

CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN DE POSGRADO – CLÍNICA MÉDICA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO



ENFERMEDADES OPORTUNISTAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN
PACIENTES CON VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN
INSTITUCIÓN DE TERCER NIVEL

Autora: Ayelén Natalí Blesio

Tutoras: Liliana Negro / Mariana Lagrutta

Cotutor: Matías Lahitte

Hospital Provincial del Centenario

Año 2018

ENFERMEDADES OPORTUNISTAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN INSTITUCIÓN DE TERCER NIVEL

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud informa que, en el 2016, se contabilizaban 36,7 millones de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo, año en el cual se produjeron 1,8 millones de nuevas infecciones. El 70% de las personas infectadas por el VIH conocen su estado serológico, mientras que el 30% desconoce encontrarse afectado. El VIH, que continúa siendo uno de los mayores problemas para la salud pública mundial, ha provocado la muerte de más de 35 millones de personas. En el año 2016, un millón de personas fallecieron en el mundo por causas relacionadas con este virus. El 54% de los adultos infectados se encuentran en tratamiento antirretroviral. Entre 2000 y 2016, el número de nuevas infecciones por el VIH se redujo 39% y las defunciones asociadas al virus disminuyeron en una tercera parte. De este modo, se preservaron alrededor de 13,1 millones de vidas gracias al tratamiento antirretroviral en ese período.¹

A pesar de esto, las infecciones oportunistas del sistema nervioso central (SNC) plantean una seria amenaza a nivel mundial, ocurriendo con una tasa de 1 por cada 1000 pacientes en los años 2006 y 2007.²

En la República Argentina, para el año 2017 se estimaron 122.000 personas que vivían infectados con VIH. El 30% de ellas desconoce su situación, mientras que el 70% es consciente de su diagnóstico. De este último grupo, el 81% se encuentra actualmente en tratamiento antirretroviral. Según estimaciones del mismo año, alrededor de 5.500 personas contrajeron VIH, 6.500 fueron diagnosticadas con el virus (el 35% de ellas en etapas avanzadas de la infección) y 1.500 personas murieron por causas relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).³

En la ciudad de Rosario la tasa de VIH fue en el año 2012 de 18,5 por cada 100.000 habitantes. En el período 2012-2013 se contabilizó un total de casos acumulados de 315 personas.⁴

En la infección por el VIH, las manifestaciones neurológicas son frecuentes. En la etapa previa al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) o en lugares en los que no se dispone de fármacos antirretrovirales, la enfermedad neurológica constituía la

manifestación inicial en el 10% de los pacientes y se desarrollaban complicaciones neurológicas durante la evolución de la enfermedad en el 30-50% de ellos.^{5 6 7 8} El compromiso del SNC se ha evidenciado en las autopsias hasta en un 80% de los casos.^{5 7 8 9} Con la incorporación del TARGA, la incidencia global de las enfermedades neurológicas asociadas al VIH más frecuentes han disminuido.^{5 10}

Sin embargo, las infecciones del SNC en pacientes con VIH continúan siendo causa de morbilidad y mortalidad a pesar de la incorporación del TARGA, sobre todo en regiones del mundo con recursos limitados.²

El diagnóstico de las infecciones oportunistas en SNC puede constituir un desafío para el médico tratante, ya que los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y las neuroimágenes no son específicos.

A pesar de contar con la biopsia cerebral como herramienta para llegar a un diagnóstico definitivo, se trata de un procedimiento invasivo que conlleva una tasa de mortalidad baja. Por este motivo, en los últimos años se han estudiado modalidades menos invasivas, de ese modo podemos llegar a un diagnóstico teniendo en cuenta la combinación de un síndrome clínico compatible, hallazgos en las neuroimágenes y del LCR.²

Debido a la escasa cantidad de trabajos producidos acerca de la población local, resulta de interés obtener datos de los pacientes en el propio medio, con la finalidad de conocer las características propias de nuestra población. Dicha información aportará herramientas que permitan el abordaje diagnóstico en casos con enfermedades oportunistas del SNC.

OBJETIVOS PRIMARIOS:

- Identificar y describir las enfermedades oportunistas del SNC en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Describir las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y la metodología de estudio empleada.
- Describir la evolución y las secuelas neurológicas según la escala de Rankin modificada.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Analizar si existe asociación entre las características epidemiológicas, clínicas, imagenológicas, y analíticas del ingreso y el diagnóstico final.
- Analizar si existe asociación entre las características epidemiológicas, clínicas, imagenológicas, y analíticas del ingreso y la evolución de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, infectados por el VIH previo o durante la internación, con diagnóstico de certeza o de presunción de enfermedad oportunista del sistema nervioso central en el Hospital Provincial del Centenario entre enero de 2013 y diciembre de 2016 inclusive. Este hospital presenta alta complejidad de atención y depende de la provincia de Santa Fe.

Los criterios de exclusión fueron pacientes sin diagnóstico de VIH o que no presentaban diagnóstico de enfermedad oportunista en SNC, como así también las historias clínicas con datos incompletos o no hallados en el archivo del Hospital.

Para ello, se realizó una búsqueda en la base de datos del Servicio de Clínica Médica tanto con diagnóstico de VIH, como de enfermedades oportunistas en SNC. Con la finalidad de evitar el subregistro de casos, se consideraron pacientes ingresados en la base de datos de Estadística del Hospital Provincial del Centenario a través del sistema Diagnose, utilizando la clasificación internacional de enfermedades, décima versión (CIE-10). La misma corresponde a la versión en español de la sigla en inglés ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) que determina la clasificación y codificación de las enfermedades y una amplia variedad de signos, síntomas, hallazgos anormales, denuncias, circunstancias sociales y causas externas de daños y/o enfermedades. Se incorporó la clasificación de enfermedades causadas por el VIH (B20-B24) y las enfermedades del sistema nervioso (G00-G99).

Se revisaron las historias clínicas completas de internación y de consultorio externo de los pacientes identificados y se recolectaron los datos del procesamiento de muestras microbiológicas de la Cátedra de Microbiología, Parasitología y Virología de la Universidad Nacional de Rosario (UNR), del Servicio de Bacteriología de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la UNR y del Centro de Micología de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la UNR (CEREMIC).

Fueron identificadas 43 historias clínicas, de las cuales aquellas que cumplían los criterios de inclusión correspondían a 21 pacientes, mientras que se analizaron un total de 29 episodios de internación. Cabe aclarar que 7 pacientes presentaban lesión ocupante de espacio (LOE) en SNC, pero a pesar de la metodología diagnóstica utilizada, las características clínicas, analíticas, imaginológicas y evolutivas de las lesiones, no se logró diagnóstico de certeza ni presuntivo, por lo que no fueron incluidos en el estudio.

La confidencialidad de los datos está plenamente asegurada. Para la recolección de los mismos se utilizó una ficha estandarizada que contenía los siguientes campos: género, edad, tiempo de diagnóstico del VIH, enfermedades marcadoras de SIDA, antecedentes clínicos patológicos, TARGA, quimioprofilaxis, recuento de linfocitos T CD4, síntomas, signos y tiempo transcurrido al momento del diagnóstico, examen físico neurológico, datos de laboratorio y características del LCR al momento de la admisión, hallazgos descriptivos en informe de estudios por imágenes del SNC, aislamientos microbiológicos, serologías, citometría de flujo, citología del LCR, requerimiento de neurocirugía, diagnósticos de certeza y presunción, evolución y secuelas neurológicas.

VARIABLES/DEFINICIONES

Género: masculino o femenino.

Edad: mayores de 18 años.

Infección por VIH: se realiza dos ensayos de Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) de 4° generación con confirmación con carga viral o con Western blot según el año de diagnóstico.

Tiempo de diagnóstico del VIH: durante la internación, menos de 1 año, entre 1 a 10 años y más de 10 años.

Enfermedades marcadoras de SIDA: referidas en la historia clínica. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar, candidiasis esofágica, carcinoma de cérvix invasivo, coccidioidomycosis diseminada o extrapulmonar, criptococosis extrapulmonar, criptosporidiasis con diarrea de más de 1 mes, infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en 1 paciente de edad superior a 1 mes, retinitis por citomegalovirus (con pérdida de visión), encefalopatía por VIH, infección por virus del herpes simple que cause úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a 1

paciente de más de 1 mes de edad, histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, isosporidiasis crónica (mayor a 1 mes), sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt o equivalente, linfoma inmunoblástico o equivalente, linfoma cerebral primario, infección por *M. avium-intracellulare* o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar, tuberculosis pulmonar, tuberculosis extrapulmonar o diseminada, infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar, neumonía por *P. jirovecii*, neumonía recurrente, leucocefalopatía multifocal progresiva, sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. tify*, toxoplasmosis cerebral en 1 paciente de más de 1 mes de edad, wasting síndrome.

Antecedentes personales: referidos en la historia clínica. Diabetes mellitus, insuficiencia renal, ASMA, hiperparatiroidismo, anemia, epilepsia, virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), hemorragia subaracnoidea, sífilis, virus del papiloma humano (HPV), serología para enfermedad de Chagas, tabaquismo, etilismo y drogas.

Tratamiento antirretroviral de gran actividad según descripción en historia clínica: asociación de 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, asociado a un inhibidor de la integrasa o 2 inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de nucleósidos asociado a un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico o 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos asociado a un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir. Se consideró lo registrado en la historia clínica en cuanto a si estaba en tratamiento regular o no ya sea por abandono o tratamiento irregular o por no haber iniciado tratamiento (no fue indicado por médico tratante o diagnóstico reciente). Destacamos que si bien este dato figura en las historias clínicas, no obtuvimos datos del tiempo de tratamiento.

Quimioprofilaxis: profilaxis primaria o profilaxis secundaria.

Recuento de linfocitos T CD4 por microlitro (μ l): menor a 100, entre 100 y 200 y mayor a 200. Valores de la internación o dentro de los 6 meses.

Tiempo de evolución de los síntomas: en días.

Signos y síntomas: cefalea, sonofobia, fotofobia, vértigo, mareos, diplopía, afasia, déficit focal neurológico, compromiso de pares craneales, ataxia, convulsiones, compromiso de la conciencia, fiebre, náuseas, vómitos, pérdida de peso, sudoración nocturna, astenia y malestar general.

Examen físico neurológico

- Escala de coma de Glasgow: evalúa el nivel de consciencia luego del daño cerebral, principalmente se emplea a consecuencia de un traumatismo craneoencefálico. La escala está compuesta por la valoración de tres parámetros, la respuesta evidenciada para cada uno otorga un puntaje al parámetro individual. El valor más bajo que puede obtenerse es de 3 (1 + 1 + 1) y el más alto de 15 (4 + 5 + 6). Los 3 parámetros que se evalúan son: apertura ocular (espontánea: 4 puntos, a la voz: 3 puntos, al dolor: 2 puntos, sin apertura ocular: 1 punto), respuesta verbal (orientado: 5, confusa: 4, palabras inapropiadas/incongruentes: 3, sonidos incomprensibles: 2, sin respuesta verbal: 1), respuesta motora (obedece órdenes: 6, localiza estímulos dolorosos: 5, retira ante estímulos dolorosos: 4, respuesta en flexión anormal: 3, respuesta en extensión: 2, sin respuesta motora: 1).
- Síndrome focal: motor, sensitivo y cerebeloso.
- Neuropatía craneal: afectación de alguno de los 12 pares craneales.
- Signos meníngeos: rigidez de nuca.
- Sin alteraciones.

Características analíticas:

Anemia: hemoglobina < 13.5 g/dl o hematocrito < 41% en hombres; hemoglobina < 12 g/dl o hematocrito < 36% en mujeres.

Leucopenia: leucocitos < 4.000 por mm³

Leucocitosis: leucocitos > 11.000 por mm³

Plaquetopenia: plaquetas < 150.000 por mm³

Hiponatremia: sodio plasmático < 135 mEq/l.

Hipoalbuminemia: albúmina plasmática < 3,5 g/dl.

Alteración de la función renal: urea sérica > 50 mg/dl y/o creatinina sérica > 1,2 mg/dl.

Aumento de transaminasas: aumento más de 2 veces del límite normal.

Velocidad de eritrosedimentación (VES) aumentada: > 15 mm/hora en varones y > 20 mm/ hora en mujeres.

LCR: (aspecto) cristal de roca, turbio, opalescente y claro.

Hipertensión endocraneana: presión de apertura (PA) del LCR > 20 cm de agua.

Hipogluorraquia: concentración de glucosa de LCR < al 50% de la glucemia plasmática.

Hiperproteíorraquia: > 45 mg/dl de proteínas en LCR.

Cultivo para gérmenes comunes en LCR: se realiza examen directo con tinción de Gram Nicolle y se cultiva en agar sangre de carnero y agar chocolate por 72 horas y en caldo tioglicolato por 7 días.

Cultivo para tuberculosis en LCR: se realiza examen directo con tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo en medios sólidos como el Löwenstein-Jensen y/o Stonebrink que son cultivos de crecimiento lento (60 días). Ante un desarrollo sospechoso de micobacteria, se realiza coloración de Ziehl-Neelsen y de ser positiva la coloración, se deriva el aislamiento para su identificación por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Adenosina deaminasa (ADA): marcador de actividad linfocitaria, se encuentra elevada en tuberculosis de las serosas y en la meningitis tuberculosa. De acuerdo a la Red Nacional de Bacteriología de la Tuberculosis, en pleuresías serofibrinosas, un valor de $ADA \geq 60U/l$ tiene una sensibilidad de 84% y una especificidad de 94% para el diagnóstico de tuberculosis. En pericarditis, ascitis y meningitis, el valor diagnóstico y la línea de corte para determinar positividad son controversiales.

Tinta china en LCR: tinción con tinta china para detección de *Cryptococcus neoformans*.

Detección de antígenos capsulares de *C. neoformans* en LCR y sangre: se utiliza la técnica de aglutinación de partículas de látex sensibilizadas con gamma-globulina de conejo anti-polisacárido capsular de *C. neoformans*.

Cultivo para *C. neoformans* en LCR: se realizan los cultivos sobre agar Sabouraud adicionando cloranfenicol incubados a 28 °C y sobre agar Sabouraud glucosa incubados a 37° C durante 30 días. Los cultivos micológicos son evaluados durante 30 días antes de informarlos como negativos.

Hemocultivos micológicos: se emplean frascos con medio de cultivo enriquecido, que son colocados directamente en el hemocultivador automatizado (Bactec) o frascos con medio de cultivo enriquecido. Luego se realiza repiques para cultivo en agar Sabouraud glucosa incubada a 28 °C y sobre agar Sabouraud glucosa incubada a 37 °C durante 30 días.

PCR virales: consiste en la identificación del microorganismo a través de la amplificación de material genético de las muestras por PCR e identificación por hibridación de sondas de ácido desoxirribonucleico (ADN).

Anticuerpos Anti-toxoplasma *gondii* IgM positivos: técnica ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay) considerado positivo con un índice > a 0,65.

Anticuerpos Anti-toxoplasma *gondii* IgG positivos: técnica ELFA considerado positivo con título > 8 IU/ml.

VDRL (venereal disease reach laboratory): detección de anticuerpos no treponémicos para treponema *pallidum* en sangre y LCR.

Anticuerpos anti Trypanosoma *cruzi* positivos: 2 determinaciones reactivas por técnica de HAI (hemaglutinación indirecta) y ELISA.

Estudio por imágenes del sistema nervioso central:

- Lesión ocupante de espacio: única, múltiple (más de una lesión ocupante de espacio en SNC), localización (supratentorial o infratentorial) y refuerzo con contraste endovenoso EV periférico en anillo;
- Compromiso de la sustancia blanca: focal, difusa, localización (supratentorial o infratentorial) y refuerzo con contraste EV periférico en anillo;
- Refuerzo meníngeo;
- Efecto de masa;
- Edema cerebral;
- Atrofia;
- Sin hallazgos patológicos.

Diagnóstico de certeza^{11 12 13}

Encefalitis por toxoplasma: detección de toxoplasma *gondii* por microscopía (histología o citología) o PCR positiva para Toxoplasmosis en el LCR.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): microscopía (histología o citología) compatible con LMP.

Linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC): diagnóstico basado en la anatomía patológica de la LOE y/o citología.

Meningitis criptocócica: síndrome meníngeo y cultivo positivo en LCR para *Cryptococcus neoformans*.

Meningitis tuberculosa: meningitis clínica y PCR positiva en LCR para tuberculosis y/o bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en directo de LCR y/ o de la biopsia de la LOE, y/o cultivo positivo del LCR o de la biopsia de la LOE para tuberculosis.

Diagnóstico de presunción^{11 12 13}

Encefalitis por toxoplasma: aparición reciente de una anomalía neurológica focal compatible con enfermedad intracraneal o un nivel reducido de conciencia y evidencia en imágenes del SNC (tomografía computada -TC- o resonancia magnética por imágenes -RMI-) de una lesión con efecto de masa o refuerzo con contraste EV y anticuerpos séricos anti toxoplasmosis y/o buena respuesta al tratamiento empírico específico con disminución de la lesión en las imágenes (TC y/o RMI del SNC) a las 2 a 3 semanas de tratamiento.

LMP: PCR positiva en LCR para Virus John Cunningham (JC) asociado a clínica e imagen compatible en RMI. Se considerarán cuadro clínico compatible al comienzo subagudo de focalidad neurológica e imagen compatible de LMP LOE en sustancia blanca sin efecto de masa.

LPSNC: PCR de LCR positiva para virus Epstein-Barr (VEB) más imágenes compatibles (lesiones únicas, también pueden ser múltiples con realce con contraste EV y efecto de masa) y tratamiento para toxoplasmosis sin mejoría clínica e imaginológica.

Meningitis tuberculosa:

Probable: meningitis clínica y uno o más de los siguientes criterios: sospecha de tuberculosis pulmonar activa sobre la base de una radiografía de tórax, el hallazgo de BAAR en cualquier muestra distinta de LCR y/o evidencia clínica de otra localización extrapulmonar de tuberculosis.

Posible: meningitis clínica y al menos cuatro de los siguientes criterios: historia de tuberculosis, predominancia de linfocitos en el LCR, enfermedad de más de 5 días de duración, glucorraquia < 0.5 de la glucemia, alteraciones de la conciencia, LCR amarillo y signos neurológicos de foco.

Evolución en la internación: alta sin UTI (unidad de terapia intensiva), alto con UTI, óbito y no disponible

Evolución al mes del alta: vivo, óbito y no disponible

Secuelas neurológicas: se utilizó la escala de Rankin modificada que se utiliza para medir el resultado funcional tras un ictus. La misma considera 6 grados: grado 0: sin síntomas; grado 1: sin incapacidad importante (capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales); grado 2: incapacidad leve (incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda); grado 3:

incapacidad moderada (síntomas que restringen significativamente el estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma por ejemplo necesitando alguna ayuda); grado 4: incapacidad moderadamente severa (síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua por ejemplo, incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia); grado 5: incapacidad severa (totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche) y grado 6: muerte.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos utilizando SPSS para Windows (PASW Statics versión 23).

Las variables cuantitativas se expresaron como n, mínimo, máximo, y media \pm desvío estándar. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Para la comparación de proporciones se empleó la prueba de Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño muestral de los grupos. Las medias de 2 grupos se compararon con la Prueba de la t de Student de medidas independientes.

En todos los casos se consideraron estadísticamente significativas las diferencias cuyo valor de p asociado a la prueba de contraste sea $\leq 0,05$.

RESULTADOS

Se incorporaron 29 internaciones por enfermedades oportunistas en SNC ocurridos sobre 21 pacientes infectados por VIH.

ESTUDIO DESCRIPTIVO:

Características generales de la población

De las 29 internaciones, 21 (72,41%) ocurrieron en el género masculino y 8 (27,58%) en el género femenino.

La edad de los mismos varió entre 19 y 60 años, con una media de $35,37 \pm 10,23$ años.

Cuadro 1.1. Medidas descriptivas de la edad de los pacientes según el género.

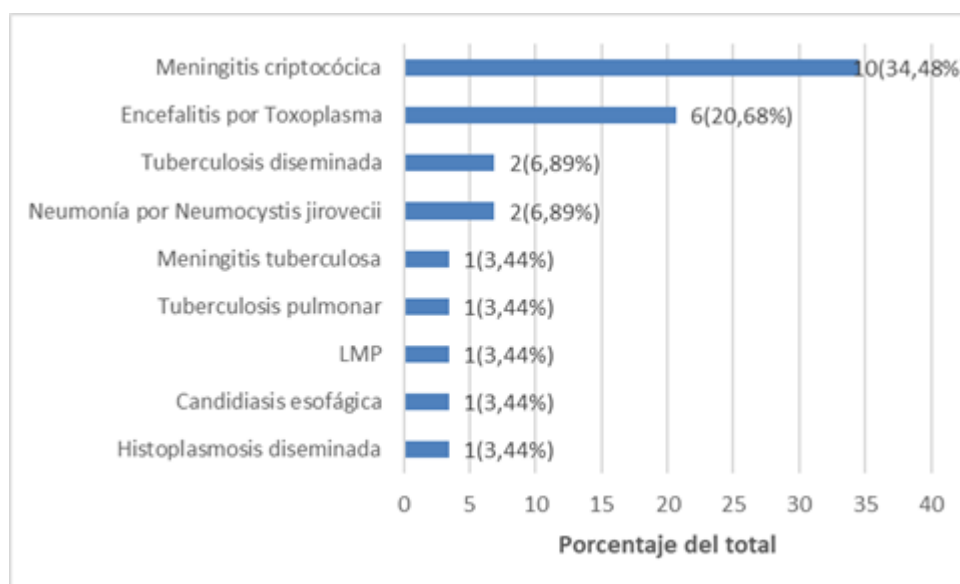
Género	Cantidad	Media \pm (años)	Mínimo-Máxima (años)
Femenino	8	33,25 \pm 4,432	24-37

Masculino	21	37,57±11,587	19-60
Total	29	35,37±10,23	19-60

En cuanto al tiempo transcurrido entre el diagnóstico de infección por VIH y la consulta, fue el siguiente: en 28 pacientes (96,55%), ocurrió con antelación a la internación; de ellos un grupo de 7 (24,13%) se dio hace más de 10 años; en 12 (41,37%) transcurrió entre 1 y 10 años y en 9 (31,03%) menos de 1 año. En 1 solo caso (3,44%), el diagnóstico se realizó en la internación.

Dentro del grupo de pacientes con diagnóstico previo de VIH, 17 (58,62%) presentaban el antecedente de al menos una enfermedad marcadora de SIDA. La más frecuente resultó ser la meningitis criptocócica en 10 (34,48%).

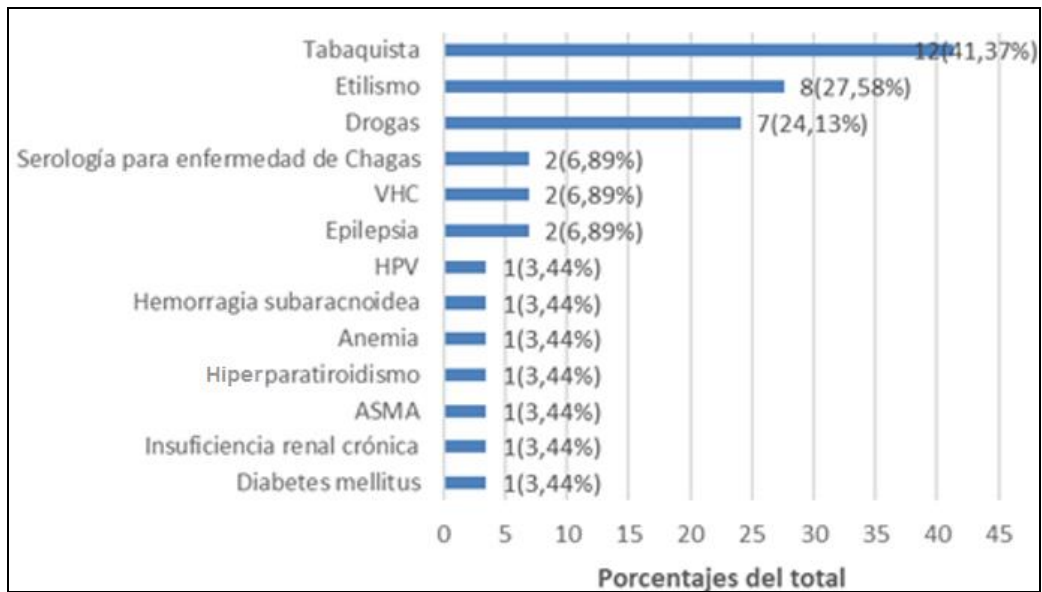
Tabla 1.2. Distribución de enfermedades marcadoras de SIDA previas.



LPM: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

En 29 pacientes (100%), se registraron otros tipos de antecedentes personales, siendo los más frecuentes el tabaquismo en 12 casos (41,37%), etilismo en 8 (27,58%) y uso de drogas en 7 (24,13%).

Tabla 1.3. Distribución de antecedentes personales.

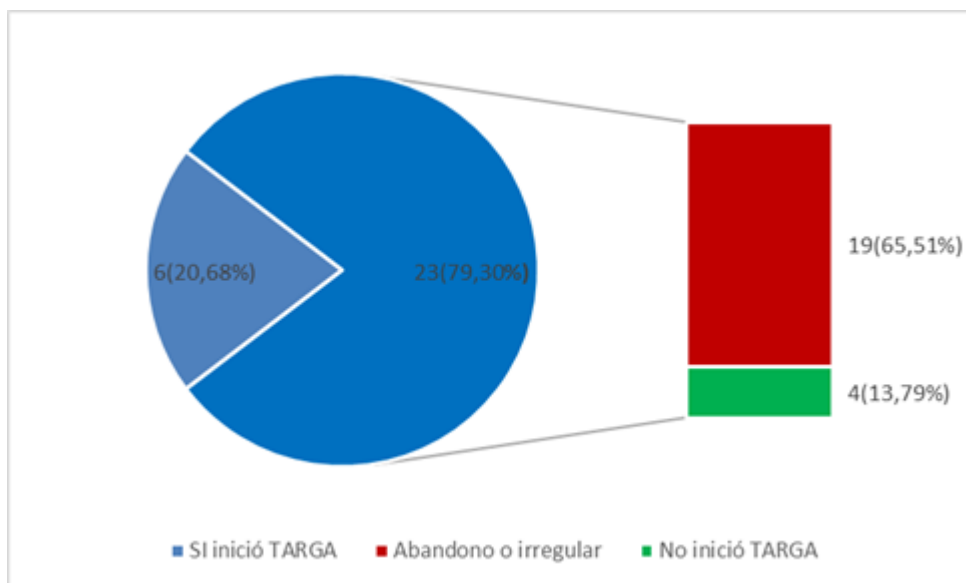


VHC: Virus de la hepatitis C

HPV: Virus del papiloma humano

En cuanto al TARGA, se encontraban realizando tratamiento regular 6 pacientes (20,68%), mientras que 23 (79,30%) no lo recibían. De estos últimos, un grupo de 19 (65,51%), había abandonado el tratamiento o era irregular, mientras que 4 (13,79%) aún no lo habían iniciado.

Gráfico 1.4. Tratamiento antirretroviral de gran actividad.



TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad

En 3 casos (10%) se detectaron que se encontraban con quimioprofilaxis previa a la internación, todas fueron primarias, tratadas con cotrimozaxol y azitromicina. Ninguno recibió quimioprofilaxis secundaria.

Se evaluó el recuento de linfocitos T CD4 que presentaban los pacientes al momento del ingreso o dentro de los 6 meses, hallándose una media $135,45 \pm 167.21$ células/ μ l, con un mínimo de 6 y un máximo de 637.

Sólo se registró el caso de un paciente que no se contó con el recuento de linfocito T CD4.

Cuadro 1.5. Distribución de recuento de linfocitos T CD4 categorizado

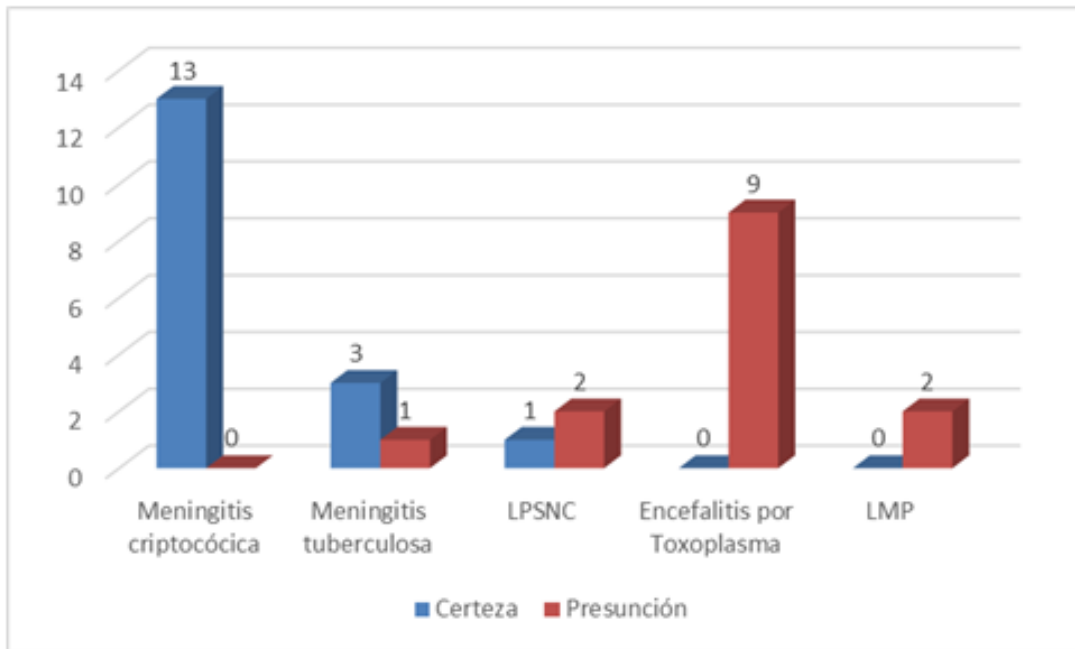
CD4	Cantidad de pacientes (%)
<100/ μ l	19 (65,5%)
100-200/ μ l	3 (10,3%)
>200/ μ l	6 (20,68%)

Características clínicas de la población

El tiempo medio entre el comienzo del cuadro clínico y la consulta médica fue de $12,9 \pm 12,75$ días con un mínimo de 1 día y un máximo de 60 días.

En 17 pacientes (58,62%) se llegó a diagnóstico de certeza y de presunción en 14 (48,27%).

Tabla 2.1. Distribución de diagnósticos de certeza y presunción.



LPSNC: Linfoma primario del sistema nervioso central

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Cabe aclarar que en 2 pacientes se realizó más de un diagnóstico. En ambos se diagnosticó encefalitis por toxoplasma y meningitis criptocócica.

En el siguiente cuadro se expresa la relación de las enfermedades oportunistas en SNC con el recuento de linfocitos T CD4.

Cuadro 2.2. Relación entre enfermedad oportunista y el recuento de linfocitos T CD4.

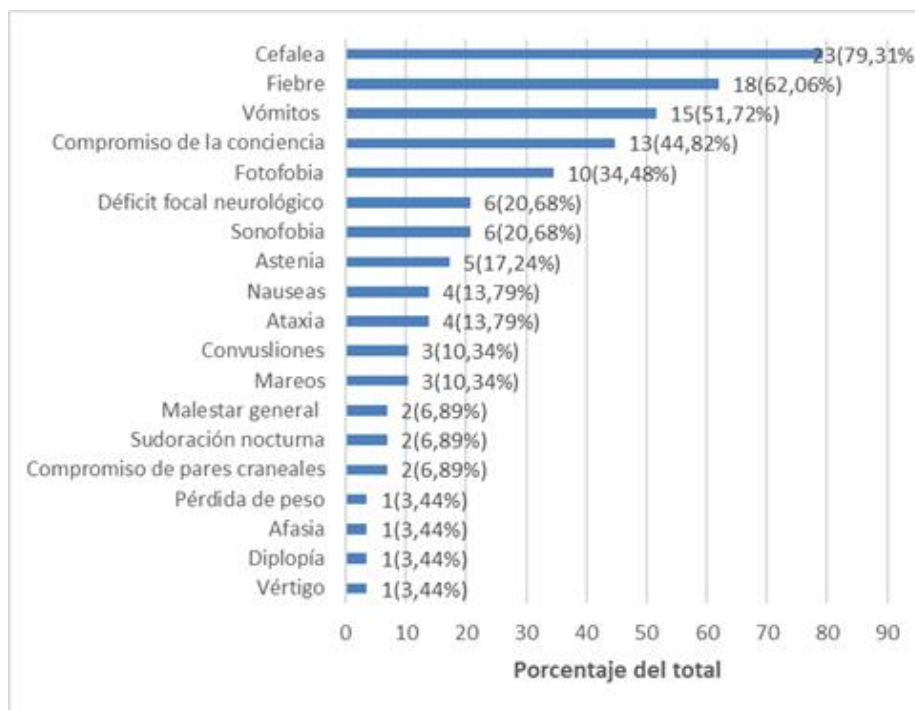
Enfermedad oportunista	Recuento CD4		
	<100	100-200	>200
Encefalitis por toxoplasma	9/9	0	0
LMP	2/2	0	0
LPSNC	2/3	1/3	0
Meningitis Criptocócica	7/13	1/13	4/13
Meningitis Tuberculosa	1/4	1/4	2/4

LMP: Leucoencefaloptía multifocal progresiva

LPSNC: Linfoma primario del sistema nervioso central

Los signos y síntomas más frecuentes al momento de la admisión fueron, cefalea en 23 pacientes (79,31%), fiebre en 18 (62,06%) y vómitos en 15 (51,72%).

Tabla 2.3. Distribución de síntomas y signos al momento de admisión del paciente.



El motivo de consulta más frecuente en la encefalitis por toxoplasma fue cefalea en 8/9 pacientes, seguido por déficit focal neurológico en 5/9, fiebre y vómitos, ambos en 4/9, ataxia en 3/9 y mareos y compromiso de la conciencia en 2/9. Por último, fotofobia, vértigo, náuseas, astenia y malestar general, se presentó en 1/9.

En la LMP se presenta en 2/2 compromiso de la conciencia y en 1/2 afasia y déficit focal neurológico.

En el LPSNC, los hallazgos más frecuentes fueron fiebre y compromiso de la conciencia en 2/3 casos, seguida de cefalea, pérdida de peso, sudoración nocturna, convulsiones, ataxia y astenia todas detectadas en 1/2.

En la meningitis criptocócica se halló cefalea en 13/13 pacientes, fiebre y vómitos en 9/13, fotofobia en 6/13, sonofobia y compromiso de la conciencia en 4/13, astenia en 3/13 y en 1/13 náuseas, mareos, diplopía y compromiso de pares craneales.

En la meningitis tuberculosa se encontró fiebre, vómitos y compromiso de la conciencia en 4/4, cefalea y fotofobia en 3/4, náuseas, sonofobia y convulsiones en 2/4, sudoración nocturna y compromiso de pares craneales en 1/4.

Cuadro 2.4. Distribución de síntomas y signos más frecuentes según diagnóstico de enfermedad oportunista.

Diagnóstico	N	Síntomas y signos más frecuentes		
		Cefalea	Fiebre	Vómito
Encefalitis por toxoplasma	9	8/9	4/8	4/9
LMP	2	0	0	0
LPSNC	3	1/3	2/3	0
Meningitis Criptocócica	13	13/13	9/13	9/13
Meningitis Tuberculosa	4	3/4	4/4	4/4
Total	31	25	19	17

LPM: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

LPSNC: Linfoma primario del sistema nervioso central

En el examen físico presentaban en la escala de coma de Glasgow, una media de 14,27 \pm 1,19 puntos, con un mínimo de 10 y un máximo de 15 puntos. Todos los pacientes con LMP y meningitis tuberculosa, presentaron compromiso de la conciencia (Glasgow < 15). También, en 4/13 pacientes con meningitis criptocócica, 2/3 con LPSNC y 2/9 con encefalitis por toxoplasma.

Los hallazgos en el examen físico fueron: síndrome focal en 11/29 casos (37,93%) y dentro de este se subdividía en motor 9/11, sensitivo en 1/11 y cerebeloso en 4/11. Además, se presentó neuropatía craneal en 6/29 (20,68%) y signos meníngeos en 2/29 (6,89%). No se encontraron alteraciones en 7/29 (24,13%).

Cuadro 2.5. Distribución de pacientes según tipo de hallazgos en el examen físico.

Hallazgo	Cantidad de internaciones (% respecto de solicitados)
SÍNDROME FOCAL	11/29 (37,93%)
Motor	9/11
Sensitivo	1/11
Cerebeloso	4/11

NEUROPATIA CRANEAL	6/29 (20,68%)
SIGNOS MENINGEOS	2/29 (6,89%)
SIN ALTERACIONES	7/29 (24,13%)

En la encefalitis por toxoplasma, presentaron en el examen físico síndrome focal 7/9 individuos, de los cuales fueron motor 6/7, sensitivo 1/7, cerebeloso 3/7, neuropatía craneal en 2/9 y signos meníngeos en 1/9.

En la LMP se evidenció síndrome focal en 2/2 casos analizados, ambos motores.

En el LPSNC se halló síndrome focal en 2/3, de los cuales 1/2 fue motor y 1/2 cerebeloso y se detectó neuropatía craneal en 1/3.

En la meningitis criptocócica, presentaron neuropatía craneal 2/13 pacientes y signos meníngeos 1/13.

En la meningitis tuberculosa sólo presentó neuropatía craneal 1/4 pacientes.

Cuadro 2.6. Hallazgos más frecuentes en el examen físico según diagnóstico de enfermedad oportunista

Enfermedad oportunista	N	Hallazgos físicos		
		SINDROME FOCAL	NEUROPATÍA CRANEAL	SIGNOS MENÍNGEOS
Encefalitis por toxoplasma	9	7/9	2/9	1/9
LMP	2	2/2	0	0
LPSNC	3	2/3	1/3	0
Meningitis criptocócica	13	0	2/13	1/13
Meningitis tuberculosa	4	0	1/4	0
Total	31	11	6	2

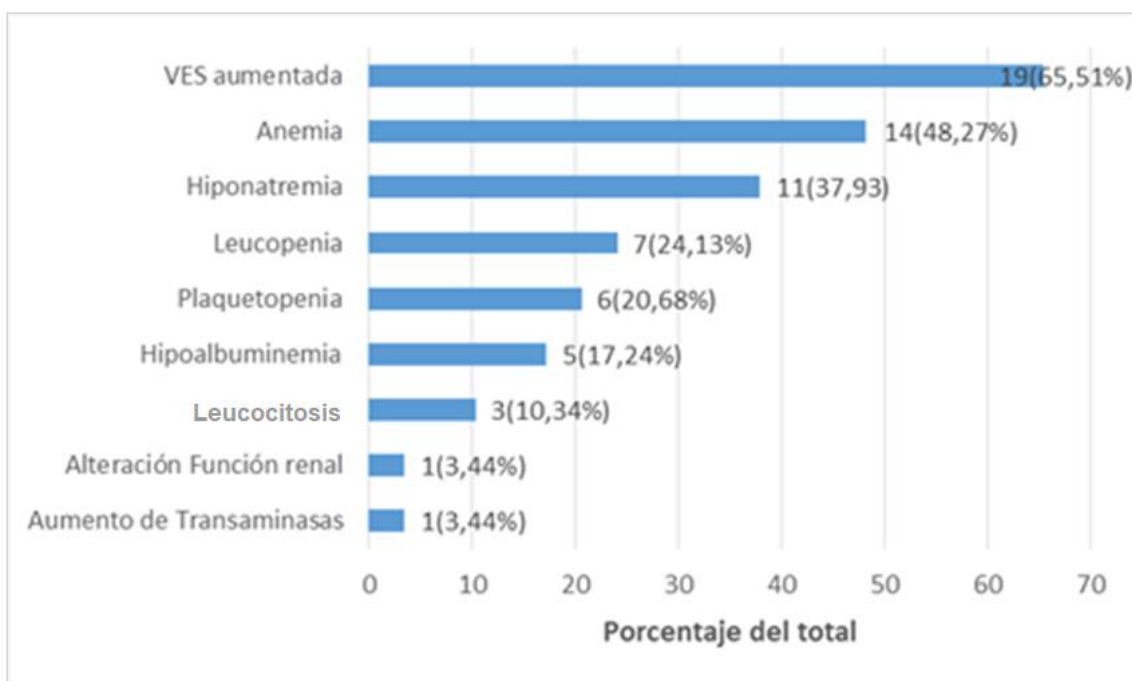
LPM: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

LPSNC: Linfoma primario del sistema nervioso central

Metodología diagnóstica

Se realizó laboratorio en el 100% de los pacientes. Los hallazgos patológicos más frecuentes fueron: VES aumentada en 19 (65,51%), anemia en 14 (48,27%) e hiponatremia en 11 (37,93%).

Tabla 3.1. Resultados positivos en el laboratorio.

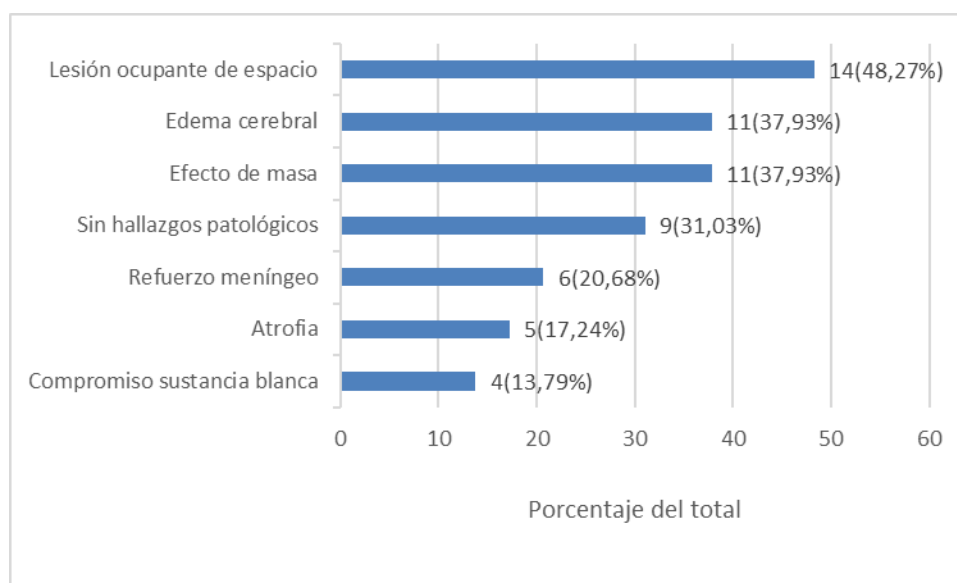


VES: Velocidad de eritrosedimentación

En 29 pacientes (100%) se solicitó neuroimagen. En la misma cantidad (100%), se realizó TC de cráneo y en 12 (41,37%) RMI de cráneo.

Los hallazgos patológicos fueron: lesión ocupante de espacio en 14/29 (48,27%), de estas lesiones en cuanto a su cantidad, 1/14 presentó lesión única; múltiple en 13/14, en cuanto a su localización fueron supratentoriales en 13/14, infratentoriales en 7/14 y se presentó refuerzo periférico en anillo en 12/14. Evidenciaron compromiso de la sustancia blanca 4/29 casos (13,79%), de las cuales en 4/4 fueron focales y supratentorial y 1/4 presento refuerzo periférico en anillo. Además, presentaron refuerzo meníngeo 6/29 (20,68%), efecto de masa en 11/29 (37,93%), edema cerebral 11/29 (37,93%) y atrofia en 5/29 (17,24%). En 9/29 casos (31,03%) no se encontraron alteraciones.

Tabla 3.2. Resultados de neuroimágenes.



En la encefalitis por toxoplasma presentaron lesión ocupante de espacio 9/9 pacientes, 1/9 única y 8/9 múltiple, 8/9 supratentoriales y 4/9 infratentoriales, 9/9 con refuerzo periférico en anillo. Se presentó compromiso de la sustancia blanca en 2/9, todas focales y supratentoriales con refuerzo periférico en anillo en 1/2, refuerzo meníngeo en 1/9, efecto de masa en 8/9, edema cerebral en 7/9 y atrofia en 1/9.

En la LMP se encontró compromiso de la sustancia blanca en 2/2 pacientes, todas focales y supratentoriales, ninguna con refuerzo periférico.

En el LPSNC se halló lesión ocupante de espacio en 3/3, todas múltiples; 3/3 supratentoriales, 2/3 infratentoriales y 2/3 con refuerzo periférico en anillo. Se halló edema cerebral en 3/3, refuerzo meníngeo en 2/3 y efecto de masa en 1/3.

En la meningitis criptocócica se encontró lesión ocupante de espacio en 2/13 casos, ambas múltiples y supratentoriales. En 1/2 también infratentorial. Ambas con refuerzo periférico en anillo. Además, se observó compromiso de sustancia blanca en 1/13, focal y supratentorial, sin refuerzo periférico. Refuerzo meníngeo, efecto de masa y edema cerebral en 1/13 y atrofia en 3/13.

En la meningitis tuberculosa se encontraron lesiones ocupantes de espacio en 2/4, ambas múltiples y supratentoriales. En 1/2 también infratentorial. Ninguna con refuerzo periférico en anillo. Refuerzo meníngeo, efecto de masa y atrofia en 2/4 y edema cerebral en 1/4.

Cuadro 3.3. Resultados de neuroimágenes según enfermedad oportunista.

Enfermedad oportunista	Hallazgo en neuroimagen						
	N	Lesión ocupante de espacio	Compromiso sustancia blanca	Refuerzo meníngeo	Efecto de masa	Edema cerebral	Atrofia
Encefalitis por toxoplasma	9	9/9* 8/9 múltiples	2/9	1/9	8/9	7/9	1/9
LMP	2	0	2/2	0	0	0	0
LPSNC	3	3/3 múltiples	0	2/3	1/3	3/3	3/3
Meningitis criptocócica	13	2/13** múltiples	1/13	1/13	1/13	1/13	3/13
Meningitis tuberculosa	4	2/4 múltiples	0	2/4	2/4	1/4	2/4
Total	31	16 15 múltiples	5	6	12	12	9

* Dos de los pacientes presentaban además diagnóstico de meningitis criptocócica

**Ambos pacientes presentaban simultáneamente diagnóstico de meningitis criptocócica y de encefalitis por toxoplasma

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

LPSNC: Linfoma primario del sistema nervioso central

En 28/29 pacientes (96,55%) se solicitó punción lumbar. En un solo caso no se realizó punción lumbar por haberse arribado al diagnóstico con las neuroimágenes. La presión de apertura media fue de $23,5 \pm 15,5$ cm de agua, con un mínimo de 3 y un máximo de 60. Presentaron presión de apertura > a 20 cm de agua 13/28 (46,42%). La media del recuento de elementos fue $65,7 \pm 104,4$ elementos/mm³, con un mínimo de 2 y máximo de 500 elementos/mm³. En 16/28 casos (57,14%) el predominio celular fue de monomorfonucleares. El aspecto del LCR fue cristal de roca en 24/28 (85,71%) y claro en 4/28 (14,28%). En 15/28 casos (53,57%) se observó hipogluorraquia y en 20/28 (71,42%) hiperproteorraquia. Presentaron LCR con citofisicoquímico normal 9/28 (32,14%).

En la encefalitis por toxoplasma presentaron LCR aspecto cristal de roca en 8/8 y en 1 no se solicitó punción lumbar. Presión de apertura > 20 cm de agua en 2/8, hipogluorraquia en 2/8, hiperproteorraquia en 3/8, media de recuento de elementos 25,55 y predominio monomorfonuclear en 3/8.

En la LMP se halló en 2/2 pacientes líquido cefalorraquídeo cristal de roca, todos con PA menor a 20 cm de agua, sin hipogluorraquia. En 1/2 con hiperproteorraquia y media de recuento de elementos 5.

En el LPSNC presentaron aspecto cristal de roca 3/3, hipogluorraquia 1/3 y hiperproteorraquia en 3/3. Ningún paciente presentó PA > 20 cm de agua. La media de recuento de elementos fue 85,33 y predominio monomorfonuclear en 3/3 pacientes.

En la meningitis criptocócica presentó LCR cristal de roca en 13/13, PA > 20 cm de agua en 10/13, hipogluorraquia en 10/13, hiperproteorraquia en 11/13, media de recuento de elementos 95,84, predominio monomorfonuclear en 11/13. Presentaron citofisicoquímico sin alteraciones en 2/13 de los pacientes.

En la meningitis tuberculosa presentaron aspecto claro en 4/4 pacientes, PA > 20 cm de agua en 3/4, hipogluorraquia e hiperproteorraquia en 4/4, media de recuento de elementos 105, predominio monomorfonuclear en 4/4.

Cuadro 3.4. Resultados de hallazgos predominantes del LCR según enfermedad oportunista.

Enfermedad oportunista	Hallazgos predominantes del LCR	
	Aspecto Cristal de roca	Aspecto Claro
Encefalitis por toxoplasma	8/8	0
LMP	2/2	0
LPSNC	3/3	0
Meningitis criptocócica	13/13	0
Meningitis tuberculosa	0	4/4

LMP: luecoencefalopatía multifocal progresiva

LPSNC: Linfoma primario del sistema nervioso central

Enfermedad oportunista	Hallazgos predominantes del LCR				Media recuento de elementos
	PRESIÓN APERTURA > 20 cm de agua	Hipoglucorraquia	Hiperproteínorraquia	Predominio monomorfo-nuclear	
Encefalitis por toxoplasma	2/8	2/8	3/8	3/8	25,55
LMP	0	0	1/2	0	5
LPSNC	0	1/3	3/3	3/3	85,33
Meningitis criptocócica	10/13	10/13	11/13	11/13	95,84
Meningitis tuberculosa	3/4	4/4	4/4	4/4	105

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

LPSNC: Linfoma primario del sistema nervioso central

En cuanto a los hallazgos microbiológicos en la meningitis tuberculosa se solicitó baciloscopia del LCR en 4/4 pacientes siendo negativas, el cultivo para tuberculosis fue positivo en 3/4, el ADA en LCR fue solicitado en 1/4, siendo positivo con un valor de 94 U/l.

En la meningitis criptocócica el cultivo para *Cryptococcus neoformans* fue positivo en 13/13 pacientes, la tinta china fue positiva en 4/13, la prueba de aglutinación con látex en LCR fue positiva en 10/13, la prueba de aglutinación con látex en sangre se solicitó en 1/13 siendo el resultado positivo, los hemocultivos micológicos se solicitaron en 2/13 casos, siendo positivo en 1/2 de ellos, con aislamiento de *Cryptococcus neoformans*.

En la LMP la PCR virus JC que fue positiva en 2/2.

La PCR viral fue positiva para VEB en 7/29 casos (24,13%), de los cuales 5/7 no presentaban diagnóstico de LPSNC. La positividad de la PCR en VEB en los casos de LPSNC, fue positiva en 2/3 y en 1/3 negativa.

Se solicitó cultivo para gérmenes comunes en 28/29 (96,55%) siendo en todos los resultados negativos.

Se determinó VDRL en LCR en 28/29 (96,55%) siendo el resultado negativo. En sangre el hallazgo de VDRL se solicitó en 22/29 (75,86) con resultado negativo.

Se solicitó PCR virales para VVZ, VHS I-II, CMV y enterovirus en 19/29 (65,51%) con resultado negativo.

Los anticuerpos para *Trypanosoma cruzi* se buscaron en 20/29 (68,96%) siendo negativos en 18/20 (62,06%), positivos en 1/20 (3,44%) y no estaba disponible en 1/20 (3,44%).

Cuadro 3.5. Resultados positivos de microscopia con tinta china, prueba de látex y cultivo para *Criptococcus neoformans*.

Métodos diagnósticos	Cantidad de internaciones
Microscopia con tinta china	4/13
Prueba de Látex en LCR	10/13*
Cultivo <i>Criptococcus neoformans</i>	13/13

*De los 3 pacientes con cultivo positivo y prueba de látex negativa en LCR, 2 presentaban microscopia con tinta china positiva, mientras que uno presentaba también negativa la microscopia con tinta china.

En la encefalitis por toxoplasma la serología para anticuerpos anti toxoplasma *gondii* IgG fue positivo en 6/9 pacientes siendo negativos en 3/6. Todos los anticuerpos anti toxoplasma *gondii* IgM fueron negativos.

Cuadro 3.6 Resultados de anticuerpos anti toxoplasma *gondii* en pacientes con encefalitis por toxoplasma.

	Anticuerpos anti toxoplasma <i>gondii</i> IgG	Anticuerpos anti toxoplasma <i>gondii</i> IgM
Encefalitis por toxoplasma	6/9	0

En el LPSNC la citometría de flujo para células neoplásicas de estirpe linfoproliferativo fue positiva en 1/3 pacientes siendo negativa en 2/3. La citología de LCR no se llevó a cabo en pacientes con diagnóstico de LPSNC.

Cabe aclarar que en ningún paciente se llevó a cabo neurocirugía para el diagnóstico.

A continuación, se resumen en un cuadro los diagnósticos de certeza y presuntivos en función de la metodología diagnóstica empleada.

Cuadro 3.7. Distribución de diagnósticos según datos analizados de las enfermedades oportunistas.

Enfermedad oportunistas	Diagnóstico		Total
	Certeza	Presunción	
Encefalitis por toxoplasma	0	9 (Clínica+ imágenes+ anticuerpos+ respuesta al tratamiento)	9
LMP	0	2 (JC + clínica + imágenes)	2
LPSNC	1 (Citometría de flujo)	2(VEB + imágenes + tratamiento antitoxoplasmosis sin mejoría)	3
Meningitis criptocócica	13(cultivo cryptococcus <i>neoformans</i>)	0	13
Meningitis tuberculosa	3 (cultivo mycobacterium <i>tuberculosis</i>)	1(Probable: meningitis clínica + sospecha tuberculosis pulmonar activa por imágenes + BAAR en esputo y líquido articular)	4
Total	17	14	31

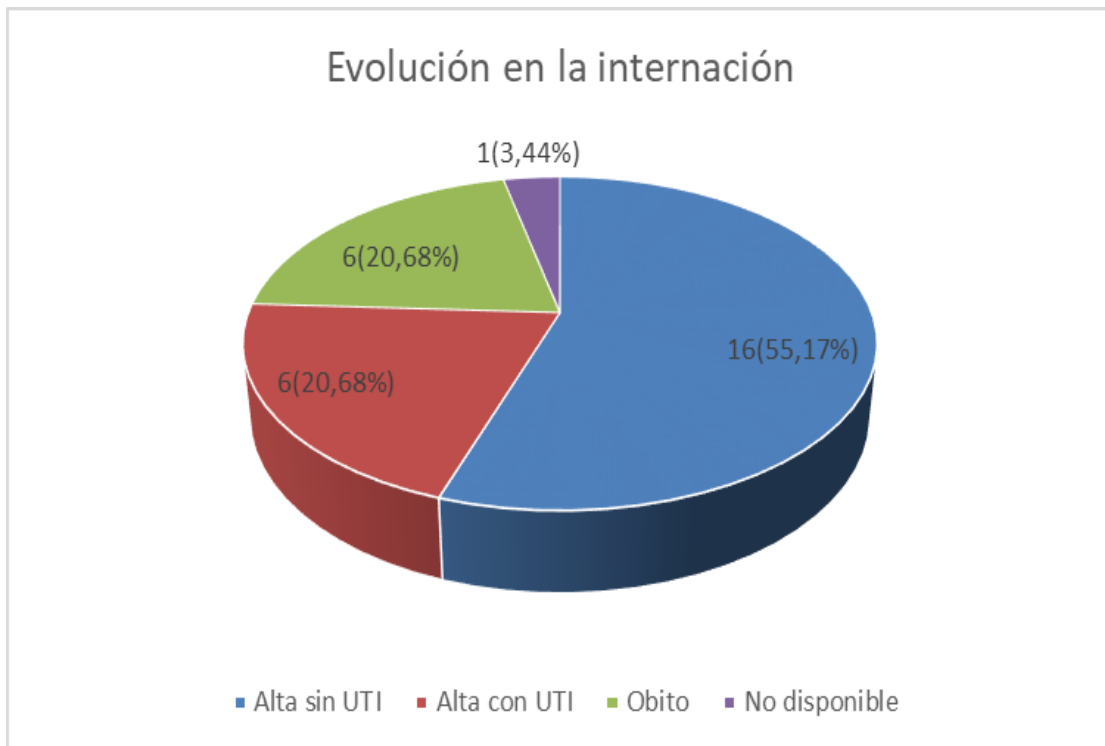
LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

LPSNC: Linfoma primario del sistema nervioso central

Evolución y secuelas neurológicas según la escala de Rankin modificada

Se evaluó la evolución en la internación y al mes del alta como se puede ver en los siguientes gráficos.

Gráfico 3.8. Evolución en la internación.



UTI: Unidad de terapia intensiva

Gráfico 3.9. Evolución al mes del alta.



En cuanto a las secuelas neurológicas fueron evaluadas al momento del alta médica con la escala de Rankin modificada encontrándose sin síntomas 11 pacientes (37,93%), 2 sin incapacidad importante (6,89%), 3 con incapacidad leve (10,34%), con incapacidad moderada 2 (6,89%), incapacidad moderadamente severa 2 (6,89%), incapacidad severa en 1 (3,44%), muerte en 6 (20,68%) y no se encontraba disponible el dato en 2 (6,89%).

Cuadro 3.10. En la siguiente tabla se expresa la relación entre secuelas neurológicas y enfermedad oportunista diagnosticada.

Enfermedad oportunista	Secuela neurológica						
	Sin síntomas	Sin incapacidad importante	Incapacidad leve	Incapacidad moderada	Incapacidad moderadamente severa	Incapacidad severa	Muerte
Encefalitis por toxoplasma	4/9	2/9	2/9	1/9	0	0	0
LMP	0	0	0	0	1/2	1/2	0
LPSNC	0	0	0	0	0	0	3/3
Meningitis criptocócica	9/13	0	0	0	1/13	0	2/13
Meningitis tuberculosa	0	0	1/4	1/4	0	0	1/4
	13/29	2/29	3/29	2/29	2/29	1/29	6/29

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

LPSNC: Linfoma primario del sistema nervioso central

ESTUDIO ANALÍTICO:

En cuanto a las manifestaciones clínicas de ingreso, encontramos que los valores de presión de apertura del LCR fueron significativamente más elevados en los pacientes con diagnóstico de meningitis criptocócica respecto a otros diagnósticos: $35,67 \pm 14,32$ cm de agua versus $14,5 \pm 7,72$ cm de agua respectivamente ($p < 0,001$). Observamos además que valores de presión de apertura de LCR mayores a 20 cm de agua se asociaron en forma estadísticamente significativa con el diagnóstico final de meningitis criptocócica ($p = 0,005$).

Respecto a las neuroimágenes, la presencia de lesiones ocupantes de espacio múltiples se asoció en forma estadísticamente significativa al diagnóstico final de encefalitis por toxoplasma ($p = 0,008$), si bien también presentaron este tipo de lesiones pacientes con LPSNC y meningitis tuberculosa.

Por otro lado, el aspecto claro del LCR se asoció en forma estadísticamente significativa al diagnóstico final de meningitis tuberculosa ($p < 0,001$).

En cuanto a la evolución, los pacientes con diagnóstico de encefalitis por toxoplasma tuvieron significativamente mayor proporción de pacientes con escala de Rankin menor o igual a 3 al alta ($p = 0,012$), o sea con discapacidad moderada.

El diagnóstico de LPSNC se asoció a mayor mortalidad ($p = 0,007$).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la edad, los valores de CD4, y el diagnóstico final del compromiso de SNC, ni con la evolución de los pacientes ($p > 0,05$). Tampoco encontramos asociación estadísticamente significativa entre el cumplimiento del tratamiento TARGA el diagnóstico final del compromiso de SNC, ni con la evolución de los pacientes ($p > 0,05$).

Cuadro 4.10. En la siguiente tabla se expresa las asociaciones estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$).

	Valor p ($\leq 0,05$)
La meningitis criptocócica se asoció a valores más elevados de PA en LCR	< 0,001
Valores de PA de LCR > 20 cm de agua se asocian a meningitis criptocócica	0.005
LOE en SNC múltiples se asociaron a encefalitis por toxoplasma	0,008
LCR claro se asoció con meningitis tuberculosa	< 0,001
Encefalitis por toxoplasma se asoció a Rankin menor o igual a 3 al alta	0.012
Diagnóstico de LPSNC se asoció a mayor mortalidad	0.007

PA: Presión de apertura

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LOE: lesión ocupante de espacio

SNC: Sistema nervioso central

LPSNC: Linfoma primario del sistema nervioso central

DISCUSIÓN

Características generales de la población

En este trabajo predominaron los casos ocurridos en el género masculino en un 72,41%. La media de la edad fue de $35,37 \pm 10,23$ años. Estos datos sociodemográficos concuerdan con estudios de características similares.^{3 7 8 14 15 16 17 18}

En la mayoría de los pacientes el diagnóstico de la infección por VIH fue previo a la internación (96,55%), siendo el diagnóstico entre 1 y 10 años en el 41,37%. Hay que destacar que en el 58,62% % presentaban el antecedente de al menos una enfermedad marcadora de SIDA. Siendo la más frecuente la meningitis criptocócica en el 34,48%, seguida por encefalitis por toxoplasma y tuberculosis diseminada. En una revisión de enfermedades marcadoras se halló en primer lugar la diarrea crónica, en segundo lugar, tuberculosis pulmonar y extrapulmonar y tercero candidiasis orofaríngea, esofágica y pulmonar.¹⁹ En un trabajo llevado a cabo en pacientes africanos, encontraron como enfermedades marcadoras de SIDA más frecuentes al Wasting síndrome seguido por la tuberculosis y luego por neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.²⁰ En otro trabajo, se encontraron resultados similares.²¹ Estas diferencias podrían atribuirse a que en nuestro trabajo solo fueron considerados los antecedentes de enfermedades marcadoras en sujetos con compromiso del SNC.

En cuanto a otros antecedentes personales destacaron tabaquismo en el 41,37%, etilismo en 27,58% y uso de drogas en el 24,13%. Desde los inicios de la epidemia el VIH/SIDA se vio ligado al abuso de drogas ya que se relacionaba con un mayor porcentaje de personas que usaban drogas inyectables. En la actualidad se sabe que esta situación se asocia, además, con el consumo de sustancias que afectan la conciencia por la frecuencia que tienen al adoptar comportamientos sexuales desprotegidos lo que constituye un riesgo para la transmisión del VIH/SIDA.^{22 23}

Es importante resaltar que en la mayoría de los pacientes (79,30%) no se encontraba con TARGA. A su vez, el 65,51% había abandonado el tratamiento o era irregular y el 13,79% no lo había iniciado aún. La no adherencia al TARGA es la principal causa de fracaso terapéutico. O sea, el 86,21% de los casos sin tratamiento eran por abandono o irregularidad. A diferencia de nuestro trabajo en la literatura se encuentran tasas de adherencia más altas. En un estudio de prevalencia de adherencia al tratamiento antirretroviral se encontró que, en los últimos 6 meses, el 30% había interrumpido la medicación en alguna ocasión y dentro de las causas se mencionan los efectos

secundarios, problemas emocionales y relacionados con el estado de ánimo como depresión y aspectos relacionados con no poder aceptar la enfermedad.²⁴ En otro estudio en Perú se encontró que el 35.9% no eran adherentes al tratamiento.²⁵ En otros estudios se encuentran valores de adherencia más altos.¹⁴ Cabe destacar que estos trabajos fueron realizados en la población general de pacientes con VIH. Resaltamos la alta tasa de falta de adherencia en nuestros pacientes internados por enfermedades oportunistas en SNC. En relación con la quimioprofilaxis previo a la internación en solamente el 10% de los pacientes se encontraban con quimioprofilaxis primaria. Ningún paciente se encontraba recibiendo quimioprofilaxis secundaria, a pesar, de que la media del recuento de linfocitos T CD4 era de 135.45 células/ μ l y encontrarse el antecedente de enfermedades marcadoras de SIDA que implican quimioprofilaxis. Probablemente esto esté en relación con las altas tasas de no adherencia al TARGA.

La media de recuento de linfocitos T CD4 fue de $135,45 \pm 167.21$ células/ μ l. En distintos estudios en enfermedades oportunistas del SNC la media de recuento de linfocitos T CD4 fue menor a 50 células/ μ l.^{7 14 15 16}. Quizás en estas infecciones oportunistas del SNC con recuento de linfocitos T CD4 menores a 200 células/ μ l esté en relación con la falta de adherencia al TARGA en la población estudiada.

De acuerdo a los resultados obtenidos se encontró con mayor frecuencia como causa de enfermedades oportunistas en SNC en primer lugar la meningitis criptocócica y en segundo lugar la encefalitis por toxoplasma. Le siguen en orden de frecuencia la meningitis tuberculosa, el LPSNC y la LMP. En un estudio retrospectivo en Camerún los diagnósticos más frecuentes fueron encefalitis por toxoplasma seguido por meningitis criptocócica.⁷ Estos últimos datos, coinciden con los hallados en otros estudios.^{8 14 17 18} Estas diferencias pueden atribuirse, a que, en 7 pacientes con lesión ocupante de espacio, no ingresaron al estudio por presentar limitación en el diagnóstico quizás por falta de disponibilidad de biopsia estereotáxica. En otro estudio, se halló como agente causal más frecuente de meningitis a *Cryptococcus neoformans* (63%). Dentro de las causas virales de meningitis, a citomegalovirus (22,2%) y bacterianas a *Mycobacterium tuberculosis* (13%). La encefalitis por toxoplasma se ubicó en cuarto lugar (9,3%).¹⁶

En cuanto al tiempo de evolución de los síntomas hasta la consulta médica fue subagudo 12.7 días como esta descrito en la bibliografía para estas patologías. Los motivos de

consulta más frecuentes fueron cefalea, fiebre y vómitos. En el estudio de Camerún la presentación clínica más común fue cefalea en el 30%.⁷

En el examen físico presentaban en la escala de coma de Glasgow una media de 14.2 ± 1.17 puntos con un mínimo de 10 y un máximo de 15 puntos. La alteración más frecuente fue síndrome focal (37,93%).

En el laboratorio de ingreso los hallazgos patológicos más frecuentes fueron: VES aumentada (66.7%), anemia (46.7%) e hiponatremia (40%). La VES es un reactante de fase aguda inespecífico que aumenta en procesos inflamatorios en actividad como pueden ser las enfermedades oportunistas del SNC. En los pacientes con VIH es frecuente encontrar citopenias como manifestaciones propias de la enfermedad en estados avanzados de inmunosupresión, entre ellas, la anemia. Los valores de hiponatremia fueron leves, en relación a cuadros de deshidratación.

En las neuroimágenes destacan en frecuencia las lesiones ocupantes de espacio (48,27%) seguidos por edema cerebral y efecto de masa (37,93%). En el estudio de Camerún se encontró edema cerebral (55.8%), lesiones con refuerzo periférico en anillo (34.8%), realce con contraste difuso (14.2%), atrofia (3.9%) y realce nodular (1.3%).⁷

La punción lumbar fue llevada a cabo en 28 pacientes. La presión de apertura media fue $23,5 \pm 15,5$ cm de agua con un mínimo de 3 y un máximo de 60. Presentaron presión de apertura > a 20 cm de agua 13 (46,42%). La media del recuento de elementos fue $65,7 \pm 104,4$ elementos/mm³ con un mínimo de 2 y máximo de 500 elementos/mm³. El predominio celular fue de monomorfonucleares en el 57,14%. En la mayoría de los casos el LCR fue cristal de roca (85,71%). Presentaron hiperproteorraquia en el 71,42% y en menor medida hipogluorraquia (53,57%). El citofisicoquímico del LCR fue normal en un 32,14%. En el estudio de Camerún el LCR fue turbio en el 40.7 % y la media del proteínas, glucosa y recuento de células fue de 1.2 g/l, 0,4 g/l y 32 células/ml respectivamente.⁷

En cuanto a la evolución en la internación presentaron alta sin UTI 16 (55,17%) pacientes, alta con UTI 6 (20,68%), óbito 6 (20,68%), no disponible los datos en 1 (3,44%). Respecto a la evolución al mes del alta hospitalaria se encontraban vivos 17 (58,62%), óbito 7 (24,13%) y no disponible la información en 5 (17,24%).

Respecto a la escala de secuelas neurológicas de Rankin modificada, encontramos sin síntomas al 37,93% de los pacientes y 20,68% muerte. De estos últimos, 3/3 presentaban LPSNC, 2/13 meningitis criptocócica y 1/4 meningitis tuberculosa. El

diagnóstico de LPSNC se asoció a mayor mortalidad ($p=0,007$). En un estudio, la mortalidad más alta fue para LPSNC y meningitis criptocócica.⁷ En otros estudios, la tasa de mortalidad fue similar al encontrado en nuestro trabajo.¹⁶ En otro trabajo, la mortalidad fue para meningitis tuberculosa 28,6%, encefalitis por toxoplasma 20% y meningitis criptocócica del 7,7%.¹⁴ Cabe destacar que los pacientes con incapacidad moderadamente severa y severa se presentaron en 2/2 todos con diagnóstico de LMP. En cuanto a la evolución, los pacientes con diagnóstico de encefalitis por toxoplasma tuvieron significativamente mayor proporción de pacientes con escala de Rankin menor o igual a 3 al alta ($p = 0,012$), o sea discapacidad moderado.

ENCEFALITIS POR TOXOPLASMA

Toxoplasma gondii es un parásito intracelular obligado de distribución universal. La incidencia de toxoplasmosis en individuos inmunodeprimidos es directamente proporcional a la prevalencia de la infección en esa población (varía entre el 10% y el 78% según las regiones y países considerados, en Argentina es de aproximadamente 35-50%).^{2 11 13 26 27 26}

En los últimos años, la incidencia de encefalitis por toxoplasma ha disminuido debido al TARGA y la profilaxis primaria en neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim-sulfametoxazol. En un estudio que siguió enfermedades oportunistas durante los años 1994-2007, encontró que la incidencia de encefalitis por toxoplasma descendió de 4.1 por 1000 personas-año en los años 1994-1997 a 1.3 por 1000 personas-año en 1998-2002. Disminuyó aún más de 0.5 por 1000 personas año en 2003-2007 con el uso del TARGA.^{2 27}

La encefalitis por toxoplasma es la enfermedad definitoria de SIDA más común que afecta el SNC y es la causa más frecuente de enfermedad focal en el SNC.^{2 27} En nuestro trabajo fue la enfermedad focal en SNC más frecuente.

En pacientes con recuento de linfocitos T CD4 > a 200 células/ μ l la enfermedad clínica es rara. La toxoplasmosis se presenta cuando el nivel de linfocitos T CD4 es < a 200 células/ μ l. Cuando el recuento de linfocitos T CD4 < a 50 células/ μ l el riesgo es elevado.^{11 13} Esto coincide con lo encontrado en este trabajo donde la totalidad de los pacientes presentaron recuento de linfocitos TCD4 < a 100 células/ μ l.

El motivo de consulta más frecuente en la encefalitis por toxoplasma fue cefalea seguido por déficit focal neurológico luego por fiebre y vómitos. En menor medida se

presentaron con ataxia, mareos, compromiso de la conciencia, fotofobia, vértigo, náuseas, astenia y malestar general.

Al examen físico presentaban predominantemente síndrome focal. En menor proporción neuropatía craneal y signos meníngeos.

En la literatura esta descrito que los pacientes con encefalitis por toxoplasma típicamente presentan fiebre, cefalea, confusión y déficit focal neurológico. Esto coincide con lo encontrado en el trabajo. Las convulsiones también son comunes. En nuestra serie ningún paciente presentó convulsiones.^{11 13 26 27} En una revisión retrospectiva de 115 pacientes, 55%, 52% y 47% tenían cefalea, confusión y fiebre respectivamente.²⁷ Los signos clínicos de la toxoplasmosis son inespecíficos y pueden imitar a otras enfermedades del SNC como el LPSNC, LMP, infección por micobacterias o criptococosis.²⁷

Si bien en este trabajo se encontró solamente compromiso del SNC, la cual constituye el sitio de mayor frecuencia de afección, también puede producir neumonitis, corioretinitis y compromiso de cualquier otro órgano.^{11 13 27}

En las neuroimágenes se encontró lesión ocupante de espacio en todos los pacientes, predominando las lesiones múltiples, de distribución supratentoriales y en menor proporción infratentoriales, todas con refuerzo periférico en anillo. La presencia de lesiones ocupantes de espacio múltiples se asoció en forma estadísticamente significativa al diagnóstico final de encefalitis por toxoplasma ($p= 0,008$), si bien también presentaron este tipo de lesiones pacientes con LPSNC y meningitis tuberculosa. También predominó el efecto de masa y en menor medida el edema cerebral. En menor proporción hubo compromiso de la sustancia blanca (2/9), de tipo focal y supratentoriales con refuerzo periférico en anillo en la mitad de los casos. Estos resultados coinciden con la bibliografía donde está descrito que el hallazgo más común en el 90% de los pacientes son lesiones focales múltiples y bilaterales que realzan con contraste intravenoso en forma de anillo y edema perilesional con o sin efecto de masa. Usualmente implican los ganglios de la base y la unión de la sustancia gris y blanca (subcorticales). Ocasionalmente, las lesiones pueden ser únicas y a veces también infratentoriales.^{11 27 28 29} El efecto de masa secundario a la toxoplasmosis no es tan común de ver como lo es en el LPSNC.²⁷

También se encontró en las neuroimágenes refuerzo meníngeo y atrofia (1/9).

El diagnóstico diferencial se debe hacer con el LPSNC y LMP. En el LPSNC las lesiones no pueden diferenciarse bien por TC o RMI, si bien cuando están presentes suelen ser únicas, periventriculares y con diseminación subependimaria. En la LMP suelen comprometer sustancia blanca, raramente refuerzan con contraste y no tienen efecto de masa.¹¹

El PET (tomografía por emisión de positrones) y el SPECT (tomografía computada con emisión de fotones simples) son útiles para distinguir entre lesiones por toxoplasmosis cerebral y LPSNC. En el PET se observa un aumento del metabolismo de las lesiones por linfoma mientras que en la encefalitis por toxoplasma son lesiones hipometabólicas y en el SPECT hay aumento de la captación de talio por los linfomas en cambio en la encefalitis por toxoplasma existe descenso de la captación.^{11 27} En nuestra institución no contamos con esta metodología diagnóstica.

En personas en estadio SIDA el parásito puede reactivarse y causar enfermedad por lo que en todas las personas con VIH se debería buscar anticuerpos IgG para toxoplasmosis. Las personas seropositivas para esta última tienen un 30% de posibilidad de reactivarse en SNC si no se realiza una efectiva profilaxis.^{2 27}

En nuestro trabajo encontramos anticuerpos anti toxoplasma *gondii* IgG positivos en 6/9 pacientes valores algo inferiores a los referidos en la bibliografía ya que alrededor del 95% de ellos, con encefalitis por toxoplasma, tienen anticuerpos IgG positivos con ELISA y alrededor del 85% con IFI. La totalidad de los anticuerpos anti toxoplasma *gondii* IgM fueron negativos. Los anticuerpos IgM tienen un mínimo valor para el diagnóstico.²⁷

En nuestro trabajo tuvieron anticuerpos IgG negativos en el 3/6 pacientes. Esta situación puede explicarse por tratarse de una infección primaria, una reactivación de una enfermedad latente en la cual no se pueden producir anticuerpos detectables o debido al uso de pruebas con ensayos insensibles.¹³

En la encefalitis por toxoplasma presentaron LCR aspecto cristal de roca la totalidad de los pacientes. Presentaron presión de apertura > 20 cm de agua en 2/8, hipoglucorraquia en 2/8, hiperproteíorraquia el 3/8, media de recuento de elementos 25,55 y predominio monomorfonuclear en el 3/8. Esto concuerda con la literatura ya que son frecuentes una ligera elevación de la concentración de proteínas y una pleocitosis mononuclear moderada (< 60 cel/μl) pero son inespecíficas y pueden estar originadas por la infección

con el VIH subyacente. Puede existir una disminución leve de la glucosa, pero no es un hallazgo constante.⁵

La técnica de PCR es menos útil para la detección de ADN de *T. gondii* en LCR que, en el caso de otros patógenos, con una sensibilidad entre el 44% y el 65% y una especificidad del 100%. El inicio del tratamiento negativiza la PCR rápidamente.⁵ En nuestro medio no disponemos de PCR para *T. gondii*.

Por lo tanto, la punción lumbar resulta útil para descartar otros diagnósticos. La PCR para VEB es de utilidad para descartar LPSNC el cual presenta clínica e imágenes similares. La PCR para VEB en LCR es muy sensible y específica para LPSNC. Así también, la PCR para virus JC.^{5,27}

LMP

La LMP es una enfermedad subaguda desmielinizante que ocurre como infección oportunista en pacientes con alteración de la inmunidad celular. Se calcula que afecta a un 4-8% con infección avanzada por VIH.¹¹ El virus JC es ubicuo y cerca del 85% de la población es seropositiva.²⁷

En cuanto al recuento de linfocitos T CD4 suele ser < 200 células/ μ l, pero se han reportado casos con recuentos superiores a 200 células/ μ l.^{11 26 27} En nuestro trabajo todos los pacientes tenían linfocitos T CD4 < 100 células/ μ l.

El virus JC causa desmielinización de la sustancia blanca por lo que se presenta con déficit focal neurológico y alteraciones cognitivas. Se caracteriza por una demencia progresiva con eventual coma y muerte. Los síntomas son insidiosos desde semanas a meses. Puede haber compromiso del cerebelo sin compromiso de la sustancia blanca. Los signos y síntomas más comunes incluyen debilidad motora como hemiparesia, demencia, afasia, disartria, alteraciones visuales e inestabilidad en la marcha.²⁷

En nuestro trabajo se presentaron en la totalidad de los pacientes compromiso de la conciencia y en la mitad de ellos afasia y déficit focal neurológico. En el examen físico se evidenció síndrome focal en todos los pacientes coincidiendo con lo encontrado en la bibliografía.

En las neuroimágenes se encontró compromiso de la sustancia blanca en todos los casos, todas focales y supratentoriales, ninguna con refuerzo periférico, ni edema ni efecto de masa, coincidiendo con lo encontrado en la bibliografía donde las lesiones en la sustancia blanca son generalmente bilateral y multifocal o parcheada sin refuerzo con

contraste EV ni efecto de masa. En algunos casos pueden presentar lesiones únicas.^{27 29} En el 17% de los casos, la sustancia gris profunda como los ganglios de la base y el tálamo pueden estar afectados, sin embargo, esto es siempre en conjunto con el compromiso de la sustancia blanca.² En nuestra serie sólo se halló compromiso de la sustancia blanca.

En la LMP presentaron todos los pacientes, líquido cefalorraquídeo cristal de roca, todos con PA menor a 20 cm de agua, sin hipoglucorraquia. La totalidad de ellos presentaron hiperproteínorraquia, media de recuento de elementos 5. Esto coincide con lo encontrado en la literatura donde el LCR puede ser normal o presentar leve aumento de la celularidad (< 20 cel/mm³) y proteínas levemente aumentadas.²⁷

La PCR para virus JC es un método de diagnóstico útil con una sensibilidad del 70-80% y especificidad del 95-100%.²⁷ La PCR para virus JC fue positiva en todos los pacientes que presentaban LMP.

La biopsia estereotáxica permite el diagnóstico de certeza. No se recomienda de rutina, la indicación de biopsia se restringe a aquellos casos donde el diagnóstico no pudo alcanzarse a través de los métodos antes descriptos. La típica tríada histológica en tejido cerebral (desmielinización, astrocitos atípicos y aumento del tamaño de los núcleos de los oligodendrocitos) asociado a la presencia del virus JC identificado por PCR, inmunohistoquímica o hibridación in situ, microscopia electrónica o inmunofluorescencia asegura el diagnóstico.^{11 27}

LPSNC

El LPSNC se define como un linfoma no Hodgkin limitado al SNC. Debe diferenciarse del Linfoma sistémico con extensión a SNC. Es la segunda lesión ocupante de espacio más común luego de la encefalitis por toxoplasma.²⁷ Esto concuerda con lo encontrada en nuestro trabajo ya que le sigue en frecuencia a la encefalitis por toxoplasma. Generalmente se observa en estadios avanzados de la enfermedad con recuento de linfocitos T CD4 menor a 50 células/ μ l.²⁷ En nuestro trabajo en 2/3 presentaban un recuento de linfocitos T CD4 menor de 100 células/ μ l y entre 100 y 200 células/ μ l en 1/3.

Es una neoplasia maligna agresiva que representa el 15% de todos los Linfomas no Hodgkin en pacientes infectados por VIH. El LPSNC es 1000 veces más común en

personas con VIH que en la población general por lo que se considera enfermedad marcadora de SIDA.²⁷

Antes del TARGA el LPSNC se observaba en el 2-6% de los pacientes con VIH.^{25 29} Los datos del CDC han documentado una disminución de 8 por 1000 años-persona en 1994 a 2.3 por 1000 años-persona en 1997.³¹

Prácticamente todos los casos de LPSNC están relacionados con el VEB. Las células B infectadas por el VEB pueden presentar proliferación monoclonal en presencia de disregulación inmune asociado a un estado de inmunodepresión severa (linfocitos T CD4 menos de 50 células / μ l).²⁷

En el LPSNC los hallazgos más frecuentes fueron fiebre y compromiso de la conciencia en 2/3, seguida de cefalea, pérdida de peso, sudoración nocturna, convulsiones, ataxia, astenia y cefalea (1/3). En el examen físico presentaban síndrome focal (2/3) y neuropatía craneal (1/3).

La presentación clínica puede no ser específica con signos y síntomas focales o no, incluidos los síntomas B en el 80% de los casos. Los signos y síntomas incluyen confusión, cefalea (30-40%), pérdida de la memoria, afasia, hemiparesias y convulsiones. La fiebre está ausente en la mayoría de los pacientes.²⁷ Esto concuerda con nuestro trabajo donde predominaron compromiso de la conciencia y síndrome focal. La fiebre, aunque suele estar ausente se presentó en la mayoría de los pacientes.

En las neuroimágenes se halló lesión ocupante de espacio en todos los pacientes, todas múltiples; supratentoriales y en menor proporción infratentoriales (2/3), con refuerzo periférico en anillo (2/3). Se halló edema cerebral en la totalidad de los casos, seguido por refuerzo meníngeo (2/3) y efecto de masa (1/3).

En la bibliografía está descrito que en la RMI con contraste EV puede mostrar lesiones únicas, con realce con contraste, pero pueden ser múltiples en hasta el 50% de los casos, como es el caso de nuestro trabajo. El realce con contraste puede ser en anillo o con patrón homogéneo. Las lesiones generalmente se localizan en la región periventricular, cuerpo calloso y área periependimaria. Sin embargo, pueden presentarse en cualquier lugar. La afectación de la fosa posterior se produce sólo en el 10% de los casos. En general miden entre 2-6 cm de diámetro y están asociadas a efecto de masa.^{11 27}

En el LCR presentaron aspecto cristal de roca e hiperproteinorraquia en la totalidad de los pacientes, hipoglucorraquia en 1/3. Ningún paciente presentó PA de apertura > 20 cm de agua. La media de recuento de elementos fue 85,33 y predominio

monomorfonuclear en todos los casos. Estos datos coinciden con los de la literatura donde es frecuente encontrar pleocitosis mononuclear leve (<30 células/ μ l) y un aumento de la concentración de proteínas, pero son hallazgos inespecíficos que pueden deberse a la infección por el VIH subyacente. En los pacientes con infiltración linfomatosa extensa de ambos hemisferios cerebrales se han notificado concentraciones elevadas de proteínas (hasta 590 mg/dl). En muy pocas ocasiones se halla hipogluorraquia.⁵

La utilidad de la punción lumbar en caso que pueda realizarse en forma segura facilita el diagnóstico del LPSNC y descarta otras complicaciones infecciosas.

Se debe realizar el análisis citológico del LCR porque la presencia de células linfomatosas atípicas o malignas puede establecer el diagnóstico. En los pacientes con diagnóstico de LPSNC no se realizó análisis citológico. El inmunofenotipo por citometría de flujo tiene al menos una sensibilidad un 25% mayor que los métodos citomorfológicos convencionales para la detección de células malignas.⁵ En 1/3 pacientes fue positiva la citometría de flujo para estirpe linfoproliferativo siendo negativa en 2/3.

La PCR para VEB es muy útil en el diagnóstico con una sensibilidad cerca del 80% y una especificidad del 94%.²⁷ De los pacientes con diagnóstico de LPSNC la positividad de la PCR para VEB fue en 2/3 casos y negativa en 1/3. Presentaron PCR para VEB positiva 5 pacientes que no tenían diagnóstico de LPSNC. Se ha observado ADN del VEB en el LCR de pacientes que no tienen LPSNC, lo que suscita dudas en relación con el verdadero valor predictivo de esta prueba.⁵

El diagnóstico definitivo se puede realizar con la biopsia estereotáxica ya sea cuando el análisis del LCR no puede llevarse a cabo o no aporta datos concluyentes o cuando los pacientes no responden al tratamiento empírico para toxoplasmosis dentro de las 2 semanas.²⁷ En nuestra serie en ningún paciente se realizó neurocirugía.

MENINGITIS CRIPTOCÓCICA

Cryptococcus neoformans es un hongo encapsulado ubicuo y es la causa más común de meningitis en pacientes VIH cuando el recuento de linfocitos T CD4 es < a 100 células/ μ l.^{2 27} Esto coincide con lo encontrado en el trabajo donde la meningitis criptocócica fue la más frecuente. Si bien, la mayoría de los pacientes presentaban recuento de linfocitos T CD4 menor de 200 células/ μ l (en 7/13 < 100 células/ μ l y en

1/13 entre 100 y 200 células/ μ l), se encontró en 4/13 un recuento $>$ a 200 células/ μ l lo cual contrasta con los valores referidos en la bibliografía. Esto podría relacionarse con que los valores de recuento de linfocitos T CD4 no siempre están disponibles en el momento de la internación. Por dicho motivo, se incluyeron valores dentro de los 6 meses, lo cual no siempre refleja el estado inmunológico en el momento de la presentación de la enfermedad oportunista, en particular si la adherencia no es alta.

La incidencia de meningitis criptocócica ha disminuido en pacientes con acceso al TARGA, sin embargo, sigue siendo una causa de mortalidad en regiones con acceso limitado al mismo.²

En pacientes con VIH, la criptococosis ocurre más comúnmente como meningitis subaguda o meningoencefalitis. La presentación es indolente a menudo con síntomas presentes 2-4 semanas antes de que se haga el diagnóstico.

La presentación clínica más frecuente fue cefalea en todos los casos. En orden de frecuencia siguen, fiebre y vómitos (9/13), fotofobia (6/13), sonofobia y compromiso de la conciencia (4/13). En menor medida presentaron astenia (3/13) y náuseas, mareos, diplopía y compromiso de pares craneales en 1/3. En el examen físico presentaron neuropatía craneal (2/13) y signos meníngeos (1/13).

Estos hallazgos concuerdan con los descritos en la bibliografía donde los síntomas comunes incluyen fiebre, mal estado general y cefalea. Puede causar aumento de la presión intracraneana por lo que algunos pacientes presentan síntomas de encefalopatía como letargia, pérdida de memoria, cambios en la personalidad. Los síntomas y signos clásicos de meningitis como rigidez de nuca y fotofobia están presentes en el 25-33% de los casos.^{2 11 26 27}

La mayoría se asocian a cryptococemia.^{2 11 26 27} Los hemocultivos micológicos tienen menor sensibilidad del 55%.^{26 27} De 13 pacientes con meningitis criptocócica se solicitaron en 2 de ellos, hemocultivos micológicos, siendo positivo en 1 caso. Además del compromiso del SNC puede haber compromiso pulmonar y cutáneo.^{11 26 27} En nuestra serie sólo se encontró compromiso del SNC.

En la meningitis criptocócica presentaron LCR cristal de roca la totalidad de los pacientes. La presión de apertura mayor a 20 cm de agua fue en 10/13. Encontramos que los valores presión de apertura del LCR fueron significativamente más elevados en los pacientes con diagnóstico de meningitis criptocócica respecto a otros diagnósticos: $35,67 \pm 14,32$ cm de agua versus $14,5 \pm 7,72$ cm de agua respectivamente ($p < 0,001$).

Observamos además que valores de presión de apertura de LCR mayores a 20 cm de agua se asociaron en forma estadísticamente significativa con el diagnóstico final de criptococosis meníngea ($p=0,005$). Se encontró hiperproteinorraquia en 11/13 e hipoglucorraquia en 10/13. La media de recuento de elementos fue de 95,84 con predominio monomorfonuclear en 11/13. Esto coincide con los datos de la bibliografía mencionados a continuación.

El análisis de LCR habitualmente muestra aumento de proteínas, glucorraquia normal o baja y pleocitosis moderada a predominio linfocitario. La presión de apertura del LCR puede estar elevada, con valores mayor o igual a 25 cm de agua en el 60-80 % de los pacientes.¹¹

En el estudio llevado a cabo presentaron citofisicoquímico sin alteraciones en 2/13 de los pacientes. En el 20% de los pacientes tienen un LCR normal con recuento de células, proteínas y glucosa sin alteraciones. El LCR normal no descarta meningitis criptocócica. Por lo que cuando existe sospecha de meningitis criptocócica debe realizarse la detección de antígeno en LCR, aunque este sea normal.^{2 27}

En cuanto a los métodos diagnósticos se debe realizar la tinción con tinta china en LCR que presenta una sensibilidad del 60-80% permite visualizar las levaduras encapsuladas redondeadas que se obtiene de manera rápida. Sin embargo, este método requiere una experiencia técnica, tiene una baja tasa de sensibilidad en la infección temprana y no será diagnóstica en aproximadamente 10-30% de pacientes infectados por VIH.^{2 11}

En nuestra serie la tinta china fue positiva en 4/13 casos, con una sensibilidad de 30,8 %, valores algo inferiores al de la literatura, reflejando quizás la baja sensibilidad de esta metodología diagnóstica y una especificidad del 100%.

La detección del antígeno polisacárido por aglutinación con látex en LCR es altamente compatible con el diagnóstico con sensibilidades que varían de 93 a 100% y especificidades de 93 a 98%.^{2 11 26 27} En nuestro trabajo fue positiva en 10/13 pacientes con una sensibilidad 76,9 % y una especificidad del 100%,

También se puede llevar a cabo la detección de antígeno polisacárido en sangre, la misma precede a los síntomas neurológicos con una sensibilidad del 95%.^{2 11 26 27} De los 13 pacientes con meningitis criptocócica se solicitó en uno la prueba de aglutinación con látex en sangre siendo positiva. Tanto la antigenemia como la antigenorraquia se deben informar con el título de la aglutinación ya que el punto de corte que debe considerarse es mayor o igual a $1/4$.^{2 11 26 27}

El gold standard para el diagnóstico de la meningitis criptocócica es el cultivo del LCR sin embargo requiere hasta 10 días de incubación para un conteo confiable. Tiene una sensibilidad del 95%.^{26 27} En el trabajo el cultivo para *Cryptococcus neoformans* fue positivo en la totalidad de los pacientes.

En cuanto a las neuroimágenes se encontró lesión ocupante de espacio en 2/13, ambas múltiples y supratentoriales. Una también infratentorial. Ambas con refuerzo periférico en anillo. Además, presentaron compromiso de sustancia blanca en 1/13, focal y supratentorial, sin refuerzo periférico. Refuerzo meníngeo, efecto de masa y edema cerebral en 1/13 y atrofia en 3/13. Cabe destacar que resultó coincidente en 2 casos el diagnóstico de meningitis criptocócica y encefalitis por toxoplasma.

Algunos autores recomiendan la TC o RMI de cráneo antes de realizar la punción lumbar para descartar lesión ocupante de espacio en pacientes que presentan déficit focal neurológico o signos y síntomas de elevación de la presión intracraneal. Por lo general las imágenes son normales o pueden evidenciarse material mucoide formando criptococomas en el espacio subaracnoideo y en los espacios perivasculares de Virchow Robin que no realzan con contraste. También puede comprometer las meninges y producir una meningitis con o sin formación de criptococomas.^{26 29} La criptococosis puede causar hidrocefalia y aumento de la presión intracraneana con el riesgo de herniación cerebral, pérdida de visión, sordera y muerte súbita. Se debe realizar punciones lumbares para el drenaje de LCR para normalizar la presión debajo de 20 cm de agua.²⁶

MENINGITIS TUBERCULOSA

La tuberculosis del SNC es la localización más grave de las presentaciones, se manifiesta en enfermedad avanzada por VIH con recuento de linfocitos T CD4 menos de 200 células/mm³, pero hay reportes de enfermedad en pacientes con recuentos más altos de linfocitos T CD4.²⁷ En nuestra serie en 1/4 presentaba recuento de linfocitos T CD4 < 100 células/ μ l, en 1/4 entre 100 y 200 células/ μ l y en 2/4 > a 200 células/ μ l. La meningitis tuberculosa ocurre en el 7-12% de pacientes con tuberculosis. El pronóstico es malo a pesar del tratamiento.²

La totalidad de los pacientes presentó como motivo de consulta fiebre, vómitos y compromiso de la conciencia, seguido por cefalea y fotofobia en 3/4, náuseas, sonofobia

y convulsiones en el 2/4 y por último sudoración nocturna y compromiso de pares craneales en 1/4.

En el examen físico se halló en todos los casos compromiso de la conciencia y sólo 1/4 presentó neuropatía craneal.

En la bibliografía esta descrito que los signos más comunes de la meningitis tuberculosa son cefalea, fiebre, vómitos en chorro. A medida que progresa la enfermedad pueden aparecer cambios en la personalidad, meningismo, letargia, parálisis de nervios craneales y hemiparesias. Los hallazgos tardíos incluyen delirio, estupor, coma, múltiples parálisis de nervios craneales y hemiplejía.^{11 27}

El diagnóstico de la tuberculosis en SNC es difícil. Con una alta sospecha clínica los antibióticos deberían iniciarse en forma empírica hasta obtener el resultado de los cultivos del LCR. El retraso en el diagnóstico se asocia a elevada mortalidad.

El LCR típicamente muestra pleocitosis linfocítica con proteínas elevadas y glucosa baja.²⁷

En la meningitis tuberculosa presentaron en todos los casos LCR aspecto claro, presión de apertura mayor a 20 cm de agua en 3/4, hipogluorraquia e hiperproteorraquia en todos los pacientes, media de recuento de elementos 105, predominio monomorfonuclear en 4/4. El aspecto claro del LCR se asoció en forma estadísticamente significativa al diagnóstico final de meningitis tuberculosa ($p < 0,001$).

El gold estándar para el diagnóstico es el cultivo, pero demora entre 2-8 semanas. La sensibilidad no es uniforme, por lo que en pacientes con elevada sospecha clínica algunos expertos recomiendan un mínimo de 3 punciones lumbares para aumentar el rédito diagnóstico.²⁷ En el trabajo, el cultivo para tuberculosis fue positivo en 3/4 casos.

La tinción para la detección de bacilos ácido alcohol resistentes es positiva solamente en el 25% de los casos. La PCR para *M. tuberculosis* puede ser útil en las tinciones negativas. Tiene 56% de sensibilidad y 98% de especificidad. Si el resultado es positivo es útil para el diagnóstico, pero si es negativo no lo descarta.²⁷ En nuestra serie todas las baciloscopias fueron negativas. El ADA en LCR fue solicitado en 1/4 pacientes siendo su resultado positivo con valores elevados de 94 U/I. El ADA es un marcador de actividad linfocitaria, se encuentra elevado en tuberculosis de las serosas y en la meningitis tuberculosa. De acuerdo a la Red Nacional de Bacteriología de la Tuberculosis, en pleuresías serofibrinosas, un valor de ADA mayor o igual a 60 U/I tiene una sensibilidad de 84% y una especificidad de 94% para el diagnóstico de

tuberculosis. En pericarditis, ascitis y meningitis, el valor diagnóstico y la línea de corte para determinar positividad son controversiales.³²

En las neuroimágenes se encontraron lesiones ocupantes de espacio en 2/4 pacientes, ambas múltiples y supratentoriales. Una también infratentorial. Ninguna con refuerzo periférico en anillo. Además, presentaron refuerzo meníngeo, efecto de masa y atrofia en 2/4 y edema cerebral en 1/4.

En la literatura está descrito que pueden presentarse hidrocefalia en el 45-87%, realce meníngeo basal en 23-38%, infartos en el 20-38% y tuberculomas en el 12-16%.^{2 29}

LIMITACIONES

El reducido número de episodios incluidos, lo cual nos permite solo realizar un análisis descriptivo. Como en todos los estudios retrospectivos nos encontramos con los registros originales que no están sistematizados y la recolección de la información está expuesta a sesgos del observador.

En particular, destacar la falta de realización de biopsias estereotáxica cuando no se llega a un diagnóstico con las características clínicas, analíticas y neuroimágenes.

Respecto a la adherencia al tratamiento los datos recolectados en forma retrospectiva no son tan fiables.

Otro punto a destacar, es que los valores de recuento de linfocitos T CD4 no siempre están disponibles en el momento de la internación. Por dicho motivo, se incluyeron valores dentro de los 6 meses, lo cual no siempre refleja el estado inmunológico en el momento de la presentación de la enfermedad oportunista, en particular si la adherencia no es alta.

CONCLUSIÓN

A pesar de las limitaciones del trabajo, es el primer reporte de enfermedades oportunistas del SNC en el Hospital Provincial del Centenario lo que nos permite conocer las características clínicas de este grupo de pacientes.

Encontramos que las enfermedades oportunistas del SNC más frecuentes en nuestra población estudiada, fueron la meningitis criptocócica, la encefalitis por toxoplasma y la meningitis tuberculosa seguidas por el LPSNC y la LMP.

Estos pacientes constituían una población con alta frecuencia de enfermedades marcadoras previas, siendo la más frecuente meningitis criptocócica, en su mayoría varones jóvenes, con alta tasa de fumadores, etilistas, y consumidores de drogas, y en su mayoría con recuento de CD4 menor a 100. Destacamos la alta proporción de pacientes no adherentes a los tratamientos en este grupo.

Cabe destacar, que se llegó al diagnóstico de certeza y/o de presunción basándose en las características clínicas, de laboratorio y estudios por imágenes.

Se presentaron 7 pacientes con lesión ocupante de espacio que no ingresaron al estudio, por limitación en el diagnóstico quizás en relación a la falta de disponibilidad de biopsia estereotáxica. La implementación de esta metodología diagnóstica permitirá esclarecer el diagnóstico en este grupo de pacientes.

En cuanto a las características clínicas, los signos y síntomas más frecuentes fueron cefalea, fiebre y vómitos, en el examen físico predominó el síndrome focal.

En relación a la metodología diagnóstica empleada, destacaron en el laboratorio VES aumentada, anemia e hiponatremia, en las neuroimágenes predominaron las lesiones ocupantes de espacio. Cabe destacar que la presencia de lesiones ocupantes de espacio múltiples se asoció en forma estadísticamente significativa al diagnóstico final de encefalitis por toxoplasma.

En la mayor parte de los pacientes el LCR presentó aspecto de cristal de roca, en aproximadamente la mitad de los casos presentaron hipogluorraquia y en la mayoría hiperproteorraquia. El aspecto claro del LCR se asoció en forma estadísticamente significativa al diagnóstico final de meningitis tuberculosa. Además, los valores de presión de apertura del LCR fueron significativamente superiores en los pacientes con diagnóstico de meningitis criptocócica respecto a otros diagnósticos.

La mortalidad intrahospitalaria fue mayor en los pacientes con LPSNC con una asociación estadísticamente significativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (2017). *Centro de prensa VIH/SIDA*. Recuperado de <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
2. Albarillo F., y O Keefe P. (2016). Opportunistic Neurologic Infections in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Curr Neurosci Rep*, 16:10, 1-13. Doi: 10.1007/s11910-015-0603-8.

3. Dirección de Sida y ETS, Ministerio de Salud de la Nación Argentina (2017). *Boletín sobre el VIH, SIDA e ITS en la Argentina N° 34*. Recuperado de http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001070cnt-2018-03_boletin-epidemio-vih-sida.pdf.
4. Secretaría de Salud Pública Municipalidad de Rosario (2014). *Boletín Epidemiológico de VIH/SIDA Publicación del Programa Municipal de Sida y el Sistema Municipal de Epidemiología N° 12*. Recuperado de <http://www.rosario.gov.ar/ArchivosWeb/salud/boletin-sida12.pdf>.
5. Mandell G. L., Bennett J. E. y Dolin R. (2012). *Enfermedades infecciosas Síndrome de inmunodeficiencia adquirida*. Barcelona, España: Elsevier.
6. William D. Snider W. D, Simpson D. M, Nielsen S., Gold J. W. M., Metroka C. E. y Posner J. B. (1983). Neurological Complications of Acquired Immune Deficiency Syndrome: Analysis of 50 Patients. *Ann Neurol*, 14, 403 - 418. Doi: [org/10.1002/ana.410140404](https://doi.org/10.1002/ana.410140404).
7. Luma H. N, Nguenkam Tchaleu B. C., Temfack E., Doualla M. S, Ntchankam Ndenga D. P., Mapoure Y. N., Njamnshi A. K., y Djientcheu V. D. (2013). HIV-associated Central Nervous System Disease in Patient Admitted at the Douala General Hospital between 2004 and 2009: a Retrospective Study. *Hindawi Publishing Corporation AIDS Research and Treatment*, 709810, 1-6. Doi: [org/10.1155/2013/709810](https://doi.org/10.1155/2013/709810).
8. Mantilla J. C., y Cárdenas N. (2009). Hallazgos neuropatológicos de la infección por VIH-SIDA: estudio de autopsias en el Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia. *Colomb Med*, 40, 422-431.
9. Petito C. K. (1988). Review of Central Nervous System Pathology in Human Immunodeficiency virus Infection. *Ann Neurol*, 23, 54-57.
10. D'Arminio Monforte A., Duca P. G., Vago L., Grassi M. P., y Moroni M. (2000). Decreasing incidence of CNS AIDS-defining events associated with antiretroviral therapy. *Neurology*, 54, 1856 – 1859.
11. Sociedad Argentina de Infectología Comisión de SIDA y ETS (2016). Recomendaciones sobre el manejo de Infecciones Oportunistas en pacientes con Infección por HIV. Recuperado de https://www.dropbox.com/s/zz4d8z1z70xg16m/Recomendaciones_IO_SADI%202016.pdf?dl=0

12. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR*. 1992;41(RR-17):1-19.
13. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (2018). Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recuperado de https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
14. Dai. L., Mahajan S. D., Guo C., Zhang T., Wang W., Li. T., Jiang T.,...Li N. (2014). Spectrum of central nervous system disorders in hospitalized HIV/AIDS patients (2009-2011) at a major HIV/AIDS referral center in Beijing, China. *Journal of the Neurological Sciences*, 342, 88 – 92.
15. Marinella A., Lanzafame M., Bonometti M. A., Gajofatto A., Concia E., Vento S.,...Ferrari S. (2014). Neurological complications of HIV infection in pre- HAART and HAART era: a retrospective study. *J Neurol*. Doi: 10.1007/s00415-015-7713-8.
16. Yang R., Zhang H., Xiong Y., Gui X., Zhang Y., Deng L.,...Guo D. (2017). Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections and mortality in HIV-infected adults in Central China. *Yang et al. AIDS Res Ther*, 14:24, 1 – 7. Doi 10.1186/s12981-017-0150-2.
17. Ramírez Crescencio M. A., y Velásquez Pérez L. (2012). Epidemiology and trend of neurological disease associated to HIV/AIDS. Experience of Mexican patients 1995-2009. *Clinical Neurological and Neurosurgery* XXX.
18. Lizarazo J., Castro F, De Arco M., Chaves O., y Peña Y. (2006). Infecciones oportunistas del SNC en pacientes con VIH atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, 1995-2005. *Infectio*, 10 (4), 226-231.
19. Taboada A., Insfrán I., Vicenti C., Benítez G., y Kunzle C. Enfermedades marcadoras más frecuentes y su relación cronológica con el diagnóstico de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en un hospital de referencia. *Rev. Inst. Med. Trop*, 3(1), 15-20.
20. Méndez Capote R. L., Chappotten Delahanty M. A., Ruiz Pérez A., y Costa F. A. (2006). Enfermedades marcadoras de sida en un grupo de pacientes africanos con infección por VIH/sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 24(4),287-91.

21. Ainete M. V., y Frías Céspedes M. (2014). Epidemiología del SIDA y enfermedades marcadoras. Provincia de Córdoba. Periodo 2009-2013. Jornada de Investigación Científica XV, 1-2.
22. Fernández Prieto B., Puertas Álvarez D., y Minaberriet Cruceiro E. Relación entre consumo de drogas y VIH/sida. La Habana, 2012-2013.
23. National Institute on Drug Abuse. Advancing Addition Science (2006). *¿Cómo afecta el abuso de drogas a la epidemia del VIH/SIDA?*. Recuperado de <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/el-vihsida/como-afecta-el-abuso-de-drogas-la-epidemia-del-vihsida>
24. Navarro G., Bernaus M., Segura F., y Fernández L. (2003). Adherencia al tratamiento antirretroviral. Estudio de prevalencia en un hospital general. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 21(6), 321-6.
25. Alvis O., De Coll L., Chumbimune L., Díaz C., Díaz J., y Reyes M. (2009). Factores asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en adultos infectados con el VIH-sida. *An Fac med.*, 70(4), 266-72.
26. Le L. T., y Spudich S. (2016). HIV-Associated Neurologic Disorders and Central Nervous System Opportunistic Infections in HIV. *Semin Neurol*, 36, 373–381.
27. Bilgrami M., y O' Kneefe P. (2014). Neurologic disease in HIV-infected patients. *Handbook of Clinical Neurology*, 121, 1321-1344.
28. Corti M., Villafaña M. F., Palmieri O., Yampolsky C., y Millet G. (2007). Aporte de las neuroimágenes al diagnóstico del compromiso del sistema nervioso central en la enfermedad HIV/sida. *Revista Argentina de Radiología*, 71 (1), 37-44.
29. Miranda G., Díaz C.G., Holvis Dellien Q., y Hermosilla H. (2008). Enfrentamiento imaginológico de las lesiones cerebrales en VIH. *Revista Chilena de Radiología*, 14 (4), 200-207.
30. Raez L. E., Angulo J., y Restrepo A. (1999). Diagnóstico y tratamiento de pacientes con linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC) y ssindrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). *Rev Med Hered*, 10 (3), 96-104.
31. Kaplan J. E., Hanson D., Dworkin M. S., Frederick T., Bertolli J., Lindegren M. L.,... y Jones J. L. (2000). Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus-Associated Opportunistic Infections in the United States in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 30, 5-14.

32. Guía de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis (2010). Hospital Muniz-Instituto Vaccarezza.