimentalización del ARN del VIH en el SNC se ha asociado con frecuencia con una mayor inflamación y peores resultados neurocognitivos (31–33).

#### **4.1.4.2 Espectro clínico de las manifestaciones neurológicas producidas por infección del VIH en el sistema nervioso**

La alta prevalencia y sorprendente diversidad de condiciones neurológicas trastornos que complican el SIDA fueron reconocidos tempranamente, en las

descripciones clínicas iniciales predominaron infecciones oportunistas (IO) y malignidades, pero también quedó claro que el SIDA se asoció con distintos síndromes neurológicos, como demencia y neuropatía dolorosa, que parecía ser el resultado del VIH mismo. (34)

También se reconoció que los riesgos de complicaciones neurológicas aumentaron con la progresión de la infección por VIH y la disminución de los recuentos de CD4+. El espectro de manifestaciones neurológicas en las personas infectadas por VIH depende de su grado de inmunosupresión, reflejado por las cifras de linfocitos T CD4+ y la velocidad de progresión de la enfermedad (estimada mediante la medición de la carga viral plasmática), ver cuadro 2 (35)

**Cuadro 2. Aparición de las principales complicaciones neurológicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 según el grado de inmunosupresión determinado por el recuento de linfocitos T CD4+ en el SNC sistema nervioso central y periférico**

RECuento TOTAL DE LINFOCITOS T CD4+					
	SEROCONVERSION	>500	500-200	>200	<50
S N C	Meningitis aséptica	Meningitis crónica Neurosifilis*	Meningitis crónica	Trastorno neurocognitivo asociado al VIH (TNAV) Toxoplasmosis Criptococosis Mielopatía vacuolar	CMV citomegalovirus LMP (leucoencefalopatía multifocal progresiva) Linfoma primario SNC
	Mononeuropatía, ejemplo: parálisis facial	Mononeuropatía, ejemplo: parálisis facial	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria Mononeuritis múltiple Polineuropatía sensitiva distal Miopatía	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria Mononeuritis múltiple Polineuropatía sensitiva distal Miopatía	

\*Aparece con cualquier conteo de linfocitos TCD4+. Tomado de Mandell, Douglas y Bennet, enfermedades infecciosas principios y práctica, octava edición. Enfermedades neurológicas causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 e infecciones oportunistas Omar K. Siddiqi e Igor J. Koralnik.

El compromiso del sistema nervioso puede amenazar directamente la vida, así como perjudicar la capacidad del paciente para trabajar o cumplir con los complejos regímenes TARGA necesarios para manejar la enfermedad del VIH de manera óptima.

Las complicaciones neurológicas de la infección por VIH ocurren en todas las etapas de la enfermedad del VIH. En el contexto de la inmunosupresión pueden coexistir

múltiples trastornos. En las personas infectadas por VIH-1, los sistemas nerviosos periférico y central se suelen ver afectados al mismo tiempo, y las infecciones oportunistas del cerebro pueden estar superpuestas a los trastornos neurológicos primarios asociados a dicho virus.

Los médicos deben saber que más de un sitio de eje neuronal puede estar involucrado en el mismo paciente infectado con VIH(34,36). Además, las manifestaciones clínicas del déficit de un sitio pueden estar enmascarados por otra lesión localizada en una topografía más alto en el neuroeje.

El compromiso del sistema nervioso puede ser por (34)(37):

1. Acción directa del VIH: encefalopatía, neuropatía periférica y miopatías
2. Infecciones o neoplasias oportunistas
3. Trastornos autoinmunes
4. Fenómenos vasculares, metabólicos o psiquiátricos
5. Toxicidad de los medicamentos durante el tratamiento.

#### **4.1.4.2.1 Meningitis aséptica**

Proceso patológico usualmente monofásico que ocurre durante el primer estadio de la infección por VIH llamado periodo de conversión (síndrome retro viral agudo) o en menor proporción después de la suspensión de medicamentos antirretrovirales (Síndrome retro viral de rebote. La frecuencia de esta entidad es desconocida debido a la probabilidad de pasar inadvertida en contexto de los síntomas sistémicos que ocurren especialmente durante el periodo de conversión.

Aproximadamente 30% de estos episodios puede cursar con un síndrome de hipertensión intracraneal secundario al daño tisular ocasionado directamente por el VIH, pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica y la interacción entre las células presentadoras de antígenos viral y los linfocitos T CD8.

##### **4.1.4.2.1.1 Manifestaciones clínicas.**

La cefalea, rigidez de nuca y fiebre, asociadas a náuseas y vómitos, pueden ser las primeras manifestaciones de la infección por VIH-1. Se trata de una enfermedad autolimitada, que desaparece espontáneamente al cabo de varias semanas. En algunos casos pueden aparecer neuropatías craneales transitorias, que afectan de forma principal a los pares craneales quinto, séptimo y octavo (36)

Además, los pacientes pueden presentar síntomas de encefalopatía, y las autopsias de las personas que han muerto por causas no relacionadas en este estadio precoz muestran inflamación meníngea leve, lesión localizada en la mielina de la sustancia blanca cerebral e infiltrados inflamatorios perivasculares y gliosis (38,39)

#### **4.1.4.2.1.2 Diagnóstico**

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra pleocitosis linfocítica moderada (de 10 a 100 células/ml), lo que es típico de la meningitis viral. Esta meningitis aséptica puede aparecer ya incluso en la semana siguiente a la infección primaria, cuando la serología convencional del VIH-1 es todavía negativa. Sin embargo, se debe detectar ARN del VIH-1 en la sangre y el LCR, y el antígeno p24 del VIH-1 se podría localizar en la sangre. La repetición de las pruebas serológicas tras 6 semanas suele ayudar a aclarar esta situación. (34)

#### **4.1.4.2.1.3 Tratamiento**

Hay que destacar que el inicio de la meningitis aséptica no se ha asociado a manifestaciones neurológicas tardías en la infección por VIH-1, y los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante muchos años antes de desarrollar otros síntomas de la infección por este virus. Si no se les diagnostica adecuadamente en el momento de la enfermedad aguda, estos pacientes pueden infectar inconscientemente a un gran número de compañeros sexuales. Por tanto, es fundamental incluir al VIH-1 en el diagnóstico diferencial de la meningitis aséptica. Esta afección podría recidivar en cualquier momento durante el curso de la enfermedad, aunque la pleocitosis del LCR se vuelve menos frecuente al avanzar la inmunosupresión. El tratamiento es sintomático. La decisión de iniciar la administración de antirretrovirales se debe basar en las directrices actuales que suelen recomendar el tratamiento de la infección inicial por VIH-1 Toxoplasmosis cerebral

#### **4.1.4.2.2 Toxoplasmosis cerebral**

Los humanos son susceptibles a la infección por *Toxoplasma gondii* a lo largo de sus vidas. La tasa de seroprevalencia para *T. gondii* aumenta con la edad, y son más altos en las poblaciones que comúnmente consume carne con mala cocción, cuando un individuo previamente no infectado consume (la mayoría de las veces a través de carne sin cocer) un quiste de tejido de toxoplasmosis, los bradizoítos liberados del quiste infectan las células del epitelio intestinal y proliferan intracelularmente. La conversión de los bradizoítos a los taquizoítos activos en el intestino puede dar lugar a la infección de otros tejidos del huésped incluyendo, pero no limitado a, músculo esquelético, tejido ocular y cerebro sustancia gris y blanca. Los bradizoítos, a través de la modificación de señales intracelulares del huésped, son capaces de evadir el sistema inmune del huésped y puede sobrevivir intracelularmente durante periodos de tiempo indefinidos. (39)

En el tejido inactivo los quistes compuestos de bradizoítos pueden reactivarse durante períodos de inmunosupresión y se pueden convertir a taquizoítos activos y proliferativos. En pacientes inmunocompetentes, la infección es típicamente asintomática, aunque algunas personas pueden desarrollar linfadenopatía, esplenomegalia, fiebre de bajo grado, malestar, mialgia o manifestaciones oculares.

Los pacientes inmunocomprometidos pueden desarrollar una enfermedad más severa, que generalmente representa la reactivación de una enfermedad previamente inactiva. Taquizoítos son capaces de infectar cualquier célula del SNC, iniciando una cascada de respuestas mediadas inmunológicamente contra los taquizoítos diseminado, que eventualmente resultan en una lesión necrótica (40) La toxoplasmosis cerebral fue rara hasta la década de 1980, cuando la incidencia aumentó marcadamente en concierto con la pandemia del SIDA. Los primeros casos de toxoplasmosis asociada a infección por VIH fueron descritos en 1983 (41) Hoy en día, *T. gondii* sigue siendo la más prevalente infección oportunista del SNC asociada al VIH, con seroprevalencia estimada del 13.2% en la población general de EE. UU., y el 75% en áreas endémicas (42). El riesgo de la toxoplasmosis cerebral aumenta notablemente en los pacientes con VIH que son seropositivos para *T. gondii*, lo que indica infección previa.

La conversión de bradizoítos latentes a activos taquizoítos depende del grado de inmunosupresión, independientemente de TAR y su ocurrencia aumenta en individuos infectados por VIH con CD4 + recuentos de células de <100 células / mm<sup>3</sup> (43)

#### 4.1.4.2.2.1 Manifestaciones clínicas

**Absceso cerebral:** también conocidos como encefalitis por toxoplasmosis, constituyen la manifestación más común de toxoplasmosis en pacientes con infección por VIH. Su inicio es subagudo y los síntomas evolucionan gradualmente durante varias semanas. Los signos neurológicos focales son referibles al sitio del absceso, las presentaciones de abscesos cerebrales múltiples son comunes, lo que resulta en síntomas multifocales, incluidas las reducciones del campo visual, ataques focales, afasia, apraxia, hemiparesia o déficit hemisensitivo, disfunción cerebelosa. Síntomas no focales, como confusión, anormalidades cognitivas o trastorno de la personalidad, puede ser una manifestación temprana, pero a medida que la enfermedad progresa, los síntomas focales comienzan a predominar. En casos raros, los abscesos cerebrales pueden presentarse como una masa solitaria que imita a una neoplasia. Curiosamente, en pacientes con VIH, el toxoplasma tiende a localizar en los ganglios basales en mayor medida que en cualquier otra área además de la corteza; por lo tanto, toxoplasmosis da como resultado trastornos del movimiento con más frecuencia de lo que lo hace cualquier otra infección oportunista asociada al VIH.

**Encefalitis difusa:** es una condición muy rara y solo se ve en pacientes con SIDA o, raramente, en otros inmunosuprimidos estados. El inicio es típicamente subagudo (duradero durante varias semanas). En la encefalitis difusa, toxoplasmosis generalmente se limita al cerebro, con síntomas no focales generalizados, como estado de conciencia alterado, déficit cognitivo o convulsiones. El líquido cefalorraquídeo muestra una leve pleocitosis mononuclear, un nivel total elevado de proteína y nivel de glucosa normal o disminuido (44). La evaluación patológica muestra una microglia con nódulos generalizados que contienen bradizoítos y taquizoítos, pero no necrosis típica de los abscesos cerebrales(45).

**Coriorretinitis:** es rara incluso en pacientes inmunocomprometidos. *T. gondii* tiene una predilección por el ojo, como lo demuestra el hecho de que esta infección es la causa más común de infección uveítis posterior (46) En pacientes con SIDA, la coriorretinitis por toxoplasmosis puede manifestarse como lesiones retinianas predominantemente unilaterales y necróticas(47). Casi el 30% de las personas con coriorretinitis por toxoplasmosis tendrá toxoplasmosis cerebral concomitante(48) (49)

En pacientes inmunocompetentes, los bordes de la lesión están mal definidos y a menudo adyacente a una cicatriz previa, mientras que, en pacientes con SIDA, las lesiones agudas están bien circunscritas y amarillo grisáceas en la evaluación funduscópica. La retina puede ser edematosa y tienen pequeñas hemorragias (manchas Roth) y exudados (48). Una vez que la inflamación aguda disminuye, las células dentro de la capa pigmentada proliferan a los márgenes de la lesión, por lo tanto, las lesiones cicatrizadas están densamente pigmentado con bordes irregulares y atrofia central. Múltiples lesiones en varias etapas de inflamación y la curación son comunes.

#### 4.1.4.2.2 Diagnóstico

Igual que sucede en la población general, en los pacientes con ET se pueden detectar anticuerpos inmunoglobulina G anti-*Toxoplasma* en el suero, pero en menos casos se hallan anticuerpos inmunoglobulina M, lo que apoya la idea de que la mayoría de los casos son una reactivación de la infección latente. La determinación de los títulos de anticuerpos no ayuda a establecer el diagnóstico. Al realizar el ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) en el momento de la presentación, se observa que sólo el 7% de los pacientes que se sabe que son seropositivos para *T. gondii* ha perdido sus anticuerpos. Por consiguiente, las pruebas serológicas negativas orientan hacia otra entidad, pero las positivas no son diagnósticas

**PCR:** Varios ensayos para la detección de anticuerpos IgG contra el toxoplasma están disponibles comercialmente. Las pruebas de laboratorio para la toxoplasmosis han mejorado en los últimos años, con nuevos objetivos genéticos que aumentan sensibilidad de los análisis previos de PCR de suero y muestras de LCR. Los métodos de PCR más antiguos se dirigieron al gen B1 secuencia de *T. gondii*, y tuvo un general relativamente bajo sensibilidad (55%), lo que conduce a altas tasas de falsos negativos. La secuencia B1 es, por lo tanto, cada vez más reemplazado por PCR que se dirige a la repetida parásita secuencia REP-529(50) sin embargo, los resultados falsos negativos son comunes.

**Resonancia magnética (RMN):** En pacientes con signos neurológicos focales que tienen pruebas negativas de LCR, se requiere RMN para el diagnóstico de toxoplasmosis. Usualmente se presentan más de 2 lesiones intra axiales cuyo aspecto se asemeja al de un absceso. La ubicación generalmente es subcortical con un marcado tropismo hacia la región ganglio basal. La toma del medio de contraste (gadolinio) sugiere daño de la integridad de la barrera hemato-encefálica

y usualmente se presenta como un anillo peri lesional de contorno bien definido. Sin embargo, el interior de las lesiones puede presentar transformación hemorrágica y detritus celulares que son producto del daño vascular y de la remodelación tisular que acompaña a la infección

#### **4.1.4.2.3 Tratamiento**

El tratamiento de primera línea para la toxoplasmosis cerebral es una combinación de pirimetamina y sulfadiazina.

Clindamicina se usa una terapia de segunda línea. La terapia empírica a menudo se emplea en pacientes seropositivo que presentan lesiones clásicas de masa del SNC. Pacientes seronegativos, especialmente aquellos en profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol, no se benefician de un ensayo de terapia empírica, ya que la relación riesgo / beneficio del diagnóstico erróneo es alto.

El uso de terapia empírica para paciente seronegativos se ha estimado que tienen un riesgo > 10% de muerte, porque estos pacientes son más propensos a tener un diagnóstico alternativo(51).

Aunque los agentes de primera línea actuales son efectivos en el tratamiento de la infección aguda por *T. gondii*, son potencialmente teratogénico, Además, ninguna de las terapias actualmente disponibles puede eliminar los bradizoítos y la infección latente.

#### **4.1.4.2.3 Meningitis criptocócica**

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

##### **4.1.4.2.3.1 Manifestaciones clínicas**

Ésta es la meningitis oportunista más frecuente en el SIDA, que afectaba al 10% de los pacientes antes de la era del TAR (52) , pero su incidencia ha disminuido desde entonces. La meningitis criptocócica se diferencia de la aséptica en que el meningismo está presente en menos del 40% de los casos y los pacientes pueden presentar sólo fiebre y cefalea, que progresivamente se hacen más debilitantes. En los casos graves aparecen confusión, ceguera y alteración del estado de consciencia.

En los pacientes con meningitis criptocócica generalmente están presentes con síntomas subagudos durante un período de 2-4 semanas, a menudo quejándose de cefalea, letargo, fiebre 77. Los signos meníngeos clásicos, como rigidez en el cuello, ocurre en solo una cuarta parte de los pacientes, 25% de los pacientes se presentará con estado mental alterado, lo que confiere mal pronóstico. En poblaciones específicas, la mortalidad en la meningitis criptocócica asociada al VIH puede alcanzar el 70% (53).

#### 4.1.4.2.3.2 Diagnóstico

**Detección de antígeno en el LCR.** Diagnóstico de meningitis criptocócica se produce principalmente sobre la base de la detección antígeno criptocócico en el LCR, un método que tiene una alta sensibilidad (92-100%) y especificidad (83-98%). Cambios en los títulos del antígeno no tiene una correlación clara con pronóstico(54) (55). Diagnóstico por la punción lumbar en la sospechada meningitis criptocócica puede revelar pleocitosis, hiperproteínorraquia, aumento de la presión de LCR, e incluso hidrocefalia obstructiva en casos médicamente refractarios.

**Neuroimágenes:** Aunque las lesiones que hagan efecto de masa, como lesiones ocupantes de espacio en la meningitis criptocócica asociada al VIH son poco frecuentes, se han reportado en pacientes con CD4 + recuentos de células <50 células / mm<sup>3</sup>, y se encuentran en hasta un cuarto de todos los pacientes (56). Los hallazgos iniciales de la resonancia magnética cerebral son normales en 2-8% de los pacientes, y los hallazgos de TC son normales en el 47% de los (56). La resonancia magnética es más sensible que la TC en revelando las características radiológicas clave asociadas con meningitis criptocócica: masas intracerebrales, espacios de Virchow-Robin dilatados, infartos corticales y lacunares, pseudoquistes (57)(58) hidrocefalia, cerebritis y / o meningitis. Menos comúnmente, lesiones focales se parecían en el mesencéfalo, el cuerpo calloso o el cerebelo. Los infartos lacunares están presentes en hasta un 20% de pacientes, estas lesiones isquémicas a menudo se localizan en las pequeñas ramas penetrantes de las principales arterias cerebrales.

**Presión elevada de LCR** La presión elevada de LCR está presente en 50-75% de los pacientes con meningitis criptocócica y las presiones de apertura elevada > 47 cmH<sub>2</sub>O se han asociado con el desarrollo de papiledema en estos pacientes. La presión de apertura elevada del LCR confiere un mal pronóstico; casi el 30% de los pacientes que tienen una presión de apertura normal en el momento del diagnóstico eventualmente desarrollará hipertensión intracraneal(58)(59). En un estudio publicado en 2016, El 58% de estos pacientes requirió punciones lumbares en serie para el alivio de la hipertensión intracraneal, y el 45% de ellos terminaron necesitando derivación ventriculoperitoneal (58). En este estudio, la supervivencia de los pacientes que requirieron la derivación fue del 54% en 1 año. En los casos de hipertensión endocraneana con repetición de la punción lumbar se asocian con una disminución de la mortalidad, e incluso una sola punción lumbar terapéutica ha sido asociada con una mejora del 69% en la supervivencia (58)

#### **4.1.4.2.3.2 Tratamiento**

El tratamiento de la meningitis criptocócica consiste en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento. Para pacientes VIH positivos, se recomienda la terapia de inducción para la meningitis criptocócica consiste en terapia antimicótica combinada con anfotericina B (0.7-1 mg / kg diario) más flucitosina (100 mg / kg diarios), administrado en cuatro dosis divididas durante  $\geq 2$  semanas (52,55,58). Esta terapia ha demostrado ser más efectivo que la terapia de combinación con anfotericina B y fluconazol, o anfotericina B sola (52)

La terapia de consolidación, generalmente es con fluconazol, por al menos 8 semanas.

Terapia de mantenimiento típicamente consiste en una dosis más baja (200 mg) de fluconazol durante al menos 1 año, después de lo cual se puede terminar el mantenimiento si se suprime la carga viral y cuenta de células CD4 + son  $> 100$  células / mm<sup>3</sup>, una caída en los recuentos de células CD4 + o la aparición de viremia por VIH debería impulsar la reiniciación de la terapia de mantenimiento.

Itraconazol se puede utilizar como una alternativa al fluconazol para la terapia de mantenimiento (a la misma dosis que fluconazol), pero se ha encontrado que es inferior (clase C, evidencia de nivel I). Azoles más nuevos, como voriconazol se ha utilizado para la inducción y terapia de mantenimiento, pero los datos sobre su efectividad son limitados (60)

Nuevos agentes anticriptocócicos para prevenir la activación de la vía CYP51, que puede aumentar resistencia al fluconazol, están en el horizonte, estudios en curso en fase 1 (61).

El uso de dexametasona off-label se ha convertido cada vez más común en la práctica clínica, pero un reciente ensayo doble-ciego controlado con placebo informó un aumento de la mortalidad en el grupo de dexametasona (47%) en comparación con el grupo placebo (41%) (62). Además, la discapacidad y los eventos adversos fueron más comunes en el grupo dexametasona.

#### **4.1.4.2.4 Meningitis sifilítica**

La sífilis y la infección por VIH a menudo coexisten ya que los trastornos comparten factores de riesgo. Por otra parte, ambas infecciones se caracterizan por diversos síndromes neurológicos que afectan cerebro, meninges, médula espinal y raíces nerviosas. La invasión del SNC en la sífilis temprana parece ocurrir a tasas similares en pacientes con y sin infección por VIH.

##### **4.1.4.2.4.1 Manifestaciones clínicas**

La infección por *Treponema pallidum* puede presentarse también en cualquier momento durante la infección por VIH-1 y se asemeja a las complicaciones neurológicas del SIDA, ambas pueden originar meningitis aguda o crónica, mielopatía, neuropatías craneales o periféricas, enfermedad cerebrovascular (63) y demencia. Por consiguiente, es fundamental establecer la diferencia entre la neurosífilis y la enfermedad latente con pruebas serológicas positivas y exploración física normal en los pacientes infectados por VIH porque tiene un impacto directo

sobre el tratamiento. La neurosífilis se puede presentar tanto al cabo de 1 año como 30 años después de la infección inicial.

#### **4.1.4.2.4.2 Diagnóstico**

En cerca del 15% de los pacientes con sífilis primaria y hasta en el 40% de los afectados por sífilis secundaria se detectan elevaciones de la concentración de proteínas y de las cifras de leucocitos en el LCR. Al final, algunos de estos pacientes se curan de forma espontánea de esta infección precoz del SNC, pero la persistencia de las alteraciones asintomáticas del LCR durante más de 5 años en los enfermos no tratados es un factor predictivo relevante del desarrollo de neurosífilis clínica. En el LCR de los pacientes infectados por VIH-1 con neurosífilis se puede hallar una pleocitosis mononuclear persistente y un aumento de la concentración de proteínas(64), así como un incremento de la síntesis de inmunoglobulina G (IgG) y bandas oligoclonales. Esto no ayuda a establecer el diagnóstico de neurosífilis en el contexto de la infección por VIH-1 porque estos hallazgos se producen también en pacientes seropositivos para VIH-1 asintomáticos, especialmente cuando tienen ARN del VIH detectable en el LCR. Tanto si se utiliza el criterio de un aumento en la proteinorraquia de más de 50 mg/dl como el de un aumento en los leucocitos de más de 10 células/ml en los pacientes VIH-positivos con reagina rápida en plasma reactiva, puede llevar a sobrediagnosticar neurosífilis en ausencia de síntomas clínicos. La punción lumbar en el seguimiento a los 12 meses mostró persistencia de anomalías en el LCR en el 62% de los casos (64). El resultado positivo del LCR en una prueba de los Venereal Disease Research Laboratories (VDRL) establece el diagnóstico de neurosífilis si la punción no contiene sangre. Sin embargo, esta prueba puede ser negativa en la infección por VIH-1. La prueba reactiva de anticuerpos treponémicos fluorescentes absorbidos en el LCR aumenta las probabilidades de infección por *T. pallidum*, pero es menos específica porque puede aparecer en la neurosífilis tratada o por contaminación del LCR con pequeñas cantidades de sangre que contenga anticuerpos en el momento de la punción lumbar.

#### **4.1.4.2.4.3 Tratamiento**

Las personas infectadas por el VIH-1 con prueba de reagina plasmática rápida (RPR) positiva, pleocitosis inexplicable en el LCR, aumento de la concentración de proteínas y síntomas compatibles con neurosífilis deben recibir tratamiento con penicilina por vía intravenosa incluso en ausencia de una prueba VDRL positiva en el LCR. El tratamiento consta de penicilina G intravenosa (I.V) (de 3 a 4 millones de unidades IV cada 4 horas durante 10-14 días). En caso de alergia a la penicilina, se administra ceftriaxona (2 g IV una vez al día durante al menos 14 días). Se debe realizar un seguimiento estrecho de estos pacientes, repitiéndoles la punción lumbar 1 mes después del inicio del tratamiento, y en ella se tiene que observar la normalización de la celularidad y de la concentración de proteínas en el LCR. La normalización de la RPR en suero predijo la normalización del LCR y de las anomalías clínicas 13 meses después del tratamiento en más del 90% de una cohorte compuesta sobre todo de hombres infectados por VIH. Esta observación

fue más frecuente en los que recibieron TAR que en los pacientes no tratados(65). Algunos pacientes tienen un aumento pasajero de la carga viral de VIH-1 en el LCR que supera las 100.000 copias/ml, en asociación con la neurosífilis, que se corrige con el tratamiento antibiótico. La neurosífilis puede amplificar la replicación intratecal del VIH, posiblemente por la activación del sistema inmunitario que persiste incluso después del tratamiento de la sífilis. Al igual que sucede con otras infecciones oportunistas del cerebro, es probable que la carga viral sea transportada por los linfocitos y monocitos circulantes activados, que acuden a combatir la infección del SNC, y por tanto no se debería interpretar como una manifestación de la encefalitis por VIH-1.

#### **4.1.4.2.5 Trastorno neurocognitivo asociado al VIH (TNAV)**

Es la complicación neurológica más prevalente en esta población, y como estos pacientes pueden continuar viviendo más tiempo con la terapia antirretroviral, este trastorno de discapacidad cognitiva exige mayor atención por parte del médico neurólogo.

Esta complicación del SNC frecuente en la infección por VIH-1 aparece en el 15% de los pacientes con SIDA y puede ser la primera manifestación de la enfermedad en el 3-10% de los casos. En el pasado, la enfermedad se denominaba también complejo de demencia asociada al SIDA, encefalopatía por VIH-1 o trastorno cognitivo mayor asociado al VIH (66) (67) (68). En otro 20-25% de los casos, aparece una forma menos grave denominada trastorno cognitivo/motor menor (TCMM) asociado al VIH-1 y se usa la denominación trastorno neurocognitivo asintomático para clasificar a los individuos con alteración subclínica (68). Entre los factores de riesgo, se incluyen una enfermedad definitoria de SIDA, la edad avanzada y la mayor duración de la supervivencia, una cifra mínima más baja de linfocitos T CD4+ y una carga viral basal más alta.

Esta categorización reconoce la importancia de usar demográficamente medios apropiados para comparación, así como la posible contribución de las condiciones de confusión, como la depresión, enfermedad o coinfección oportunista del SNC como el virus de la hepatitis C.

El reconocimiento de deterioro neurocognitivo asintomático requiere pruebas neuropsicológicas detalladas, que no siempre están disponibles. Una prueba de detección como la escala Memorial Sloan Kettering o la escala internacional de la demencia del VIH (IHDS) se puede utilizar para determinar si los pacientes requieren más pruebas neuropsicológicas (69)

##### **4.1.4.2.5.1 Manifestaciones clínicas**

Casi inmediatamente después de la infección por VIH, los pacientes pueden desarrollar una meningitis aséptica y VIH puede ser detectado en el LCR. La mayoría de estos pacientes pueden ser asintomáticos; sin embargo, la resonancia magnética cerebral muestra atrofia (70).

Las características clínicas de este trastorno se pueden subdividir en tres categorías principales: cognitivas, del comportamiento y motoras (71). El deterioro neurocognitivo asintomático se caracteriza por un bajo rendimiento en dos o más dominios en las pruebas neuropsicológico o de evaluación mental en pacientes que no informan o de lo contrario demuestra deterioro cognitivo.

Estos pacientes pueden continuar desarrollando deterioro cognitivo sintomático pero el curso temporal del deterioro cognitivo en el VIH no es predecible o lineal en muchos casos. Incluso con un tratamiento constante con TAR, el rendimiento cognitivo puede fluctuar con el tiempo, haciendo el diagnóstico más difícil; en algunos casos, la recuperación completa ocurre después del inicio de TAR.(70,71) Los síntomas iniciales suelen ser sutiles. Los pacientes se quejan con frecuencia de alteraciones de la memoria, notan un enlentecimiento del pensamiento y tienen problemas de concentración. Las actividades mentales complejas consumen más tiempo y son más difíciles de realizar. Poco después, aparece una falta de interés por las actividades sociales y profesionales, y esta apatía y abandono social se pueden confundir con depresión. Aunque en la mayoría de los enfermos predominan los síntomas cognitivos y de comportamiento, algunos presentan disfunción motora, que incluye disminución de la coordinación, alteración de la escritura, pérdida del equilibrio y marcha inestable (72).

A medida que la enfermedad progresa, aparecen síntomas motores leves, tales como alteraciones del equilibrio, ralentización de movimientos repetitivos y deficiencias en la oculomotricidad. Además, el paciente puede presentarse con problemas de memoria a corto plazo, con dificultades para aprender nueva información. En casos típicos de trastorno neurocognitivo asociado al VIH los trastornos afásicos, apráxico o agnóstico generalmente están ausentes y la ausencia de estos síntomas ayuda a diferenciar de la enfermedad de Alzheimer u otras formas de demencia. Más tarde en la progresión de la enfermedad, el examen neurológico revelará diferentes rangos de deterioro, desde alteraciones de la marcha y el equilibrio hasta la inmovilización total del paciente, disminución de la fuerza muscular, bradikinesia, temblor y signos de liberación frontal como espasticidad, reflejos tendinosos enérgicos (los reflejos de tobillo pueden ser normales o reducidos si también hay neuropatía asociado a VIH) (73). y clonus. Algunas de estas características puede ser el resultado de una mielopatía relacionada con el VIH que la acompaña (74). Las actividades de la vida diaria se ven severamente afectadas; las tareas de mayor complejidad tardan más en realizarse o no pueden completarse. El mioclono es no suele estar presente; las convulsiones generalizadas pueden ocurrir en un número pequeño de pacientes, la presencia de signos neurológicos focales debe alertar a los clínicos sobre la posibilidad de una infección oportunista del sistema nervioso central.

En las etapas terminales, después de unos pocos meses de progresión, el deterioro psicomotor global es evidente; el paciente se vuelve tetra o paraparético con postura decorticada e incontinencia esfinteriana, con el deterioro aumenta la severidad y finalmente el paciente termina en mutismo acinético

#### **4.1.4.2.5.2 Diagnóstico**

La evaluación neuropsicológica es muy útil para establecer el diagnóstico adecuado y la evaluación de la presencia de herramientas de medición para monitorear cambios cognitivos a lo largo del tiempo, incluido el deterioro debido a la progresión de la enfermedad o mejora después de la terapia.

Aunque es de fácil administración, el Mini-Mental State Examination (MMSE) no es muy sensible para el deterioro de dominios específicos, como se observa en demencias subcorticales, y con frecuencia no revela la disfunción cognitiva en personas con bajo nivel educativo. La escala de demencia del VIH (HDS) fue diseñado para que los pacientes infectados por VIH puedan ser rápidamente explorado para detectar alteraciones cognitivas. La escala está diseñada para evaluar atención, velocidad psicomotora, construcción y recuerdo verbal C. (75). Sin embargo, algunos autores cuestionan si la sensibilidad del HDS es adecuado (76). En general, las pruebas neuropsicológicas deberían evaluar seis dominios cognitivos: memoria verbal y atención (Prueba de aprendizaje verbal Rey, Prueba de aprendizaje verbal Hopkins), memoria visual (Rey Osterrieth Complex Figure Retraso demorado Test), praxia de construcción (Rey Osterrieth Complex Figure Copy), velocidad psicomotora, habilidades de concentración (Trail Marking Test, Digit Symbol Test), velocidad motora (prueba de tablero perforado ranurado) y lenguaje.

#### **4.1.4.2.5.3 Tratamiento**

No hay pautas específicas para el tratamiento del neurocognitivo trastornos debidos a la infección por VIH. La recomendación actual consiste en comenzar o cambiar la terapia TARGA, en función de indicadores de carga viral plasmática y enfermedad sistémica por VIH, independientemente de la presencia o ausencia de déficit neurocognitivo. Parece lógico suponer que, si la base del trastorno neurocognitivo es una infección localizada del cerebro, luego de la TARGA dirigida al SNC puede ser beneficiosa para tales pacientes (77). Esta hipótesis está respaldada por estudios demostrando que TARGA puede al menos mejorar parcialmente la función cognitiva.

Dos objetivos terapéuticos permanecen con respecto al tratamiento del deterioro neurocognitivo, el desarrollo de nuevas estrategias para optimizar la penetración al SNC de medicamentos antirretrovirales y el desarrollo de terapias coadyuvantes para mejorar los mecanismos intrínsecos de la neuroplasticidad, protegiendo las neuronas de áreas topográficas más lesionadas. Hay estudios que demuestran que los pacientes infectados por VIH con déficits cognitivos, que terapias recibidas con alta penetración en el SNC, tenían una mayor probabilidad de supresión de carga viral de LCR; aquellos que lograron cargas virales de <50 c / mL tuvieron mejores resultados neurocognitivos (78). Estos resultados apoyan el desarrollo de regímenes TARGA con alta penetración al SNC; sin embargo, hasta ahora, no había suficientes datos clínicos disponibles para guiar la formulación de recomendaciones ampliamente aceptadas para TARGA dirigido a SNC. Letendre y sus colegas propusieron un puntaje de penetración-efectividad del SNC antirretroviral que utiliza información sobre las características antirretrovirales y las concentraciones de LCR

y efectividad en el SNC S. (78). de acuerdo con este estudio, los agentes antirretrovirales con alta penetración en el SNC incluyen abacavir y zidovudina (análogos de nucleósidos), delavirdina y nevirapina (inhibidores no nucleósidos) e indinavir, indinavir / ritonavir y lopinavir / ritonavir (inhibidores de la proteasa) (78). Sin embargo, debería ser mencionado que el estudio se realizó antes de etravirina, maraviroc y raltegravir fueron aprobados para uso clínico en humanos.

Un problema potencial con el uso de TARGA para el tratamiento trastornos neurocognitivos debido a la infección por VIH es el acompañamiento alteraciones metabólicas inducidas por la terapia, las alteraciones en el perfil lipídico y la diabetes son factores de riesgo para ambos, tanto para enfermedad cerebrovascular como para trastornos cognitivos.

#### **4.1.4.2.6 Linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC)**

El LPSNC representa 20% de todos los relacionados con el VIH, a diferencia del linfoma sistémico, que puede ocurrir en cualquier etapa de la infección por VIH, LPSNC generalmente ocurre en pacientes con profunda inmunosupresión, con recuento de linfocito CD4 <50 células / mm<sup>3</sup>. Los pacientes frecuentemente tienen un historial de infecciones oportunistas previas, y síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos).

##### **4.1.4.2.6.1 Manifestaciones clínicas**

Los signos de presentación más comunes de LPSNC son nivel de conciencia alterado (57%) déficits neurológico focal (38-78%), convulsiones que ocurren en el 23% de los pacientes, mientras que los déficits del nervio craneal son evidentes en 13%. Las mayores diferencias en la presentación del LPSNC entre el SIDA y los no relacionados con el SIDA, es la alta prevalencia de B síntomas y la menor duración de estos (días semanas versus meses) para pacientes con VIH y tumores.

##### **4.1.4.2.6.2 Diagnóstico**

En los pacientes con LPSNC es frecuente encontrar pleocitosis mononuclear leve (<30 células/ml) y un aumento de la concentración de proteínas en el LCR, pero son hallazgos inespecíficos que pueden deberse a la infección por VIH-1 subyacente. En pacientes con infiltración linfomatosa extensa de ambos hemisferios cerebrales se han notificado concentraciones elevadas de proteínas ( $\leq$ 590 mg/dl). En muy pocas ocasiones se halla hipogluorraquia. Se debe realizar un análisis citológico del LCR porque la presencia de células linfomatosas atípicas o malignas puede establecer el diagnóstico.

El inmunofenotipado por citometría de flujo tiene al menos una sensibilidad un 25% mayor que los métodos citomorfológicos convencionales para la detección de células malignas (79). Los linfomas extracerebrales sistémicos, cuya incidencia ha aumentado en los pacientes con SIDA, pueden causar también meningitis linfomatosa, pero generalmente no se extienden al cerebro.

La TC y la RM craneales suelen mostrar hallazgos compatibles con un tumor del SNC. Las lesiones tumorales solitarias son tan frecuentes como las múltiples<sup>4</sup>. La mayoría de las lesiones presentan cierto grado de intensificación, que suele ser nodular o poco uniforme. Puede aparecer intensificación anular, idéntica a la que se observa con frecuencia en la ET, y se correlaciona con la necrosis central del tumor. El realce subependimario parece más específico del linfoma del SNC, pero es un rasgo poco frecuente. Las lesiones suelen estar localizadas en el cuerpo calloso, la sustancia blanca periventricular y la corteza. La afectación de la fosa posterior se produce sólo en el 10% de los casos. Las lesiones pueden estar rodeadas de edema e inducir un efecto masa variable sobre las estructuras vecinas. La RM es más sensible que la TC para poner de manifiesto lesiones múltiples, lo que puede ser útil si se está considerando realizar una biopsia.

#### **4.1.4.2.6.3 Tratamiento**

La respuesta a los corticoides que se observa en los linfomas de los pacientes que no tienen SIDA no siempre se encuentra en los enfermos con esta enfermedad. En los pacientes con alteración del estado mental, síntomas focales debilitantes y hernia inminente, el tratamiento con dexametasona en dosis de 10 mg i.v. o v.o., seguidos de 4 mg i.v. o v.o. cada 6 horas, puede producir una mejoría temporal. El tratamiento del linfoma del SNC en el SIDA consiste en la irradiación de todo el cerebro con un total de 3.000 cGy durante un período de 3 semanas. Los corticoides se añaden para disminuir el edema peritumoral y el efecto masa. El porcentaje de respuestas paliativas antes de la época del TAR era del 53%.

#### **4.1.4.2.7 Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)**

Leucoencefalopatía multifocal progresiva PML es una enfermedad desmielinizante del cerebro causada por infección por virus lítico JC (JCV) que compromete de oligodendrocitos y astrocitos. El JCV es un poliomavirus humano ubicuo que es transportado por 50-90% de la población. PML fue excepcionalmente raro hasta la era del SIDA en la década de 1980, pero a mediados de la década de 1990 la tasa de incidencia de PML en el VIH positivo la población se estimó en > 3 por 1,000 paciente-años (80,81).

Aunque las tasas de incidencia han disminuido considerablemente con la disponibilidad generalizada de TARGA, la PML sigue siendo una manifestación común del VIH del SNC(82)

La infección inicial por VJC es asintomática, pero en personas inmunodeprimidas, la infección puede reactivarse, llevando a PML. La reactivación normalmente tiene lugar cuando el recuento de linfocitos CD4 + es <100 células / mm<sup>3</sup>; sin embargo, la infección por JCV es una de las pocas infecciones oportunistas que pueden ocurrir con recuentos de células CD4 + mucho más altos (81) (82)

Las lesiones de PML comienzan como pequeños focos de desmielinización en la sustancia blanca subcortical, a menudo en el área parietooccipital, que eventualmente se fusionan. El cerebelo, el tallo cerebral y, muy excepcionalmente, la médula espinal puede estar involucrada en la LMP. Los pacientes

generalmente tienen un curso prolongado con déficit neurológico focal, con o sin cambios en el estado mental. Defectos del campo visual, hemiparesia, afasia y otros trastornos del lenguaje, defectos sensoriales, y ataxia pueden presentarse, el espectro de manifestaciones clínicas es ancho, y pueden ser dramáticas (83). pueden incluir síntomas como ataxia por lesiones cerebelosas, hemiparesia por afectación subcortical de la sustancia blanca, trastornos del movimiento por la interrupción de circuitos de los ganglios basales y anomalías conductuales y cognitivas por lesiones frontales.

Discapacidad visual cortical incluida la hemianopsia homónima, la incapacidad de reconocer objetos, e incluso la ceguera cortical, pueden ocurrir y son síntomas únicos de PML; tales presentaciones son raramente vistos en personas con VIH y otras infecciones oportunistas. Las convulsiones pueden ocurrir al inicio de la presentación, pero más comúnmente se desarrollan posteriormente en el curso de la enfermedad. Los dolores de cabeza son poco comunes, encefalitis fulminantes han sido reportadas, pero son muy raras (84) (85)

#### **4.1.4.2.7.2 Diagnóstico**

La resonancia magnética generalmente revela múltiples lesiones de sustancia blanca que pueden fusionarse y tener una predilección por lóbulos occipitales o parietales, sin embargo, el realce con el medio de contraste en la RMN se observa en hasta un 15% de pacientes incluso sin IRIS (86).

LCR generalmente es normal o muestra cambios inespecíficos, pero el ADN del virus puede amplificarse a partir de la muestra de LCR.

Si la PCR para el ADN del virus JC aparece junto con los hallazgos clínicos apropiados y las lesiones características de PML en RMN obvian la necesidad de una biopsia cerebral. En los casos en que ADN viral no se detecta en el LCR, es necesaria una biopsia cerebral para confirmar el diagnóstico, la cual revela un astrocitos gigantes con núcleos hipercromáticos pleomórficos, oligodendrocitos alterados con núcleos agrandados que contienen inclusiones virales, y desmielinización.

#### **4.1.4.2.7.3 Tratamiento**

No hay terapia específica para PML a pesar de informes anecdóticos sobre arabinósido de citosina, cidofovir, mirtazapina, mefloquina y otras drogas. La supervivencia media en el pre-TARGA era de 2 a 4 meses (Simpson y Berger, 1996); sin embargo, en la era TARGA, hasta el 50% de los pacientes experimentan supervivencia superior a 12 meses (87). Los factores que influyen en un resultado favorable incluyen recuentos mayores de CD4 +, baja carga viral del VIH, virus JC indetectable en LCR después de TARGA, y lesiones que no realcen con el medio de contraste en el momento del diagnóstico

#### **4.1.4.2.8 Encefalitis y ventriculoencefalitis por citomegalovirus CMV**

El citomegalovirus es un herpes virus B con distribución mundial; la mayoría de los adultos tienen evidencia serológica de CMV latente infección. Encefalitis por CMV

clínicamente evidente representada aproximadamente el 2% de todas las complicaciones neurológicas en pacientes con VIH en la era previa al TARGA. La incidencia de la enfermedad por CMV, que incluye Infección del sistema nervioso central, ha disminuido sustancialmente en la era TARGA. Siendo ahora una causa poco común de disfunción cerebral global en pacientes con SIDA avanzado (recuento de CD4 + <50 / ml), ya que cuando se presenta menudo causa la muerte en cuestión de semanas a meses.

#### **4.1.4.2.8.1 Manifestaciones clínicas**

La encefalitis por CMV típicamente se presenta como un estado confusional evolucionando durante semanas y puede parecerse a TNAV. Además de un curso que es más subaguda que crónica, signos focales. (88).

**Encefalitis.** La encefalitis por citomegalovirus se presenta con síntomas subagudos que a menudo son menos focales que en otras infecciones oportunistas. Letargo, confusión, el deterioro de la marcha y cefalea son síntomas comunes, y puede estar acompañado de convulsiones, parálisis de nervios craneales, o ataxia 105,106.

**Poliradiculitis.** La poliradiculitis por citomegalovirus se presenta con pérdida sensorial de las extremidades inferiores y debilidad motora combinada con arreflexia y retención urinaria.

Si la poliradiculitis se acompaña de una mielopatía, los reflejos pueden estar exaltados. La presentación es a menudo aguda o subaguda y los síntomas son a menudo graves, y la paraplejía es común.

**Retinitis.** Retinitis asociada a citomegalovirus a menudo presenta disminución de la visión periférica o central (89).

La retinitis por citomegalovirus es mucho más común que las otras manifestaciones neurológicas de infección por citomegalovirus, y se estima que representa el 25% de los casos de infección por citomegalovirus relacionados con el SIDA. (90,91). La pérdida de visión relacionada con el citomegalovirus comúnmente es producto de necrosis de la retina, aunque varios eventos están involucrados como desprendimiento de retina, edema macular. en el fondo de ojo encontramos hallazgos como hemorragias, infartos, revestimiento perivascular y opacificación de la retina, combinado con una detección del virus en suero por PCR (90).

#### **4.1.4.2.8.2 Diagnóstico**

Las anomalías de CSF son típicamente inespecíficas, imágenes de RMN revela una hiperintensidad periventricular lineal.

La PCR de CMV es positiva en menos de la mitad de los casos. Los hallazgos patológicos incluyen nódulos microgliales y citomegálicas células en materia gris cortical y subcortical. Por el contrario, la ventriculoencefalitis por CMV puede reflejar la diseminación de LCR presentando proteínas elevadas, pleocitosis con polimorfonucleares o linfocítica y glucosa normal o baja.

La viremia por CMV es bastante común en el SIDA en etapa avanzada, y por lo tanto, la detección viral en este entorno se hace por cultivo, prueba de antígeno, o PCR del virus, sin embargo, no ayuda a establecer el diagnóstico de síndromes neurológicos relacionados con CMV.

#### **4.1.4.2.8.3 Tratamiento**

Tres medicamentos están actualmente disponibles para tratar la infección sistémica por CMV: ganciclovir, un análogo de nucleósido de guanósina; foscarnet, un análogo de pirofosfato; y cidofovir, una citosina análoga nucleósido. Todos estos medicamentos tienen importantes limitaciones en pacientes con SIDA porque solo son viroestáticos, tienen importantes efectos secundarios.

La TARGA es efectiva y por lo tanto restauración exitosa de la respuesta inmune contra el CMV es la terapia más eficaz para mejorar el desenlace poco favorable en estos pacientes. (92,93).

#### **4.1.4.2.9 Síndrome medular**

##### **4.1.4.2.9.1 Mielopatía vacuolar**

La mielopatía vacuolar (MV) está presente en el 17-46% de los pacientes con SIDA a los que se realiza autopsia (94).

Esta alteración aparece en la inmunosupresión avanzada, y los síntomas se suelen pasar por alto o atribuir al debilitamiento.

La asociación de infección por VIH y la mielopatía vacuolar (VM), sin embargo, es equívoca. Este síndrome es caracterizado por una degeneración vacuolar de la sustancia blanca de la médula espinal y se desarrolla en hasta el 61% de pacientes con SIDA. Los síntomas clínicos más comunes son paraparesia, ataxia e incontinencia

##### **4.1.4.2.9.1.1 Manifestaciones clínicas**

Los síntomas suelen estar enmascarados por las alteraciones del sistema nervioso central o periférico coexistentes, como TNAV asociada al SIDA, que aparecen en el estadio tardío de la enfermedad. En general, los pacientes se quejan de anomalías progresivas e indoloras en el andar, de debilidad y alteraciones sensitivas en las piernas e impotencia sexual en los varones, frecuencia y urgencia urinarias. La evolución suele ser progresiva y conduce a una parálisis grave de las piernas y a pérdida del control de los esfínteres. Entre los signos neurológicos se incluyen paraparesia espástica, hiperreflexia, respuestas plantares extensoras y deterioro sensitivo leve, con afectación desproporcionada del sentido vibratorio y postural. No suele haber asociación con ningún nivel sensitivo.

##### **4.1.4.2.9.1.2 Diagnóstico**

El análisis del LCR es normal o muestra leve pleocitosis, y linfocitosis, que se suelen ver en la infección por VIH-1. Al contrario de lo que se observa en la demencia asociada al

SIDA, la carga viral de VIH-1 en el LCR no está aumentada en los pacientes con MV. No obstante, el examen del LCR es una prueba útil para descartar la existencia de otras infecciones tratables.

La RM de la médula espinal suele ser normal en los pacientes con MV. Sin embargo, esta prueba es útil para descartar la existencia de una lesión tumoral extradural o intradural o de un absceso epidural.

El diagnóstico de la MV se hace por exclusión clínica porque un diagnóstico anatómico no es posible. En la autopsia se pueden observar vacuolas discretas o coalescentes de un tamaño entre 10 y 100  $\mu$ m, que contienen restos celulares o macrófagos, y, en muy pocos casos, inflamación axonal en la sustancia blanca de la médula espinal, que afectan sobre todo a las columnas posteriores y/o laterales. Estas lesiones suelen ser simétricas y se localizan con más frecuencia en los niveles torácicos medio o inferior. Las vacuolas parecen ser resultado de la inflamación focal en el interior de la vaina de mielina. Los estudios ultraestructurales indican que hay lesión tanto del axón como de la mielina, aunque la destrucción axonal se observa sólo en las áreas de vacuolización intensa.

#### **4.1.4.2.9.1.3 Tratamiento**

Un ensayo clínico piloto y abierto ha sugerido que los suplementos de l-metionina, en dosis de 3 g dos veces al día durante 6 meses pueden ser beneficiosos para los pacientes con MV (95). Sin embargo, también existen informes que indican que el TAR puede ser útil en el tratamiento de la mielopatía en pacientes infectados por VIH que no han tenido tratamiento antirretroviral (96)., y que la combinación lopinavir/ritonavir puede serlo en enfermos que han recibido TAR (97). Como el diagnóstico de MV sólo se puede confirmar mediante autopsia, es posible que los pacientes que respondieron a diferentes formas de TAR tuvieran mielitis por VIH-1, que tiene las mismas características histológicas que la encefalitis por VIH-1 y por tanto se beneficia del tratamiento antirretroviral.

#### **4.1.4.2.10 Síndromes del sistema nervioso periférico y musculo esqueléticos.**

Las neuropatías periféricas son comunes en la infección por VIH (ver tabla 3), esta complicación aparece en todas las etapas de la enfermedad del VIH y causa considerable morbilidad y discapacidad en personas infectadas por VIH y pacientes con SIDA.

A pesar de que la neuropatía sintomática ocurre en aproximadamente 15% a 25% de los pacientes infectados por VIH en general, la evidencia patológica de la afectación del nervio periférico está presente en prácticamente todos los estadios finales pacientes con SIDA.

Hay cinco tipos clínicos principales de VIH neuropatías asociadas que se observan regularmente en el VIH: polineuropatía sensitiva distal (DSPN), aguda y poliradiculoneuropatía desmielinizantes inflamatorias crónicas (AIDP y CIDP), poliradiculomielopatía asociada al CMV, y neuropatías tóxicas asociadas a drogas.

la neuropatía vasculítica es menos común, pero a menudo responde bien al tratamiento con los corticosteroides.

En las personas infectadas por VIH-1 también se han descrito alteraciones musculares que pueden aparecer en cualquier estadio de la enfermedad (Ver cuadro 3).

**Cuadro 3. Síndromes neuromusculares en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.**

<b>DIAGNOSTICO</b>	<b>ESTADIO</b>	<b>CARACTEREISTICAS CLINICAS</b>	<b>ESTUDIOS DIAGNOSTICOS</b>	<b>TRATAMIENTO</b>
PDIA	Precoz > tardío	Debilidad más que pérdida sensitiva	LCR: ↑leucocitos	Precoz: IGIV, corticoides, plasmaféresis
PDIC			↑↑proteínas ECN: desmielinización	Tardío: considerar administración de ganciclovir/foscarnet
MM	Precoz o tardío	Mononeuropatías dolorosas múltiples	ECN: neuropatía axonal multifocal Biopsia: inflamación/vasculitis CMV	Precoz: ninguno Tardío: corticoides/ciclofosfamida Ganciclovir/foscarnet
Neuropatía nucleosídica	Cualquier estadio	Pérdida sensitiva distal Dolor neuropático	ECN: axonopatía distal Lactato sérico aumentado	Suspensión de los nucleósidos
PNSD	Tardío	Pérdida sensitiva distal Dolor neuropático	ECN: axonopatía distal	AINE, capsaicina Anticomiciales, tricíclicos
PP	Tardío	Paraparesia flácida progresiva, disfunción urinaria, dolor LS	LCR: leucocitos aumentados (PMN), PCR+ para CMV	Ganciclovir/foscarnet Cidofovir
SLID	Tardío	Síndrome de Sjögren, pérdida motora y sensitiva distal, dolor	ECN: neuropatía axonal Biopsia: linfocitos T CD8+, VIH-1	Zidovudina/TAR Corticoides
Miopatía por zidovudina	Cualquier estadio	Debilidad proximal Mialgias	EMG: ± irritativo Biopsia: fibras rojas rasgadas	Suspensión de la zidovudina
Polimiositis	Cualquier estadio	Debilidad proximal Mialgias	EMG: ± irritativo Biopsia: infiltrados inflamatorios	Corticoides, IGIV Inmunosupresores
Similar a ELA	Tardío	ELA Debilidad, disfagia	EMG: neurogénico	TAR

Tomado de Mandell, Douglas y Bennet, enfermedades infecciosas principios y práctica, octava edición.

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; CMV, citomegalovirus; ECN, estudios de conducción nerviosa; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; EMG, electromiografía; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LCR, líquido cefalorraquídeo; LS, lumbosacra (región); MM, mononeuritis múltiple; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PDIA, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda; PDIC, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; PMN, leucocitos polimorfonucleares; PNSD, polineuropatía sensitiva distal; PP, polirradiculopatía progresiva; SLID, síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa; TAR, tratamiento antirretroviral; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

#### **4. 2. MARCO LEGAL (ASPECTOS ÉTICOS).**

El autor declara que se trata de una investigación sin riesgos, según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993

## **5. METODOLOGÍA**

### **5. 1. TIPO DE DISEÑO**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo.

### **5. 2. POBLACIÓN**

#### **5. 2. 1. Población Marco o referencia**

La población de referencia son todos los pacientes con diagnóstico de VIH - SIDA y que presentan alguna manifestación neurológica.

#### **5. 2. 2. Población de estudio**

La población estudio son los pacientes con diagnóstico de VIH - SIDA, con alguna manifestación neurológica que consultaron a organización clínica general del norte, Barranquilla, Colombia

#### **5. 2. 3. Población sujeto de estudio**

Pacientes con diagnóstico de VIH - SIDA, con alguna manifestación neurológica que consultaron a organización clínica general del norte, Barranquilla, Colombia entre octubre 2016 a marzo 2018, y que cumplan los siguientes criterios:

- Inclusión:
  - Diagnóstico de infección por VIH.
  - Paciente con manifestaciones neurológicas producidas por la infección por virus del VIH
  - Estudio de neuroimagen, tomografía computarizada de cerebro y/o resonancia magnética nuclear cerebral.
  - Estudios de anticuerpos y serología de gérmenes oportunistas más frecuentes
- Exclusión:
  - Paciente neurológicos no VIH /SIDA.
  - Pacientes con VIH/SIDA con compromiso neurológico filiados a otras etiologías, traumatismo craneoencefálico, encefalopatía séptica, urémica, hepática.

### 5. 3. MUESTRA Y MUESTREO

#### 5. 3. 1. Cálculo de la muestra

Este estudio no realizó cálculo de muestra ni técnica de muestreo dado que se tuvo acceso a la totalidad de la revisión de las historias clínicas de los pacientes en el periodo de estudio.

### 5. 4. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición	Tipo	Categorías	Rango
<b>Sexo</b>	Sexo de cada paciente	Cualitativa Dicotómica	Femenino Masculino	NA
<b>Rango edad</b>	Tiempo de vida en años de cada paciente teniendo en cuenta la fecha de nacimiento	Cualitativa ordinal	1 a 14 años 15 a 44 años 45 a 65 años Mayores de 65 años	NA
<b>Manifestación clínica</b>	Tipo de manifestación clínica descrita por cada paciente	Cualitativa nominal	Depende de lo reportado en hc	NA
<b>Tipo de lesiones en RNM</b>	Tipo de lesiones identificadas en RNM	Cualitativa nominal	Depende de lo reportado en hc	NA
<b>Conteo Linfocitos TCD4</b>	Recuento de células linfocitos tipo TCD4	Cuantitativa	Depende de lo reportado en hc.	NA

### 5. 5. TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

#### 5. 5. 1. Fuentes

La información fue obtenida de fuentes secundarias, historias clínicas de los pacientes, neuroimágenes (RM) y resultados serológicos.

#### 5. 5. 1. Fases

- Consulta del listado de pacientes atendidos en la clínica con diagnóstico de VIH-SIDA en el periodo comprendido entre octubre de 2016 y marzo de 2018.
- Selección de los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión de la investigación.
- Recolección de los datos de identificación del paciente y consulta de la historia clínica en el archivo de la institución.
- Consulta de la historia clínica sistematizada de la institución.

- Registro de la información en las tablas diseñadas para tal fin.

## **5. 6. TECNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos fueron registrados en una base de datos construida en Excel de acuerdo a la operacionalización de las variables y analizados por medio del programa estadístico Epi Info™ 7.2.1 (Centers for Disease Control and Prevention, U.S.A), Stata 11.

No hubo datos ausentes, para el análisis descriptivo de las variables numéricas se utilizó la mediana con (RIC) rango intercuartílico

## 6. RESULTADOS

Se recolectaron en total 640 pacientes con diagnóstico confirmado de VIH, que consultaron a la institución durante el periodo de estudio, de los cuales 27 cumplieron con la totalidad de los criterios de inclusión, éstos tuvieron una mediana de edad de 40 años (31-49), por grupo etáreo se encuentra al 70.4% en el intervalo de 15 a 44 años, seguido por el de 45 a 64 años con el 22%, en cuanto a la distribución por sexo fue más frecuentemente observada en el sexo masculino con 85.2% de los casos, así como se observa en la tabla 1.

El IMC (índice de masa corporal) tuvo una mediana de 23,87 (20,20-26,31) el estado nutricional más frecuente fue el normopeso 62.9% seguido de obesidad con 18.5%. Servicio de ingreso a hospitalización fue en el 92.6% por urgencias, la estancia hospitalaria tuvo una mediana de 20 días (11-33), el 70.3% de los pacientes se encontraban afiliados para tipo de régimen contributivo, el 18.5% en subsidiado y el 11% en el régimen especial, de los pacientes estudiados 74% correspondían a pacientes con diagnóstico antiguo, mientras que el 25.9% restante fue realizado durante su estancia en la institución. Por su parte la terapia antiretroviral utilizada, en primer lugar, corresponde a Zidovudina 96.3% Efavirenz 88.8% y Lamivudina y Abacavir 85.1%, la mediana de recuento de linfocitos TCD4 fue de 127 (360-40), por su parte la carga viral 37.893 copias (2600-34088), tabla 1.

En cuanto a las manifestaciones clínicas del sistema nervioso central se encontró como la más frecuente, cefalea con 97% en segundo lugar: la alteración de la conciencia con 71%, figura 1.

La utilización de neuroimágenes se realizó en el 100% de la muestra, 85.1% se realizó TAC simple y 8.8% contrastado, la RMN simple y con contraste se utilizó en la totalidad de la muestra, los principales hallazgos del TAC fueron: calcificaciones toxoplasma con un 29.8 y 14.8% respectivamente; por su parte los hallazgos de la RMN fueron toxoplasma como el más frecuente con 37% (10 casos), seguido de calcificaciones con 26% (7 casos) y en tercer lugar al criptococoma con 19% (5 casos), el resto de hallazgos de TAC y RMN, figura 2.

Finalmente, los hallazgos radiológicos estratificados por rangos según el recuento de linfocitos TCD4+, mostraron que el grupo de pacientes con linfocitos TCD4+ por debajo de 50 presentaron hallazgos que se corresponden con infecciones oportunistas (IO); toxoplasma 5, criptococoma 3, en el rango entre 50 y 199, toxoplasma 5, criptococoma 2, en el rango > de 500 linfocitos TCD4+ no se encontró ningún hallazgo radiológico compatible con IO. Figura 3.

## 7. DISCUSIÓN

Los síntomas neurológicos en pacientes con VIH han constituido la manifestación inicial en el 10% de los pacientes, y en el 30-50% de los pacientes desarrollan complicaciones neurológicas durante la evolución de la enfermedad, sin embargo, hay pocos estudios cuyo objetivo sea describir cual es el comportamiento clínico e imagenológico de este grupo de pacientes.

Del análisis total de la muestra, se obtiene que, fue más predominante en el sexo masculino con más del 80%, datos similares a los encontrados en la prevalencia mundial (98), sin embargo, se aprecia una relación hombre/mujer desproporcionada, lo cual podría estar explicado por el aumento relativo de casos de VIH en hombres que tienen sexo con hombres, lo que está ocurriendo en el contexto de la expansión de la epidemia de VIH en países de América latina (98). En cuanto a el grupo etáreo más frecuente, es el de 15 a 44 años, hallazgos similares a las estadísticas mundiales según lo reportado en el análisis sistemático para el estudio Global Burden of Disease Study 2013(99), y según los hallazgos nacionales reportadas según el Protocolo de vigilancia en salud pública VIH – SIDA, Instituto Nacional de Salud Colombia en donde se registra una mayor incidencia para el sexo masculino superior al 70% y en el grupo de 25 a 34 años (99).

Con respecto al uso de la terapia antirretroviral, el régimen utilizado por nuestros pacientes, constituye el régimen de primera línea según la recomendación de la OMS en su publicación a cerca del tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes 2010, consistente en AZT (zidovudina), 3TC (Lamivudina), y EFV (Efavirenz) o NVP (nevirapina). Se deben hacer algunas anotaciones, dentro de las recomendaciones se encuentra que la d4T (estavudina) constituye también un INTR (inhibidor de la transcriptasa inversa tipo nucleósido) de primera línea, sin embargo, los estudios en los que se comparó el uso de AZT con el de d4T en diferentes combinaciones proporcionan evidencia razonablemente fuerte de que los regímenes que contienen AZT y d4T son equivalentes sin embargo, estos estudios tienen ciertas limitaciones y la calidad global de la evidencia según el sistema GRADE es muy baja.

Dentro de las manifestaciones neurológicas, la cefalea fue el hallazgo clínico mas frecuente, con un 97%, compatible con hallazgos reportados en el estudio realizado en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Fann, Dakar (Senegal) (100);seguida por alteracion en el estado de conciencia, aunque en la literatura nacional no se encuentran reportes tan específicos de manifestaciones neurológicas asociadas a VIH, sin embargo se encuentra un estudio descriptivo realizado en Cali – Colombia 2007 (101), en donde se describen síntomas generales de la población con diagnóstico de VIH, encontrando dentro de los 15 primeros, cefalea con el 43%, en otro estudio realizado en Cuba se encuentran descritas como principales manifestaciones neurológicas a las convulsiones y parestias (clasificadas como con signos de focalización), en el hospital central de Beira se encontraron a

los síntomas psicóticos (ideas delirantes y alucinaciones) como síntomas más frecuentes asociados a la infección por VIH (102), cabe anotar que en nuestro estudio también se encuentran descritos estos síntomas en un menor porcentaje.

En cuanto a los tipos de lesiones encontradas en neuroimágenes en pacientes con VIH, los hallazgos del estudio son similares a los descritos en la población mundial, la toxoplasmosis cerebral es una de las causas más comunes de infección del sistema nervioso central (SNC) y una causa frecuente de lesión ocupante de espacio en pacientes con (SIDA) en Brasil, México (103) Polonia (104), se encuentran hallazgos similares en un estudio realizado en Bucaramanga – Colombia como “ Hallazgos neuropatológicos de la infección por VIH – SIDA” (105) en donde se analizaron 60 casos de autopsias, pacientes fallecidos por VIH – SIDA, en donde se encuentra a la toxoplasmosis como la principal lesión en SNC con 28% (17 casos), seguido por criptococosis con 11% (7 casos).

En lo correspondiente a la relación de infección y conteo celular linfocítico TCD4 se observó en nuestro estudio una mayor frecuencia para los conteos por debajo de 50 células por mm<sup>3</sup> de infecciones oportunistas, como toxoplasmosis e infección por CMV con 85, hallazgos similares descritos en Europa (106) y por la ACIN (Asociación Colombiana de Infectología) en su revisión “El virus de la inmunodeficiencia humana VIH y el sistema nervioso” en donde se verifica la relación entre el conteo celular y la aparición de infecciones en snc encontrando entre otras a la criptococosis y la toxoplasmosis con conteos por debajo de las 200 células por mm<sup>3</sup> y a las encefalitis por CMV con conteos por encima de las 200 células por mm<sup>3</sup> (107).

## 8. CONCLUSIONES

- Las características demográficas de las personas incluidas en el estudio siguen el perfil de las afectadas por el VIH/SIDA en Colombia y el mundo.
- Se observan manifestaciones clínicas derivadas del compromiso del SNC mucho más específicas que las encontradas en estudios previamente publicados, siendo la cefalea el hallazgo clínico más frecuente.
- Las infecciones oportunistas en pacientes con diagnóstico de VIH, se observan en aquellos cuyo recuento de linfocitos TCD4 es bajo.
- Las neuroimágenes constituyen una ayuda diagnóstica de gran utilidad en pacientes con infecciones oportunistas e infección por VIH, la elección de la misma está sujeta a los hallazgos clínicos predominantes, impresión diagnóstica, criterio clínico, y disponibilidad de la neuroimagen según el nivel de atención en salud.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harms G, Feldmeier H. The impact of HIV infection on tropical diseases. *Infect Dis Clin*. 1 de marzo de 2005;19(1):121-35.
2. Banik GR, Stark D, Rashid H, Ellis JT. Recent advances in molecular biology of parasitic viruses. *Infect Disord Drug Targets*. 2014;14(3):155-67.
3. Passaes CP, Sáez-Ciri3n A. HIV cure research: advances and prospects. *Virology*. abril de 2014;454-455:340-52.
4. Bin Hamid F, Kim J, Shin C-G. Cellular and viral determinants of retroviral nuclear entry. *Can J Microbiol*. enero de 2016;62(1):1-15.
5. Konvalinka J, Kräusslich HG, Müller B. Retroviral proteases and their roles in virion maturation - 2015 May;479-480:403-17. doi: 10.1016/j.virol.2015.03.021
6. Bernard Hirschel. *Infectious Diseases - 3rd Edition*.
7. Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M. Origins and evolution of viruses of eukaryotes: The ultimate modularity . \_2015 May;479-480:2-25. doi: 10.1016/j.virol.2015.02.039
8. Huang G, Takeuchi Y, Korobeinikov A. HIV evolution and progression of the infection to AIDS. *J Theor Biol*. 21 de agosto de 2012;307:149-59.
9. Castro-Nallar E, Pérez-Losada M, Burton GF, Crandall KA. The evolution of HIV: Inferences using phylogenetics. *Mol Phylogenet Evol*. 1 de febrero de 2012;62(2):777-92.
10. Karim SSA, Karim QA, Gouws E, Baxter C. Global Epidemiology of HIV-AIDS. *Infect Dis Clin*. 1 de marzo de 2007;21(1):1-17.
11. Smith PG, Hayes RJ, Mulder DW. Epidemiological and public health considerations in the design of HIV vaccine trials. *AIDS Lond Engl*. 1991;5 Suppl 2:S105-111.
12. Fellay J. Host genome influences on HIV-1 disease. *Antivir Ther*. 2009;14(6):731-8.
13. Montúfar Andrade F, Quiroga A, Builes C, Saldarriaga C, Aguilar C, Mesa M, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus infection in inpatients in a teaching hospital of high complexity in Medellin, Colombia. *Infectio*. enero de 2016;20(1):9-16.
14. Berbesi-Fernández D, Segura-Cardona AM, Montoya-Velez L, Lopez-Ramirez E. Situación de VIH en usuarios de drogas inyectables en Colombia. *Infectio*. 1 de abril de 2016;20(2):70-6.

15. Castro-Jiménez MÁ, Rey-Benito GJ, Duque-Beltrán S, Pinilla-Guevara CA, Bello-Pieruccini S, Agudelo-Mahecha CM, et al. Diagnóstico de micosis oportunistas en pacientes con VIH/sida: un estudio de casos en Colombia. *Infectio*. 1 de junio de 2011;15(2):92-7.
16. Agudelo-Gonzalez S, Murcia-Sanchez F, Salinas D, Osorio J. Infecciones oportunistas en pacientes con VIH en el hospital universitario de Neiva, Colombia. 2007-2012. *Infectio*. :52-9.
17. Joseph J, Colosi DA, Rao VR. HIV-1 Induced CNS Dysfunction: Current Overview and Research Priorities. *Curr HIV Res*. 2016;14(5):389-99.
18. Hult B, Chana G, Masliah E, Everall I. Neurobiology of HIV. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. febrero de 2008;20(1):3-13.
19. Kolson DL, Lavi E, González-Scarano F. The effects of human immunodeficiency virus in the central nervous system. *Adv Virus Res*. 1998;50:1-47.
20. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, Haughey N, Slusher B, Pletnikov M, et al. HIV-associated neurocognitive disorder - pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol*. mayo de 2016;12(5):309.
21. Malik S, Theis M, Eugenin EA. Connexin43 Containing Gap Junction Channels Facilitate HIV Bystander Toxicity: Implications in NeuroHIV. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:404.
22. Sánchez-Ramón S, Bellón JM, Resino S, Cantó-Nogués C, Gurbindo D, Ramos J-T, et al. Low blood CD8+ T-lymphocytes and high circulating monocytes are predictors of HIV-1-associated progressive encephalopathy in children. *Pediatrics*. febrero de 2003;111(2):E168-175.
23. Katzenstein TL. Molecular biological assessment methods and understanding the course of the HIV infection. *APMIS Suppl*. 2003;(114):1-37.
24. Cinque P, Bestetti A, Morelli P, Presi S. Molecular analysis of cerebrospinal fluid: potential for the study of HIV-1 infection of the central nervous system. *J Neurovirol*. mayo de 2000;6 Suppl 1:S95-102.
25. Hagberg L, Cinque P, Gisslen M, Brew BJ, Spudich S, Bestetti A, et al. Cerebrospinal fluid neopterin: an informative biomarker of central nervous system immune activation in HIV-1 infection. *AIDS Res Ther*. 3 de junio de 2010;7:15.
26. Kramer-Hämmerle S, Rothenaigner I, Wolff H, Bell JE, Brack-Werner R. Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus. *Virus Res*. agosto de 2005;111(2):194-213.

27. García F, Niebla G, Romeu J, Vidal C, Plana M, Ortega M, et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels in asymptomatic patients with early stage chronic HIV-1 infection: support for the hypothesis of local virus replication. *AIDS Lond Engl*. 20 de agosto de 1999;13(12):1491-6.
28. Taborda NA, Hernández JC, Montoya CJ, Rugeles MT. Las células natural killer y su papel en la respuesta inmunitaria durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1. *Inmunología*. :11-20.
29. Gougeon M-L. Alarmins and central nervous system inflammation in HIV-associated neurological disorders. *J Intern Med*. mayo de 2017;281(5):433-47.
30. Cody SL, Vance DE. The neurobiology of HIV and its impact on cognitive reserve: A review of cognitive interventions for an aging population. *Neurobiol Dis*. 2016;92(Pt B):144-56.
31. González-Scarano F, Martín-García J. The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol*. enero de 2005;5(1):69-81.
32. Scutari R, Alteri C, Perno CF, Svicher V, Aquaro S. The Role of HIV Infection in Neurologic Injury. *Brain Sci*. 6 de abril de 2017;7(4).
33. Surdo M, Cortese MF, Perno CF, Aquaro S. NeuroAIDS: virological aspects of HIV infection. *J Biol Regul Homeost Agents*. junio de 2013;27(2 Suppl):115-28.
34. Nath A. Neurologic Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Contin Minneap Minn*. diciembre de 2015;21(6 Neuroinfectious Disease):1557-76.
35. Johnson T, Nath A. Neurological complications of immune reconstitution in HIV-infected populations. *Ann N Y Acad Sci*. enero de 2010;1184:106-20.
36. Serrano P, Hernandez N, Arroyo JA, Llobet JM d. Bilateral Bell Palsy and Acute HIV Type 1 Infection: Report of 2 Cases and Review. *Clin Infect Dis*. 15 de marzo de 2007;44(6):e57-61.
37. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious ... - John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser.
38. Rao C, Anzil AP, Sher JH. The neuropathology of AIDS: a review. *Adv Neuroimmunol*. 1 de enero de 1993;3(1):1-15.
39. Gray F, Scaravilli F, Everall I, Chretien F, An S, Boche D, et al. Neuropathology of early HIV-1 infection. *Brain Pathol Zurich Switz*. enero de 1996;6(1):1-15.

40. Zhang Y, Chen H, Chen Y, Wang L, Cai Y, Li M, et al. Activated microglia contribute to neuronal apoptosis in Toxoplasmic encephalitis. *Parasit Vectors*. 15 de agosto de 2014;7:372.
41. Jones JL, Kruszon-Moran D, Rivera HN, Price C, Wilkins PP. *Toxoplasma gondii* seroprevalence in the United States 2009-2010 and comparison with the past two decades. *Am J Trop Med Hyg*. junio de 2014;90(6):1135-9.
42. Luft BJ, Conley F, Remington JS, Laverdiere M, Wagner KF, Levine JF, et al. Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America. *Lancet Lond Engl*. 9 de abril de 1983;1(8328):781-4.
43. Trends in AIDS-Defining Opportunistic Illnesses Incidence over 25 Years in Rio de Janeiro, Brazil [Internet]. [citado 9 de junio de 2018]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0098666>
44. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet Lond Engl*. 12 de junio de 2004;363(9425):1965-76.
45. Antinori A, Larussa D, Cingolani A, Lorenzini P, Bossolasco S, Finazzi MG, et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de diciembre de 2004;39(11):1681-91.
46. Atreya AR, Arora S, Gadiraju VT, Martagon-Villamil J, Skiest DJ. *Toxoplasma* encephalitis in an HIV-infected patient on highly active antiretroviral therapy despite sustained immune response. *Int J STD AIDS*. abril de 2014;25(5):383-6.
47. Gagliuso DJ, Teich SA, Friedman AH, Orellana J. Ocular toxoplasmosis in AIDS patients. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1990;88:63-88.
48. Smith JR, Cunningham ET. Atypical presentations of ocular toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol*. diciembre de 2002;13(6):387-92.
49. Furtado JM, Toscano M, Castro V, Rodrigues MW. Roth Spots in Ocular Toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2 de septiembre de 2016;24(5):568-70.
50. de-la-Torre A, López-Castillo CA, Rueda JC, Mantilla RD, Gómez-Marín JE, Anaya J-M. Clinical patterns of uveitis in two ophthalmology centres in Bogota, Colombia. *Clin Experiment Ophthalmol*. julio de 2009;37(5):458-66.
51. Camilo LM, Pereira-Chiocola VL, Gava R, Meira-Strejevitch C da S, Vidal JE, Brandão de Mattos CC, et al. Molecular diagnosis of symptomatic toxoplasmosis: a 9-year retrospective and prospective study in a referral laboratory in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis*. noviembre de 2017;21(6):638-47.

52. Andrew J. Nevillea, Sydney J. Zach. Clinically Available Medicines Demonstrating Anti-Toxoplasma Activity [Internet]. 2015 [citado 9 de junio de 2018]. Disponible en: <http://aac.asm.org/content/59/12/7161.full>
53. Day JN, Chau TTH, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 4 de abril de 2013;368(14):1291-302.
54. Liechty CA, Solberg P, Were W, Ekwaru JP, Ransom RL, Weidle PJ, et al. Asymptomatic serum cryptococcal antigenemia and early mortality during antiretroviral therapy in rural Uganda. *Trop Med Int Health TM IH*. agosto de 2007;12(8):929-35.
55. Albarillo F, O'Keefe P. Opportunistic Neurologic Infections in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Curr Neurol Neurosci Rep*. enero de 2016;16(1):10.
56. Tan IL, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol*. julio de 2012;11(7):605-17.
57. Loyse A, Moodley A, Rich P, Molloy SF, Bicanic T, Bishop L, et al. Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect*. junio de 2015;70(6):668-75.
58. Offiah CE, Naseer A. Spectrum of imaging appearances of intracranial cryptococcal infection in HIV/AIDS patients in the anti-retroviral therapy era. *Clin Radiol*. enero de 2016;71(1):9-17.
59. Cherian J, Atmar RL, Gopinath SP. Shunting in cryptococcal meningitis. *J Neurosurg*. julio de 2016;125(1):177-86.
60. Chen C-H, Sy H-N, Lin L-J, Yen H-C, Wang S-H, Chen W-L, et al. Epidemiological characterization and prognostic factors in patients with confirmed cerebral cryptococcosis in central Taiwan. *J Venom Anim Toxins Trop Dis* [Internet]. 12 de mayo de 2015 [citado 9 de junio de 2018];21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4487963/>
61. Yao Y, Zhang J-T, Yan B, Gao T, Xing X-W, Tian C-L, et al. Voriconazole: a novel treatment option for cryptococcal meningitis. *Infect Dis Lond Engl*. 2015;47(10):694-700.
62. Warrillow AGS, Parker JE, Price CL, Nes WD, Garvey EP, Hoekstra WJ, et al. The Investigational Drug VT-1129 Is a Highly Potent Inhibitor of Cryptococcus Species CYP51 but Only Weakly Inhibits the Human Enzyme. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4530-8.

63. Justin Beardsley, M.B., Ch.B., MW. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis | NEJM. N Engl J Med 2016; 374:542-554. 2016
64. Perez Barragán E, Urdez Hernández E, Pérez Orozco B, Sánchez González M. Meningovascular neurosyphilis with basilar artery thrombosis in HIV patient. J Infect Public Health. junio de 2018;11(3):439-41.
65. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. AIDS Lond Engl. 19 de junio de 2008;22(10):1145-51.
66. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo LC, Sahi SK, Lukehart SA. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 de octubre de 2008;47(7):893-9.
67. Justin C. McArthur MBBS, MPH. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap - McArthur - 2010 - Annals of Neurology
68. McCombe JA, Vivithanaporn P, Gill MJ, Power C. Predictors of symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders in universal health care. HIV Med. febrero de 2013;14(2):99-107.
69. Sakamoto M, Marcotte TD, Umlauf A, Franklin D, Heaton RK, Ellis RJ, et al. Concurrent Classification Accuracy of the HIV Dementia Scale for HIV-associated Neurocognitive Disorders in the CHARTER Cohort. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 1 de enero de 2013;62(1):36-42.
70. Tedaldi EM, Minniti NL, Fischer T. HIV-Associated Neurocognitive Disorders: The Relationship of HIV Infection with Physical and Social Comorbidities [Internet]. BioMed Research International. 2015 [citado 9 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/641913/>
71. Gandhi NS, Moxley RT, Creighton J, Roosa HV, Skolasky RL, Selnes OA, et al. Comparison of scales to evaluate the progression of HIV-associated neurocognitive disorder. HIV Ther. mayo de 2010;4(3):371-9.
72. Rosca EC, Rosca O, Simu M, Chirileanu RD. HIV-associated neurocognitive disorders: a historical review. The Neurologist. marzo de 2012;18(2):64-7.
73. Amin P, Douaihy A. Substance Use Disorders in People Living with Human Immunodeficiency Virus/AIDS. Nurs Clin North Am. marzo de 2018;53(1):57-65.
74. Elbirt D, Mahlab-Guri K, Bezalel-Rosenberg S, Gill H, Attali M, Asher I. HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). Isr Med Assoc J IMAJ. enero de 2015;17(1):54-9.

75. Ghafouri M, Amini S, Khalili K, Sawaya BE. HIV-1 associated dementia: symptoms and causes. *Retrovirology*. 19 de mayo de 2006;3:28.
76. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. HIV Dementia Scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc*. 1 de marzo de 1995;8(3):273-8.
77. Smith CA, van Gorp WG, Ryan ER, Ferrando SJ, Rabkin J. Screening subtle HIV-related cognitive dysfunction: the clinical utility of the HIV dementia scale. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de mayo de 2003;33(1):116-8.
78. Ances BM, Ellis RJ. Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Semin Neurol*. febrero de 2007;27(1):86-92.
79. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*. enero de 2008;65(1):65-70.
80. Subirá D, Górgolas M, Castañón S, Serrano C, Román A, Rivas F, et al. Advantages of flow cytometry immunophenotyping for the diagnosis of central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS patients. *HIV Med*. enero de 2005;6(1):21-6.
81. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, Crossman M, Schlain B, Simon K, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol*. septiembre de 2010;68(3):295-303.
82. Engsig FN, Hansen A-BE, Omland LH, Kronborg G, Gerstoft J, Laursen AL, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis*. 1 de enero de 2009;199(1):77-83.
83. Zakharova MN. [Progressive multifocal leukoencephalopathy (review)]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2012;112(9 Pt 2):29-33.
84. Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:357-76.
85. Lima MA. Progressive multifocal leukoencephalopathy: new concepts. *Arq Neuropsiquiatr*. septiembre de 2013;71(9B):699-702.
86. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*. 28 de abril de 2009;72(17):1458-64.

87. Jeyaraman VA, Sudharshan S, Selvakumar A, Bassi S, Noronha OV, Selvamuthu P, et al. Isolated cortical blindness without simultaneous neurological involvement in progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with human immune deficiency virus infection. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 3 de enero de 2013;3:3.
88. Casado JL, Corral I, García J, Martínez-San Millán J, Navas E, Moreno A, et al. Continued declining incidence and improved survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV/AIDS patients in the current era. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* febrero de 2014;33(2):179-87.
89. Silva CA, Oliveira ACP de, Vilas-Boas L, Fink MCDS, Pannuti CS, Vidal JE. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: retrospective review of 13 cases and review of the literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* diciembre de 2010;52(6):305-10.
90. Kuo IC, Kempen JH, Dunn JP, Vogelsang G, Jabs DA. Clinical characteristics and outcomes of cytomegalovirus retinitis in persons without human immunodeficiency virus infection. *Am J Ophthalmol.* septiembre de 2004;138(3):338-46.
91. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Lyon A, Srivastava S, Gangaputra S. Course of Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: Five-year Outcomes. *Ophthalmology.* noviembre de 2010;117(11):2152-2161.e2.
92. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 4 de septiembre de 2009;58(RR-11):1-166.
93. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA, Macey K, Georgiou P, et al. A Controlled Trial of Valganciclovir as Induction Therapy for Cytomegalovirus Retinitis. *N Engl J Med.* 11 de abril de 2002;346(15):1119-26.
94. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Dunn JP, Yeh S, Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. Comparison of treatment regimens for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology.* junio de 2013;120(6):1262-70.
95. Hénin D, Smith TW, De Girolami U, Sughayer M, Hauw JJ. Neuropathology of the spinal cord in the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol.* octubre de 1992;23(10):1106-14.

96. Di Rocco A, Bottiglieri T, Werner P, Geraci A, Simpson D, Godbold J, et al. Abnormal cobalamin-dependent transmethylation in AIDS-associated myelopathy. *Neurology*. 12 de marzo de 2002;58(5):730-5.
97. Di Rocco A, Tagliati M. Remission of HIV myelopathy after highly active antiretroviral therapy. *Neurology*. 8 de agosto de 2000;55(3):456.
98. Eyer-Silva WA, Couto-Fernandez JC, Caetano MR, Chequer-Fernandez SL, Pinto JF, Morais-De-Sá CA, et al. Remission of HIV-associated myelopathy after initiation of lopinavir in a patient with extensive previous exposure to highly active antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 22 de noviembre de 2002;16(17):2367-9.
99. Cuellar N, Protocolo de vigilancia en salud pública VIH - SIDA, Instituto nacional de salud, V00 - Jun 2014
100. M. Seydi, M. Soumaré. «Profil épidémiologique, clinique et étiologique des affections cérébroméningées observées à la clinique des maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar
101. Valencia C, Canaval G, Rizo V y col, signos y síntomas en personas que viven con el virus del sida en Cali, Colombia, *Revista Colombia Médica*, Vol 38, N°4, Págs: 365 - 374, 2007
102. Casanova P, Casanova C y col, manifestaciones neuropsiquiátricas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, *Rev. Cub Med Mil*, V31, N3, ciudad de la habana Julio - septiembre 2002.
103. Ramírez-Crescencio, M. A., L. Velásquez-Pérez, María Antonieta Ramírez-Crescencio, y Leora Velásquez-Pérez. «Epidemiology and Trend of Neurological Diseases Associated to HIV/AIDS. Experience of Mexican Patients 1995-2009». *Clinical Neurology and Neurosurgery* 115, n.º 8 (agosto de 2013): 1322-25.
104. Jankowska, M., M. Lemańska, H. Trocha, M. Gesing, y T. Smiatacz. «[Opportunistic infections in HIV-positive patients hospitalized in the Clinic of Infectious Diseases AMG]». *Przegląd Epidemiologiczny* 55 Suppl 3 (2001): 125-28.
105. Mantilla J, Cárdenas N, Hallazgos neuropatológicos de la infección por VIH - SIDA, estudio de autopsias en el hospital universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia, *revista Colombia Médica*, Vol 40, N°4, 2009 Págs: 422 - 431.
106. Gabriela Brito de Oliveira, Maria Almerice Lopes da Silva. «Cerebral toxoplasmosis in patients with acquired immune deficiency syndrome in the

neurological... - Abstract - Europe PMC». / Clinical Neurology and Neurosurgery, 2016 de 150d. C.

107. Bernal F, El virus de la inmunodeficiencia humana VIH y el sistema nervioso, Acta Neruol, Colombia 2008, Vol 24, Págs: 124 - 141. Disponible en: [https://www.acnweb.org/acta/2008\\_24\\_3\\_124.pdf](https://www.acnweb.org/acta/2008_24_3_124.pdf)

## TABLAS

**Tabla 1. Características generales de la muestra**

	N	%
Edad	40 (31 - 49)	
15 – 44	19	(70)
45 – 65	6	(22)
> 65	2	(7)
Sexo		
F	4	14.8
M	23	85.2
IMC	23,87 (20,20 – 26,31)	
Infrapeso	3	11.1
Normopeso	17	62.9
Sobrepeso	2	7.4
Obesidad	5	18.5
Servicio de ingreso		
Ambulatorio	1	3.7
UCI	1	3.7
Urgencias	25	92.6
Estancia hospitalaria	20.0 (11.0- 33.0)	
RSSS		
Contributivo	19	70.3
Especial	3	11.1
Subsidiado	5	18.5
Años con VIH	5.0 (0-10.0)	
Diagnostico nuevo	7	25.9
Diagnostico antiguo	20	74.0
Terapia antiretroviral	17	62.9
Darunavir	22	81.4
Ritonavir	21	77.7
Tenofovir/EMT Ricitabina	19	70.3
Raltegravir	19	70.3
Abacavir	23	85.1
Lamivudina	23	85.1
Efanvirenz	24	88.8
Zidovudina	26	96.3
Recuento de CD 4	127 (360,0 - 40.0)	
Carga viral	37893.0 (2600.0 - 340880.0)	

**Tabla 2. Relación conteo linfocitos TCD4 y lesiones en RNM, pacientes con Dx. VIH, Organización Clínica General del norte, Barranquilla, Colombia- Octubre 2016 a Marzo 2018.**

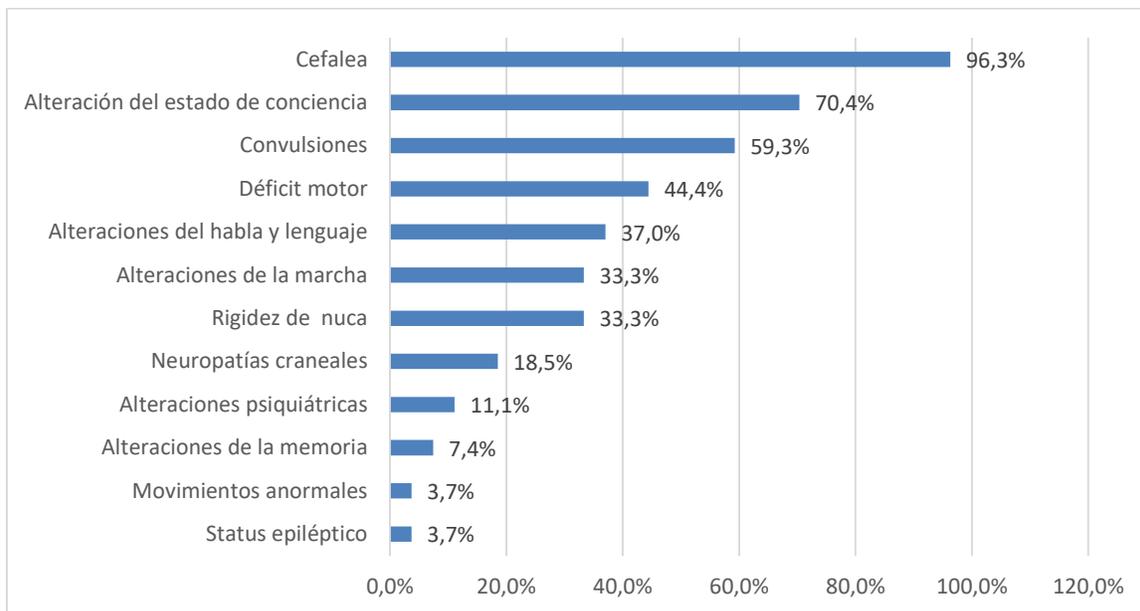
	Recuento de linfocitos TCD 4			
	< 50 N=7	50 – 199 N=10	200 – 500 N=5	> 500 N=3
<b>Calcificaciones</b>	4 (57,1)	2 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Toxoplasma</b>	3 (42,9)	5 (50,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
<b>Criptococoma</b>	2 (28,6)	2 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
<b>Linfoma</b>	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Infarto</b>	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Tuberculoma</b>	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

**Tabla 3. Hallazgos en TC Y RM cerebral**

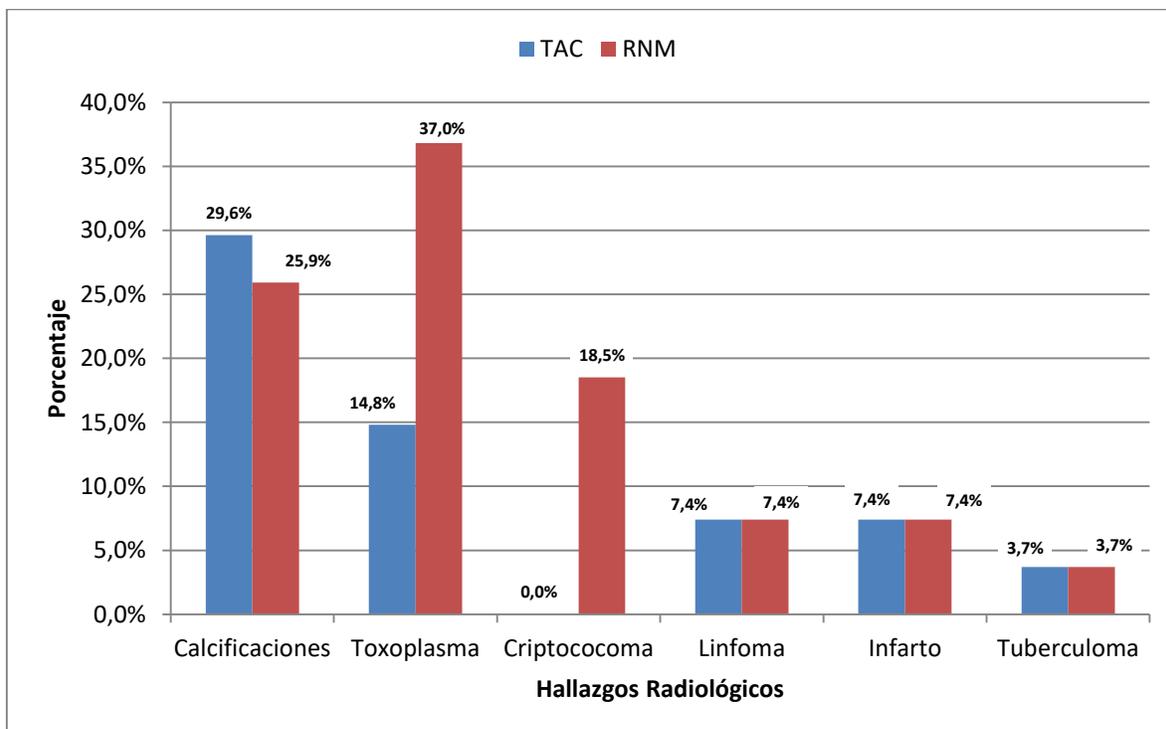
	TAC		RNM	
	N	%	N	%
Hallazgos TAC				
Calcificaciones	8	29.6	7	25.9
Toxoplasma	4	14.8	10	37.0
Criptococoma	0	0	5	18.5
Linfoma	2	7.4	2	7.4
Infarto	2	7.4	2	7.4
Tuberculoma	1	3.7	1	3.7

## FIGURAS

**Figura 1. Frecuencia de las principales manifestaciones neurológicas de los pacientes con VIH**



**Figura 2. Hallazgos imagenológicos por TAC y RNM compatibles con infecciones oportunistas**



**Figura 3. Hallazgos por RNM estratificados por rangos de recuento de linfocitos T CD4**

