

El virus de inmunodeficiencia humana VIH y el sistema nervioso. Principios generales

Human immunodeficiency virus HIV and nervous system. General principles

Francisco Bernal-Cano

RESUMEN

El virus de inmunodeficiencia humana VIH es un retrovirus que pertenece a la subfamilia Lentoviridae (virus lentos) debido a su largo periodo de latencia entre la infección primaria y el daño del sistema inmunológico, en términos de depleción de la población de linfocitos T CD4 que caracteriza el síndrome de inmunodeficiencia humana SIDA. Se estima que al menos un tercio de los pacientes infectados con el VIH en estadio de SIDA presentan algún tipo de signo o síntoma que sugiera disfunción del sistema nervioso central, periférico o autónomo. Hoy en día se conoce que gran parte de las manifestaciones neurológicas de esta enfermedad son secundarias a la participación de múltiples interacciones entre el VIH y el sistema inmunológico que posteriormente conllevan a la aparición de entidades oportunistas de tipo infeccioso y tumoral a las cuales se atribuye la mayor tasa de morbilidad y mortalidad de los pacientes. A continuación discutiré algunas guías de diagnóstico y tratamiento recomendadas para ser utilizadas en Colombia sobre el manejo de los principales síndromes neurológicos en el contexto de la infección por VIH.

PALABRAS CLAVE: inmunosupresión, meningitis, sistema nervioso central, VIH.

(Francisco Bernal-Cano. El virus de inmunodeficiencia humana VIH y el sistema nervioso. Principios generales. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:124-141).

SUMMARY

Human immunodeficiency virus HIV is a retrovirus belonging to the subfamily Lentivirus so-called because of the long latency period between primary infection and subsequent immunological damage in terms of T lymphocyte CD4 depletion leading to acquired immunodeficiency syndrome AIDS. It is estimated that at least one third of patients with HIV infection in the stage of AIDS has at least one sign or symptom of neurological impairment in terms of central, autonomic or peripheral nervous system dysfunction. Nowadays it is well known that most clinical manifestations of neurological dysfunction in the setting of HIV infection are attributable to the role of multiple interactions between the virus and the immune system with further presentation of opportunistic infections and malignancies responsible of a high rate of morbidity and mortality. Here I will discuss some diagnostic and therapeutic guidelines that I recommend for management of main neurological syndromes in context of HIV infection in Colombia.

KEY WORDS: immunosuppression, meningitis, central nervous system, HIV.

(Francisco Bernal-Cano. Human immunodeficiency virus HIV and nervous system. General principles. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:124-141).

Recibido: 02/09/08. Revisado: 03/09/08. Aceptado: 05/09/08.

Francisco Bernal-Cano, MD. Neurólogo Neuroinfectólogo Unidad de Infectología Hospital Universitario de San Ignacio.

Correspondencia: francisco_bernal@hotmail.com

INTRODUCCION

ASPECTOS GENERALES DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA VIH:

-ESTRUCTURA GENÓMICA DEL VIRUS (1,2)

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.

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, linfoide y especialmente sistema nervioso. 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 (3,4). El genoma del VIH contiene dos genes encargados de la estructura o ensamblaje viral (gag y env) y un gen enzimático (pol) que en conjunto con proteínas reguladoras de la expresión viral (Tat y Rev) y proteínas moduladoras (Nef, Vif, Vpu y Vpr) constituyen la magnitud de la infección para interactuar con los diferentes receptores celulares especialmente el CD4 y el CD91, este último en el caso de la población neuronal del sistema nervioso central (4,5).

El VIH se subdivide en dos tipos estructuralmente diferentes; VIH1 y VIH2. El VIH1 es el principal agente etiológico del SIDA mientras que el VIH2 está asociado con inmunodeficiencia múltiple encontrándose de manera endémica en

el occidente de África. El VIH1 comprende una serie de subtipos cuya diferencia está representada en la envoltura genética del virus y a su vez este virus está dividido en tres subgrupos: subgrupo M (el grupo más representativo) y dos subgrupos menores N y O. El subgrupo M está dividido en cepas las cuales están diseminadas de manera heterogénea en la población mundial. Actualmente se han descubierto más de 10 donde la más representativa para el caso de Norteamérica, Latinoamérica y el norte de Europa es la B y en otras regiones como África las más representativas son la C y la E (6).

Las diferencias entre estas cepas han hecho posible un seguimiento epidemiológico relacionado con el patrón de transmisión de la enfermedad. De igual modo los cambios en la configuración de la envoltura proteica de cada cepa han estado asociados con posibles dificultades de la reactividad de la prueba de ELISA similar al efecto de los medicamentos antirretrovirales (6).

CICLO VITAL DEL VIH

El escenario principal para la vida del VIH lo constituye el receptor CD4 el cual muestra una gran afinidad por las partículas proteicas del virus (7). El receptor CD4 es un compuesto protéico presente en la superficie de monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y células gliales entre otros. Al igual que los receptores CD4, existen dos tipos de receptores alternos que interactúan con los macrófagos y linfocitos llamados receptores CCR5 y CXCR4. Estos receptores entran en actividad con la glicoproteína gp120 y p41 por medio de catalizadores orgánicos representados en las proteínas G (7,8).

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. El complejo proviral aun no

esta expresado como RNA viral, proteínas virales o viriones pero si permanece en actividad continua por medio de la DNA polimerasa (9).

ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNE

Las células citotóxicas T CD8 reconocen la fusión entre las proteínas derivadas del virus y las dependientes del linfocito T CD4 inhibiendo la replicación a nivel nuclear con efecto variable sobre la integridad celular. La producción de anticuerpos específicos que se unen al virus y neutralizan su actividad es función de las células B. 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. En otros aspectos las células carentes de receptor como las NK y en ocasiones los linfocitos T CD8 destruyen los complejos antígeno/anticuerpo ocasionando disminución progresiva de las células ayudadoras. Otros mecanismos postulados hacen referencia a la presencia de superantígenos, anergia clonal y mimetismos moleculares secundarios a la presencia de antígenos compartidos entre las estructuras del VIH y las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (7-9).

MANIFESTACIONES DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA VIH EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL SNC

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS DEL VIH Y EL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso constituye uno de los principales escenarios anatómicos para la persistencia de la infección por VIH. Estudios de anatomía patológica han demostrado la presencia de partículas virales principalmente a nivel de astrogliá, microglia, oligodendrocitos y en menor proporción la población neuronal (10). Estos hallazgos también se han reflejado en el LCR donde se ha demostrado una importante afinidad entre los macrófagos que logran penetrar los plexos coroides y el virus

per se. No obstante, aun no se ha definido el porque existe una mayor afinidad entre el VIH y los macrófagos existentes en LCR en comparación con los existentes en el suero. El fenómeno por el cual existe un daño continuo en la integridad del sistema nervioso, a pesar de lograrse un completo control de la replicación viral en suero, es llamado Compartimentalización el cual se define como la afinidad selectiva del VIH por los macrófagos circulantes en LCR (11,12). Diferente al daño directo que ejerce el VIH sobre la microglia existen otros mecanismos de alteración de la integridad del sistema nervioso que involucran la participación de complejos inmunes, citoquinas y el sistema mayor de histocompatibilidad entre otros. El gen activador del VIH tat que es tomado por las neuronas a través del receptor CD91 está relacionado con la producción de oxido nítrico interfiriendo con la integridad de la barrera hemato encefálica. De este modo se produce un efecto neuro toxico que a la vez inicia una cascada inflamatoria mediada por neurotransmisores excitatorios (12,13). El acceso de los medicamentos antirretrovirales al sistema nervioso, al igual que el mantenimiento de su concentración en el LCR, constituye un punto crítico en el control de la replicación del virus representando hoy en día el principal abordaje terapéutico de las complicaciones neurológicas asociadas al VIH. En pacientes que expresan signos o síntomas de disfunción neurológica, especialmente en estadio de SIDA (14-17) la microglia, además de ser atacada por el virus, puede estar afectada por una

TABLA 1. RELACIÓN ENTRE EL CONTEO PERIFÉRICO DE LINFOCITOS T CD4 Y ALGUNAS PATOLOGÍAS OPORTUNISTAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Patología	Conteo CD4				
	>500	500	-200	>200	>100
Lues	x		x	x	x
TBC			x	x	x
Complejo demencia SIDA				x	x
Criptococosis			x	x	
Toxoplasmosis			x	x	
Coccidioides				x	x
Leucoencefalopatía multifocal progresiva				x	
Linfoma primario					x
Encefalitis por citomegalovirus				x	

serie de condiciones patológicas llamadas entidades oportunistas que están en relación con la respuesta inmunológica del individuo medida en términos del conteo linfocitario T CD 4 (Tabla 1).

MANEJO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH QUIEN CURSA CON ALGÚN SÍNTOMA DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA

En el momento de iniciar la historia clínica neurológica del paciente con infección por VIH se debe partir de una concepción clara sobre la organización anatómica básica del sistema nervioso que comprende desde la esfera mental hasta el sistema osteomuscular. Del mismo modo es indispensable conocer el periodo de la infección por VIH, el recuento promedio del número de linfocitos T CD4 (especialmente el conteo más bajo NADIR y el conteo más reciente) al igual que la última determinación de la carga viral en suero. Otros aspectos que se deben tener en cuenta incluyen la historia de enfermedades oportunistas (clasificación CDC), medicamentos antirretrovirales, agentes quimoprolifáticos (sulfas, fluconazol), y en lo posible la determinación de la serología para *T Pallidum* (RPR o VDRL) con el valor cuantitativo de anticuerpos IgM e IgG para *Toxoplasma Gondii* (15).

Las complicaciones neurológicas existentes durante el estadio temprano de la infección por VIH (conteo linfocitario T mayor de 500 células por microlitro) se caracterizan por ser producto de la infección por el virus per se o por la acción de múltiples procesos biológicos mediados por el sistema inmune. En el estadio intermedio de la infección (conteo linfocitario T CD4 entre 200 y 500 células por microlitro) las complicaciones neurológicas son resultado de acciones indirectas del sistema inmune y del efecto metabólico de los medicamentos antirretrovirales; y el último estadio donde el conteo linfocitario T es menor de 200 células por microlitro las complicaciones neurológicas son la resultante de los factores mencionados en conjunto con la acción de entidades oportunistas de tipo infeccioso o tumoral (15).

ALGUNOS SÍNDROMES NEUROLÓGICOS COMUNES EN CONTEXTO DE LA INFECCIÓN POR VIH

SÍNDROME DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

Se define como síndrome de hipertensión intracraneal el cuadro clínico caracterizado por la presencia de cefalea global de carácter progresivo acompañado por alguno de estos síntomas: deterioro del estado de conciencia, náusea, vómito, papiledema, compromiso de pares craneales y síndromes de herniación cerebral. La hipertensión intracraneal es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes con compromiso del SNC cuyo diagnóstico y tratamiento oportuno es proporcional con el pronóstico clínico. El volumen intracraneano comprende el cerebro y líquido intersticial en un 80 por ciento, el LCR en un 10 por ciento y la sangre un 10 por ciento. Según la teoría de Monro-Kellie aunque las relaciones entre los componentes mencionados puede variar, el volumen intracraneal permanece constante. El cráneo es el factor limitante más importante para la capacidad de adaptación del cerebro, tallo y cerebelo ante los cambios que pudieran surgir en cualquiera de los constituyentes de este volumen, siendo únicamente complaciente a nivel del agujero magno. Cuando ocurre algún grado de desplazamiento del parénquima nervioso a través de esta estructura se presenta un síndrome de herniación el cual puede ser de tipo central, uncal, cingular o amigdalino (17).

A continuación se mencionan las cuatro patologías más comunes que pueden cursar con síndrome de hipertensión intracraneal en el paciente con infección por VIH.

MENINGITIS POR VIH

DEFINICIÓN: 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) (16,18,19). 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 por ciento 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 hemato encefálica y la interacción entre las células presentadoras de antígenos virales y los linfocitos T CD8 (18,20).

DIAGNÓSTICO: el análisis del LCR muestra cambios correspondientes a una meningitis aséptica (pleocitosis menor de 200 células por mililitro predominio mono nuclear, elevación de proteínas y glucosa normal) donde el ADN del VIH puede ser amplificado. No obstante la detección del ADN viral no excluye la presencia de otras etiologías. La tomografía axial computarizada de cráneo usualmente no muestra alteraciones y la resonancia magnética con gadolinio puede mostrar en algunos casos realce de las meninges explicada por el proceso inflamatorio subyacente (20,21).

TRATAMIENTO: la terapia antirretroviral altamente efectiva que al menos contenga dos agentes que demuestren buena penetración en el SNC (zidovudina, estavudina, abacavir, indinavir, efavirenz y nevirapina). Este tratamiento ha demostrado ofrecer mejoría del cuadro clínico representada en la disminución del número de copias de la carga viral del VIH en LCR al igual que en la disminución de la pleocitosis. En los casos donde exista hipertensión intracraneal algunos reportes de casos sugieren el uso de esteroides (dexametasona 8 mg cada 6-8 horas por 5 días o prednisona 1 mg kilo día por 7 días) basado en la acción anti inflamatoria de estos medicamentos. Si la determinación de la carga viral del VIH en LCR no es posible realizarla y el paciente presenta clínica de un síndrome meníngeo encefálico (cefalea, fiebre, encefalopatía, focalización neurológica o signos meníngeos) es prudente administrar aciclovir a dosis de 0.7 a 1 mg kilo dosis cada 8 horas mínimo por 14 días o hasta que se excluya la presencia concomitante de meningo encefalitis por el virus herpes tipo I, II o varicela zoster utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa PCR para estos agentes en LCR.

PRONÓSTICO: se estima que menos del 5 por ciento de los pacientes puede terminar con algún grado de secuela neurológica secundaria al proceso inflamatorio tisular (21,24).

SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICO INFLAMATORIO IRIS

DEFINICIÓN: sus siglas IRIS tomadas directamente del idioma inglés (*immune reconstitution inflammatory syndrome*) es una entidad clínica producida por una rápida recuperación del sistema inmunológico pocas semanas de haber iniciado la terapia antirretroviral altamente efectiva. Este síndrome resulta en un deterioro clínico paradójico explicado por un dramático aumento en el conteo linfocitario T CD4 y disminución de la carga viral del VIH en suero. Aunque el desenlace de este fenómeno puede ser protector o nocivo, esta entidad puede estar asociada con alta morbilidad y mortalidad si no es detectada a tiempo (25,26). En teoría el síndrome de reconstitución inmunológica puede comprometer cualquier órgano o sistema pero ha sido reportado en raras ocasiones comprometiendo el SNC. Los pacientes que manifiestan este síndrome pueden presentar una reactivación de algún proceso infeccioso latente (criptocococo, mico bacterias, *toxoplasma Gondii*, virus JC entre otros) o empeoramiento clínico de otro tipo de entidad oportunista. Los pacientes que inician por primera vez terapia antirretroviral tienen riesgo de presentar esta entidad sin tener en cuenta la edad o el conteo linfocitario T CD4, no obstante la mayoría de los casos reportados han sido en pacientes cuyo CD4 nadir se encuentra por debajo de 100 células por microlitro. Otros factores de riesgo incluyen el tiempo de evolución del estado de inmuno supresión, susceptibilidad genética y la velocidad con la cual se logro la reconstitución inmunológica (27).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO: actualmente no hay publicaciones sobre guías de diagnóstico, manejo y prevención de las manifestaciones clínicas de disfunción neurológica en contexto de un síndrome de reconstitución inmunológica inflamatorio. En muchos de los casos el diagnóstico de esta entidad es difícil debido a la rápida progresión de los síntomas

o a la existencia de entidades concomitantes. Algunos autores recomiendan que en los pacientes con conteo linfocitario T CD4 antes de iniciar la terapia antiretroviral es conveniente administrar un tratamiento profiláctico para agentes infecciosos tales como el *C. neoformans*, *T. Gondii*, micobacterias o citomegalovirus por 3 a 6 semanas. No obstante la justificación de estas recomendaciones esta actualmente en discusión (28).

Aunque los esteroides han sido utilizados en el abordaje terapéutico de algunos pacientes que cursan con hipertensión intracraneal, este tratamiento permanece empírico al igual que el uso de otros agentes inmunomoduladores tales como la minociclina y la inmunoglobulina humana. Se necesitan de ensayos clínicos para establecer la utilidad de estos agentes al igual que para el diseño de nuevas opciones de tratamiento mas específicas (28).

CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA

DEFINICIÓN: la meningitis criptococcica 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 hematogena 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 inmuno supresión severa (29).

El curso clínico por lo general es de progresión lenta e insidiosa iniciando con síntomas que semejan un cuadro gripal o una cefalea primaria hasta instaurarse un síndrome clínico de hipertensión intracraneal que puede acompañarse de signos meníngeos. Otros síntomas que se pueden encontrar incluyen crisis convulsivas o en menor proporción

vasculitis de mediano y pequeño vaso generando lesión tisular de tipo isquémico manifestada por síntomas de focalización neurológica (29,30).

DIAGNÓSTICO: en la mayoría de los casos, el diagnóstico definitivo se obtiene con el estudio del LCR. La obtención del cultivo de este germen al igual que la detección del antígeno por la técnica de látex establece el diagnóstico de meningitis por criptococo (29). La prueba de tinta china aunque su sensibilidad y especificidad no superan el 85 por ciento, constituye una prueba de fácil realización mientras se obtienen los resultados de las otras pruebas. El análisis citoquímico del LCR puede mostrar pleocitosis de predominio linfocitario, con discreto aumento en la concentración de proteínas con un valor de glucosa menor de 40 mg dl. Sin embargo, en estadios avanzados de inmuno supresión este análisis puede ser normal. Un 70 por ciento de los pacientes con meningitis por criptococo desarrollan un síndrome de hipertensión intracraneal clásico el cual si no es tratado lo más pronto posible puede llegar a producir un síndrome de herniación cerebral. El estudio confirmatorio es la prueba de latex el cual cuenta con una sensibilidad y especificidad mayor al 90 por ciento.

El antígeno sérico del criptococo es una prueba altamente sensible para la detección de criptococemia, no obstante es una prueba que no esta disponible en la mayoría de instituciones de salud de nuestro medio (31). Esta prueba es de gran ayuda cuando la punción lumbar no es posible realizarla o está contraindicada por el cuadro clínico del paciente. Aunque la no detección del antígeno hace el diagnóstico de meningitis por criptococo poco probable, este resultado no descarta del todo el diagnóstico. Cuando el examen neurológico muestra signos de focalización, es mandatario realizar antes de la punción lumbar un estudio de imágenes ya sea con TAC de cráneo simple y con contraste o con resonancia magnética, con el fin de descartar la presencia de lesiones ocupadoras de espacio, que en el caso de la infección por criptococo pueden corresponder a criptocomas. En la mayoría de los casos las imágenes no muestran alteraciones diferentes a una dilatación de los espacios de Virchow-Robin.

TRATAMIENTO: las guías actuales de tratamiento para la meningitis por criptococo están basadas en

gran parte en los resultados del estudio de Van der Host (32) que ha sido el estudio con mayor número de pacientes con VIH que cursan con infección por *Cryptococcus*. Para la fase aguda de la infección se recomienda anfotericina B (0.7 mg /kg/día) en lo posible con fluocitosina (100 mg /kg/día) por dos semanas seguido de un periodo de 8 semanas llamado fase de consolidación ya sea con fluconazol (400 mg al día) o itraconazol (400 mg al día). La mortalidad posterior al uso de este régimen farmacológico no superó el 10 por ciento dentro de las primeras 10 semanas. De igual modo la adición de fluocitosina ha estado asociada con una tendencia de encontrar una gran proporción de pacientes con LCR estéril después de las dos primeras semanas de tratamiento con anfotericina B, obteniéndose una reducción en las probabilidades de reactivación de la infección. Con respecto al efecto comparado entre el fluconazol e itraconazol, hasta el momento se han obtenido mejores resultados en la fase de consolidación con el fluconazol.

Desafortunadamente la administración de anfotericina B puede generar falla renal. Si esto ocurre, se sugiere el uso de anfotericina B liposomal dosis de 3 mg /kg al día ofreciendo el mismo beneficio con respecto a la erradicación del germen en comparación con el esquema convencional de anfotericina B. Por último, se recomienda procurar siempre la administración de anfotericina B ya que la opción de fluconazol o itraconazol en la etapa inicial del tratamiento ha mostrado una alta tasa de recidiva al igual que un tiempo prolongado en lograr esterilidad del LCR (32,33).

Cuando la presión intracraneal supera los 25 centímetros de agua, se recomienda la realización de punciones lumbares repetidas con el fin de evacuar LCR. La derivación ventricular o lumbar debe ser tenida en cuenta en los casos con hipertensión intracraneal prolongada o rápidamente progresiva incluso si el LCR aun no está estéril. Otros medicamentos como el manitol y la acetazolamida pueden ser utilizados en pacientes con hipertensión intracraneal de difícil manejo aunque su beneficio es modesto en comparación con la derivación. Se debe tener en cuenta que el uso de estos agentes en contexto del tratamiento con anfotericina B puede desencadenar un desequilibrio hidro electrolítico. Los gluco corticoides no han mostrado utilidad terapéutica en esta entidad (34-36).

Otras alternativas terapéuticas: se han propuesto otros regímenes terapéuticos basados en azoles (voriconazol, posaconazol), cuyo papel en la erradicación del germen han mostrado resultados contradictorios cuando se compara con el fluconazol o el itraconazol. En algunos estudios, la administración de voriconazol ha cursado con interacciones de tipo medicamentoso con los regímenes anti tuberculosis. Existen reportes del posible papel adyuvante del interferón Gamma cuando es adicionado a un régimen convencional con fluconazol en la fase de consolidación en el tratamiento de la criptococosis meníngea. Un estudio sugiere que su efecto en comparación con la adición de placebo acelera el proceso de esterilización del LCR (37-39).

PRONÓSTICO: son factores de mal pronóstico una presión de apertura superior a 25 centímetros de agua, deterioro del estado de conciencia y baja celularidad del LCR. Los títulos del antígeno del *Cryptococcus* en LCR no están asociados necesariamente con la actividad de la enfermedad, por lo cual no necesitan seguimiento. Aunque en teoría la infección por *Cryptococcus* es una enfermedad curable, el *Cryptococcus* puede permanecer latente en el SNC pudiendo generar en el futuro recurrencia de la infección especialmente si el conteo linfocitario T CD4 permanece por debajo de 200 células por microlitro.

TOXOPLASMOSIS CEREBRAL

DEFINICIÓN: la toxoplasmosis o infección por el protozoario *Toxoplasma Gondii* es la entidad oportunista más común entre los pacientes con inmunosupresión por el VIH que se manifiesta clínicamente como una lesión ocupadora de espacio en el SNC. Este proceso patológico es en la mayoría de los casos una reactivación de una infección latente adquirida a través del consumo de carne no preparada de manera adecuada y de agua contaminada por heces de gatos. El escenario para la toxoplasmosis cerebral lo constituye el último estadio de la infección por VIH donde el conteo linfocitario T CD4 se encuentra por debajo de 200 células por microlitro (40,41). Sin embargo, la incidencia de esta enfermedad ha disminuido significativamente a partir del advenimiento de los

medicamentos antirretrovirales y el uso profiláctico de trimetoprim sulfa para la neumonía por *P. Jirovecii*. Generalmente el cuadro clínico comprende un síndrome de hipertensión intracraneal con signos de anormalidad o focalización al examen neurológico (41,42). 25 por ciento de los pacientes con toxoplasmosis cerebral debutan clínicamente con un episodio convulsivo y en determinadas ocasiones presentan un signo que sugiere compromiso del sistema extra piramidal. En raras oportunidades los pacientes presentan como primer síntoma alteración de la vía visual (explicada por retinocoroiditis toxoplásmica) o con signos que sugieran un compromiso mielopático (43).

DIAGNÓSTICO: (44-46) el examen clínico en conjunto con el estudio imagenológico con resonancia magnética cerebral simple y con gadolinio, constituyen el punto de partida para el diagnóstico de esta enfermedad. 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 gangliobasal. 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. La toma de marcadores séricos para el diagnóstico de esta enfermedad es controvertida (47). En pacientes con conteo linfocitario T CD4 por encima de 200 células por microlitro, la presencia de múltiples lesiones en la resonancia magnética de cerebro debe sugerir otros diagnósticos diferenciales. En este estadio, las inmunoglobulinas G y M para *Toxoplasma Gondii* tienen una sensibilidad mayor del 80 por ciento. No obstante, cuando el conteo linfocitario T CD4 es menor de 200 células (estadio donde la infección es más frecuente) la sensibilidad de la determinación de inmunoglobulinas M y G para el germen disminuye notoriamente (especialmente la M). Esto es explicado por la presencia de inmuno supresión severa que limita el montaje de una respuesta humoral efectiva ante las infecciones en general. Cuando la resonancia magnética de cerebro solo muestra una lesión y los marcadores

serológicos no son confiables, surge el diagnóstico diferencial de una posible entidad tumoral (linfoma primario SNC). En este contexto (si la clínica y el aspecto imagenológico lo permiten) la realización del estudio de PCR en LCR para el virus Epstein Barr apoya el diagnóstico de esta última entidad cuando el resultado es positivo. Si la punción lumbar no es posible realizarla (como en la mayoría de los casos por riesgo de producirse un síndrome de herniación cerebral) si existe la disponibilidad se puede realizar un estudio de tomografía por emisión de fotón único con talio SPECT o una resonancia magnética con espectroscopia (45,46). Las características de estos exámenes diagnósticos ayudan en la diferenciación entre una lesión producida por toxoplasmosis vs una correspondiente a un linfoma primario. Si los anteriores exámenes no están disponibles por costos, se sugiere proceder a realizar biopsia cerebral por estereotaxia.

El análisis citoquímico del LCR en la toxoplasmosis cerebral usualmente no es contributivo, la sensibilidad de la PCR para la detección del *Toxoplasma Gondii* en LCR aun está en discusión ya que existen reportes sobre este tema cuyo valor oscila entre el 50 y el 90 por ciento. Esta divergencia de valores es explicada en gran parte por las diferencias encontradas en la técnica de este examen.

TRATAMIENTO: en general las lesiones intra axiales ocupadoras de espacio en un paciente con infección por VIH especialmente en estado de SIDA, debe asumirse que corresponden a toxoplasmosis. A continuación se expondrán los principales abordajes terapéuticos propuestos en la literatura:

1- Pirimetamina 200 mg el primer día y luego 100 MG al día por vía oral más sulfadiazina 1.5-2 gramos cada 6 horas vía oral más ácido fólico 10-50 mg al día.

COMENTARIOS: este esquema ha sido el mas utilizado a nivel mundial en pacientes inmuno suprimidos, no obstante el manejo de las dosis, la hipersensibilidad a las sulfas, el estado de embarazo y la disponibilidad de los medicamentos en el mercado ha cursado con una alta tasa de recidiva de la enfermedad.

2- Clindamicina: 600-900 mg vía oral cada 6 horas, azitromicina 1.2 a 1.5 g al día vía oral,

claritromicina 1 gramo vía oral cada 12 horas o atovaquona 1.5 mg vía oral cada 12 horas. Estos medicamentos reemplazan a la sulfadiazina en caso de hipersensibilidad a este medicamento y también requieren en lo posible de la administración de ácido folínico

Comentarios: ninguno de estos esquemas ha demostrado ser superior al esquema de sulfadiazina pirimetamina más ácido fólico. La principal ventaja la constituye el hecho de no producir hipersensibilidad.

3- Trimetoprim sulfametoxazole: dosis de 160/800 vía oral cada 8 horas más ácido folínico: Esquema propuesto en la literatura desde hace 10 años cuya efectividad ha sido comparada con los esquemas previamente mencionados.

Comentarios: asociado con hipersensibilidad, no obstante es un medicamento de fácil administración reduciendo la probabilidad de cursar con mala adherencia por parte del paciente, incluso, varios estudios sugieren su uso en poblaciones donde la pirimetamina con la sulfadiazina no están disponibles.

4- Glucocorticoides: dexametasona entre 4 a 8 mg IV cada 6 horas o prednisona 1 gramo/kg/día.

Comentarios: recomiendo estos medicamentos solo ante la inminencia de un síndrome de herniación cerebral producido por el edema citotóxico perilesional. Los glucocorticoides pueden disminuir la penetración de los medicamentos antirretrovirales y de las sulfas al SNC y además pueden modificar el aspecto histológico de las lesiones en el caso donde el diagnóstico diferencial lo constituya un linfoma primario del SNC.

Tiempo de duración del tratamiento: (44) (48) inicialmente dos semanas donde se debe realizar seguimiento imagenológico por resonancia magnética cerebral simple y con contraste. Se debe documentar algún grado de involución en el tamaño de las lesiones. Si este es el caso, el tratamiento se debe prolongar por seis semanas o hasta que no haya toma del medio de contraste por alguna de las lesiones. Si este no es el caso, deben tenerse en cuenta otras etiologías tales como abscesos bacterianos, diseminación tumoral etc.

Pronóstico: en la mayoría de los pacientes se espera una recuperación completa de los síntomas de disfunción neurológica, no obstante la toxoplasmosis puede cursar con recurrencia especialmente entre los pacientes con conteo linfocitario T CD4 por debajo de 100 células por microlitro. Por tal razón se recomienda que al término de tratamiento se inicie una fase de mantenimiento ya sea con pirimetamina 50 mg/día y sulfadiazina 500-1000 mg 4 veces al día. Este medicamento puede ser reemplazado por clindamicina 800 mg 3 veces al día. En nuestro medio, al igual que en otras latitudes se ha implementado el trimetoprim sulfas como alternativa en el esquema farmacológico propuesto.

Tiempo de duración de la profilaxis: actualmente en discusión, no obstante en varias instituciones de salud de América se continúa hasta obtener un conteo linfocitario T CD4 por encima de 200 células por microlitro.

Manejo de secuelas: (epilepsia focal sintomática) (49): como se mencionó al inicio de esta sección la epilepsia focal se presenta hasta en un 25 por ciento de los pacientes con toxoplasmosis cerebral. Se recomienda el uso de anti convulsivantes cuya farmacocinética no interactúe con los medicamentos antirretrovirales: topiramato, levetiracetam, oxcarbazepina, gabapentina. La lamotrigina aunque su perfil anti convulsivante es excelente, no se utiliza de entrada en los pacientes con epilepsia focal sintomática secundaria a toxoplasmosis debido al riesgo potencial de generar un cuadro de hipersensibilidad cuando se administra con sulfas y además puede aumentar la probabilidad de generar un síndrome anémico por ser antagonista de los folatos. Los medicamentos anticonvulsivantes llamados de primera línea: fenitoina, carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico han demostrado ejercer interacciones con los diferentes esquemas antirretrovirales utilizados lo cual se refleja en un aumento de la replicación del virus en suero. Existen reportes que sugieren que la administración de ácido valproico puede estimular la replicación del VIH en la periferia y muy probablemente en el SNC (Tabla 2).

TABLA 2. ARBOL DE DECISIONES EN EL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA Y HIV.



SÍNDROME DE DETERIORO COGNOSCITIVO: (50) (51)

DEFINICIÓN: síndrome caracterizado por el deterioro significativo de las funciones cognoscitivas en ausencia de alteraciones de la conciencia o del alertamiento. Para hacerse este diagnóstico es necesario que el paciente presente compromiso de al menos dos funciones mentales superiores incluyendo la memoria. La infección por el VIH 1 constituye ser la causa más común de deterioro cognoscitivo en individuos menores de 50 años, donde las características clínicas reflejan un compromiso primordialmente subcortical (déficit de atención, disminución de la velocidad psicomotora, alteraciones de las funciones ejecutivas, cambios de personalidad y del afecto). La organización mundial de la salud OMS recomienda el uso de los términos demencia asociada a la infección por VIH y complejo de deterioro cognoscitivo-motor menor secundario al VIH cuya diferencia entre los dos se establece a partir del compromiso funcional de los pacientes en el desarrollo de actividades básicas de la vida diaria.

El VIH invade el SNC principalmente por medio de los monocitos que penetran el parénquima cerebral a través de los plexos coroideos (fenómeno del caballo de Troya). Como se menciona en la primera sección los monocitos, macrófagos, microglía, astrocitos y en menor proporción las neuronas son los tipos de células que albergan la replicación del VIH en el SNC. Se produce un mecanismo inflamatorio caracterizado por la presencia de infiltrados inflamatorios peri vasculares, nódulos de microglía, células gigantes multinucleadas, desmielinización, astrocitosis y pérdida de la integridad neuronal. Aun no es claro si la magnitud del deterioro cognoscitivo es proporcional a la presencia de estos hallazgos. La incidencia del síndrome cognoscitivo asociado al VIH ha disminuido desde la introducción de los medicamentos antirretrovirales al mercado farmacéutico, no obstante la frecuencia de esta entidad oscila entre el 25 al 30 por ciento entre los pacientes que han presentado un conteo CD4 nadir por debajo de 200 células por microlitro.

DIAGNÓSTICO (51-53): el diagnóstico de esta entidad es esencialmente clínico después de la exclusión de otras patologías diferenciales


tales como hipotiroidismo, neuro sífilis, efecto de alcoholismo, deficiencia de vitamina B12, ácido fólico entre otros. La escala de diagnóstico demencia asociada a VIH es un instrumento creado a mediados de la década de los ochenta destinado para la rápida evaluación de las funciones subcorticales (50). El objetivo de este instrumento es el de cumplir la misma función de la escala de Minimal propuesta por Folstein en 1975 para el diagnóstico de las demencias corticales (enfermedad de Alzheimer) Es un cuestionario de rápida aplicación donde se evalúan en términos generales la atención, la velocidad psicomotora, la memoria y las funciones ejecutivas. La escala original propuesta por Price y colaboradores tiene una puntuación de 0 a 16 cuya interpretación ha sido respaldada por múltiples estudios de carácter prospectivo y retrospectivo (Tabla 3) (55).

En el año 2005 Sacktor y colaboradores proponen una modificación de la escala propuesta por Price para ser aplicada de manera universal omitiendo la barrera del idioma que puede interferir con la interpretación de la prueba de diversos escenarios geográficos (54). Las dos escalas han tenido buena aceptación en el medio científico y se utilizan actualmente en la elaboración de varios manuscritos relacionados con este tema. No obstante el diagnóstico definitivo sobre el grado de compromiso cognoscitivo es suministrado por la realización de una valoración neuropsicológica detallada.

El análisis de LCR (56) usualmente muestra una pleocitosis leve acompañada de un discreto aumento en la concentración de las proteínas sin consumo de glucosa. La determinación de la carga viral para VIH es esencial ya que una disociación entre los valores encontrados en suero y en LCR sugiere la presencia del fenómeno de escape del SNC y por consiguiente, una replicación activa del virus requiriendo antirretrovirales que tengan la capacidad de penetrar el SNC.

La resonancia magnética cerebral (57) típicamente muestra hiperintensidades a nivel de la sustancia blanca subcortical acompañadas de signos compatibles con atrofia, especialmente a nivel de los ganglios basales (núcleo caudado). La tomografía axial computarizada de cráneo no suministra mayor información en comparación a la resonancia magnética.

TABLA 3. ESCALA DE DEMENCIA ASOCIADA A VIH.

<p>1. Memoria (Puntaje máximo 4) Mencione al paciente 4 palabras (perro, sombrero, verde, durazno). Después de 5 minutos pregúntele al paciente.</p> <ul style="list-style-type: none">- De un punto por cada palabra correctamente registrada.- De medio punto por cada intento fallido corregido. <p>2. Atención (Puntaje máximo 4) Levante ambos manos del paciente a la anchura de los hombros y a la altura de los ojos y pregunte al paciente que mire a su nariz. Mueva el índice de una mano e instruya al paciente a que mire el dedo tan pronto se mueva. Luego que mire a su regreso a su nariz. Practique hasta que el paciente se sienta familiar con la tarea. Luego instruya al paciente hacia el dedo que no se está moviendo. Practique hasta que el paciente entienda la tarea. Realice 20 ensayos. Un error es registrado cuando el paciente mira hacia el dedo que no se esté moviendo.</p> <ul style="list-style-type: none">- Menos de 3 errores: 4 puntos.- 4 errores: 3 puntos.- 5 errores: 2 puntos.- 6 errores: 1 punto.- Más de 6 errores: 0 puntos. <p>3. Velocidad psicomotora (Puntaje máximo 6) Ordénele al paciente que escriba el alfabeto en letras mayúsculas en forma horizontal. Registre el tiempo en segundos.</p> <ul style="list-style-type: none">- Menos de 20 s: 6 puntos.- Entre 21 y 24 s: 5 puntos.- Entre 24 y 27 s: 4 puntos.- Entre 27 y 30 s: 3 puntos.- Entre 30 y 33 s: 2 puntos.- Entre 33 y 36 s: 1 punto.- Más de 36 s: 0 puntos. <p>4. Construcción (Puntaje máximo 2) Ordene al paciente que dibuje un cubo en tres dimensiones similar al mostrado. De la mejor manera y en el menor tiempo posible. Registre el tiempo en segundos.</p> <ul style="list-style-type: none">- Menor de 25 s: 2 puntos.- Entre 25 y 35 s: 1 punto.- Más de 35 s: 0 puntos. <div data-bbox="646 1201 927 1383" style="text-align: center;"></div> <p>Interpretación:</p> <ul style="list-style-type: none">- Pacientes con puntajes mayores a 15 puntos se consideran normales. (Valor predictivo negativo del 68%).- Puntajes entre 11 y 15 puntos necesitan examen de MMS y Valoración neuropsicológica.- Pacientes con puntajes menor de 11 con alteración cognitiva importante (valor predictivo positivo del 93%).
--

TRATAMIENTO: la base del tratamiento la constituye el disminuir en lo posible la capacidad de replicación del virus en el SNC y reconstituir el sistema inmunológico (58,59). Se sugiere el uso de antirretrovirales cuya concentración sea detectable en el LCR: zidovudina, estavudina, abacavir, indinavir, efavirenz, y nevirapina. La

terapia ocupacional de los pacientes es indispensable con el ánimo de lograr recuperar el grado de independencia suficiente para el desarrollo de actividades de la vida diaria en el aspecto laboral y de auto cuidado. Existen varios informes extraídos de estudios de casos y controles y reportes de casos que sugieren el uso de inhibidores de la acción

glutamínica tales como la memantina, activadores de los circuitos tálamo corticales como el metilfenidato, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (en el caso de presentarse síntomas depresivos), y mediadores inflamatorios tales como la minociclina. No obstante se necesita de un mayor número de estudios que soporten su uso en la práctica clínica.

PRONÓSTICO (59): la sobre vida de los pacientes que cursan con esta entidad está directamente relacionada con el control de la replicación del VIH en el SNC. Sin un control adecuado sobre este parámetro se espera que esta enfermedad progrese de manera rápida llegando a limitar al paciente para el desempeño de cualquier tipo de actividad.

SÍNDROME MIELOPÁTICO (MIELOPATIA ASOCIADA AL VIH) (60-62)

DEFINICIÓN: conjunto de signos y síntomas caracterizados por déficit motor, sensitivo y en algunas oportunidades con compromiso del sistema nervioso autónomo secundario a un daño en la integridad anatómica y funcional del cordón medular a nivel cervical, torácico o lumbo sacro. En el contexto de la infección por VIH se produce un fenómeno de vacuolización especialmente a nivel de las columnas laterales y posteriores con extensión a otros segmentos cuyas características clínicas e histopatológicas se asemejan a las observadas en la mielopatía por deficiencia de vitamina B12 (daño de la vía de la transmetilación de la vitamina B12). La mielopatía asociada a VIH es una condición de curso crónico que generalmente ocurre en contexto de conteo linfocitario T CD4 por debajo de 200 células por microlitro. Los síntomas clínicos más comunes incluyen paraparesia, ataxia sensorial, disfunción autonómica y vesical.

DIAGNÓSTICO: se deben excluir otras causas de mielopatía especialmente las de origen infeccioso (varicela zóster, herpes simple tipo 1 y 2, HTLV-1, sífilis tuberculosis, toxoplasmosis enfermedades auto inmunes entre otros). La resonancia magnética simple y con contraste ayuda a confirmar la localización clínica del segmento medular involucrado y los potenciales evocados somato sensoriales ayudan a detectar algún tipo de alteración en la integridad funcional del cordón medular cuando

no es aparente al examen clínico. No obstante su interpretación es difícil en los casos donde se presente un compromiso neuropático concomitante. El análisis del LCR es inespecífico sin embargo, la detección de la carga viral del VIH contribuye al diagnóstico.

TRATAMIENTO: los estudios publicados en la literatura sugieren que el manejo es de soporte. Existen algunos estudios que demuestran el papel terapéutico de los medicamentos antirretrovirales en los pacientes con esta enfermedad, sin embargo su beneficio a largo plazo está actualmente discutido en la literatura. A pesar de su similitud con la mielopatía secundaria a deficiencia de vitamina B 12, la administración de cianocobalamina no ha demostrado ser útil en la detención de la progresión de los síntomas.

SÍNDROME MIOPATICO(63,64):

DEFINICIÓN: conjunto de signos o síntomas que sugieren compromiso anatómico y funcional del sistema muscular. En el contexto de la infección por VIH el desarrollo de miopatía puede ocurrir en cualquiera de los estadios de la enfermedad y puede ser clasificada como (60): 1- miopatías asociadas a la infección por VIH y condiciones afines (polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión, miopatía nemalínica, linfocitosis infiltrativa difusa, síndrome de desgaste asociado a VIH, síndrome miasténiforme y vasculitis) 2- complicaciones musculares secundarias al uso de antirretrovirales generando disfunción mitocondrial (zidovudina), 3- entidades oportunistas de tipo infeccioso y tumoral (toxoplasmosis, criptococosis, infecciones por micobacterias, citomegalovirus, HTLV1 y estafilococo dorado entre otros) y 4- rabdomiolisis de origen farmacológico (lamivudina, didanosina, trimetoprim sulfá, ritonavir e indinavir).

DIAGNÓSTICO: la entidad es lentamente progresiva cursando de manera difusa con un síndrome de debilidad sub agudo-crónico de localización proximal. 25 -50 por ciento de los pacientes cursan con mialgias generalizadas representadas en elevación de la enzima creatin kinasa CK cuyo valor absoluto es variable. El estudio de electromiografía provee una sensibilidad y especificidad mayor del 80 por ciento en el

diagnóstico. En algunos casos la biopsia muscular es esencial en el diagnóstico etiológico del cuadro clínico.

TRATAMIENTO: depende de la causa subyacente. En el caso de miopatía mediada por complejos

inmunes la administración de glucocorticoides o inmunoglobulina G humana puede ofrecer un alivio de los síntomas. En los casos donde el régimen antiretroviral que contenga zidovudina, esta debe ser reemplazada por otro agente del mismo perfil en la detención de la replicación del VIH.

TABLA 4. ARBOL DE DECISIONES DIAGNÓSTICAS EN EL PACIENTE CON NEUROPATÍA Y HIV.



SÍNDROME NEUROPÁTICO (64-66)

DEFINICIÓN: conjunto de signos o síntomas que sugieren compromiso de la raíz nerviosa al emerger del cordón medular o del nervio periférico. La neuropatía periférica es la complicación neurológica más frecuente asociada con el VIH-1 y el SIDA. En la literatura se han expuesto 6 patrones de compromiso neuropático de los cuales los más importantes son (Tabla 4).

1- Polineuropatía simétrica distal: es la forma más común de neuropatía periférica durante toda la historia natural de la infección por VIH. Ocurre principalmente en pacientes con inmunosupresión avanzada y además puede ser secundaria al efecto neurotóxico de múltiples medicamentos antirretrovirales entre los cuales se mencionan la didanosina, zalcitabina y la estavudina. El mecanismo de acción de estos medicamentos sobre el nervio periférico se resume en un deterioro de la función mitocondrial generando síntomas de inicio agudo y subagudo en comparación con el daño generado por el virus per se.

Los síntomas clínicos incluyen la presencia de parestesias y alodinia de carácter progresivo, inicialmente en miembros inferiores progresando posteriormente a los tercios distales de los miembros superiores. En los estadios finales de la enfermedad los reflejos músculo tendinosos desaparecen comprometiendo además el trofismo de los pies y de las manos manifestándose con debilidad de los músculos interóseos.

Diagnóstico: el estudio de neuro conductiones ofrece una sensibilidad mayor del 85 por ciento. Es preciso indagar sobre otras etiologías especialmente sífilis, hipotiroidismo, diabetes mellitus, falla renal, hepatitis C, deficiencia de vitamina B12, ácido fólico o enfermedades de tejido conectivo entre otros. El estudio de LCR es de utilidad solo para detectar la carga viral para VIH o para descartar coinfección por el virus de Epstein Barr y en algunos casos por el virus varicela zoster o citomegalovirus.

Tratamiento: sintomático especialmente ante la presencia de parestesias o dolor. Se sugiere iniciar tratamiento con analgésicos tipo antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina) anticonvulsivantes (gabapentina, oxcarbazepina, lamotrigina, pregabalina) capsaicina,

lidocaina y por ultimo utilizar opioides. La administración de glucocorticoides no ha mostrado beneficios.

2- polineuropatía desmielinizante inflamatoria: esta condición se puede presentar de forma aguda o de forma crónica. La forma aguda generalmente ocurre durante el período de conversión de la infección por VIH cuando el conteo linfocitario T CD4 se encuentra por encima de 500 células por microlitro. Clínicamente se manifiesta con un síndrome de debilidad aguda rápidamente progresivo acompañado de discreta pérdida de la sensibilidad en los tercios distales de las extremidades y arreflexia generalizada. La patogénesis de esta enfermedad se presume que es una acción no controlada del sistema inmunológico secundaria a la presencia de mimetismos moleculares similares al proceso que ocurre en el síndrome de Laundry Guillain-Barre.

Diagnóstico: además del examen clínico el estudio de neuroconducciones y electro miografía puede mostrar cambios compatibles con una polineuropatía de tipo mixto (desmielinizante y axonal) predominantemente desmielinizante. Este estudio generalmente muestra estos hallazgos después de una semana de iniciados los síntomas. El análisis del LCR contrario al síndrome de Guillain Barré clásico puede no reportar ninguna alteración o reportar en menor proporción disociación albumino citológica. La presencia de una pleocitosis mayor de 100 células sugiere indagar sobre etiologías diferenciales de carácter infeccioso, auto inmune o tumoral.

Tratamiento: se debe hospitalizar al paciente por riesgo de cursar con compromiso respiratorio, bulbar o disautonomía. La administración intravenosa de inmunoglobulina dosis de 0.4 g/Kg/día por 5 días o plamaferesis debe iniciarse al inicio de los síntomas. Si los pacientes presentan un conteo linfocitario T CD4 por debajo de 200 células por microlitro algunos autores sugieren, el uso empírico de ganciclovir (5 mg /kg IV cada 12 horas) o foscarnet (90 mg/kg IV cada 12 horas) hasta que se excluya la presencia de citomegalovirus con la aplicación de la PCR en LCR.

3- Polirradiculopatía progresiva: esta entidad ocurre generalmente en los estadios donde el conteo linfocitario T CD4 se encuentra por debajo

de 200 células por microlitro y usualmente es causada por la infección por citomegalovirus. Clínicamente se manifiesta con paraparesia flácida rápidamente progresiva acompañada de dolor lumbar, parestesias, arreflexia y ocasionalmente con compromiso esfinteriano. La mayoría de los pacientes presenta un síndrome de cauda equina.

Diagnóstico y tratamiento: esta condición es considerada como una emergencia. Se debe realizar estudio de LCR con la aplicación de PCR para citomegalovirus. Si el estudio no es posible realizarlo en el momento, y si el análisis citoquímico muestra un valor de glucosa por debajo de 40 mg/dl se recomienda el tratamiento empírico con ganciclovir o foscarnet intravenoso. Incluso si el citoquímico es normal. Algunos autores recomiendan el tratamiento empírico mientras se realiza el estudio de PCR para citomegalovirus. El diagnóstico y tratamiento oportuno previene la aparición de déficit neurológico irreversible producto de la necrosis de las raíces nerviosas comprometidas.

4- Mononeuropatía múltiple: neuropatía poco común que puede ocurrir en cualquier estadio de la infección por VIH. Clínicamente se caracteriza por un déficit motor y sensitivo de múltiples nervios periféricos cuyos síntomas se presentan de manera asimétrica.

Diagnóstico: se deben excluir otras causas de neuropatía periférica incluyendo hepatitis B, C, crioglobulinemia, infiltración linfomatoso, citomegalovirus, varicela zoster, diabetes entre otros. El estudio de neuroconducciones puede ser normal no obstante, cuando es positivo sugiere la presencia de neuropatía de tipo axonal. La biopsia de nervio periférico constituye ser el patrón de oro para el diagnóstico.

Tratamiento: la administración de glucocorticoides, plasmaferesis o inmunoglobulina humana puede ofrecer alivio de los síntomas en los casos donde se demuestra la presencia de vasculitis. En los casos de inmunosupresión severa, además de la administración de antiretrovirales algunos autores sugieren el uso empírico de ganciclovir.

REFERENCIAS:

1. Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* Jan 31 1991;324:308-17.
2. Soto Ramirez LE. Physiopathology and treatment of acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Invest Clin* 2000;52:60-71.
3. O'Brien SJ, Nelson GW. Human genes that limit AIDS. *Nat Genet.* 2004;36:565-574.
4. Telenti A, Bleiber G. Host genetics of HIV-1 susceptibility. *Future Virol* 2006;1:55-70.
5. Telenti A. Host polymorphism in post-entry steps of the HIV-1 life cycle and other genetic variants influencing HIV-1 pathogenesis. *Curr Opin HIVAIDS* 2006;1:232-240.
6. Alaeus A. Significance of HIV-1 genetic subtypes. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:455-63.
7. Douek DC, Picker LJ, Koup RA. T cell dynamics in HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol* 2003;21:265-304.
8. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* 2002;417:95-98.
9. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Sousa AE, Victorino RM, Paul WE. CD4+ T-cell depletion in HIV infection: are we closer to understanding the cause? *Nat Med* 2002;8:319-323
10. Vitkovic L., Tardieu M. Neuropathogenesis of HIV-1 infection. Outstanding questions. *C R Acad Sci III* 1998;321:1015-21.
11. Berger JR, Levy RM. Editors. AIDS & the nervous system. Philadelphia: Lippincott - Raven, 2 ed; 1997.
12. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 1986;233:1089-1093.
13. Orenstein JM, Fox C, Wahl SM. Macrophages as a source of HIV during opportunistic infections. *Science* 1997;276:1857-1861.
14. Glass JD, Johnson RT. Human immunodeficiency virus and the brain. *Annu Rev Neurosci* 1996; 19:1-26.
15. Gendelman HE, Lipton SA, Epstein L, Swindells S. Editors (1998). The neurology of AIDS. New York: Chapman & Hall, 1998.
16. Foudraire NA, Hoetelmans RM, Lange JM, et al. Cerebrospinal-fluid HIV-1 RNA and drug concentrations after treatment with lamivudine plus zidovudine or stavudine. *Lancet* 1998;351:1547-1551.
17. Plum F, Posner JB. Diagnosis of stupor and coma. 2nd. Ed. Philadelphia: F.A. Davis Co., 1972.
18. Vanhems P, Dassa C, Lambert J, et al. Comprehensive classification of symptoms and signs reported among 218 patients with acute HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21: 99-106.
19. Colven R, Harrington RD, Spach DH, Cohen CJ, Hooton TM. Retroviral rebound syndrome after cessation of suppressive antiretroviral therapy in three patients with chronic HIV infection. *Ann Intern Med* 133 (2000), pp. 430-434.
20. Paton P, Poly H, Gonnaud P-M, Tardy J-C, Fontana J, Kindbeiter K, et al. Acute meningoradiculitis concomitant

with seroconversion to human immunodeficiency virus type 1. *Res Virol* 1990; 141: 427-433.

21. Quinn TC. Grand rounds at the Johns Hopkins Hospital acute primary HIV infection. *JAMA* 1997; 278: 58-62.

22. Lindbäck S, Thorstensson R, Karlsson AC, von Sydow M, Flamholz L, Blaxhult A, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. *AIDS* 2000; 14: 2333-2339.

23. Berrey MM, Schacker T, Collier AC, Shea T, Brodie SJ, Mayers D, et al. Treatment of primary human virus type 1 infection with potent antiretroviral therapy reduces frequency of rapid progression to AIDS. *J Infect Dis* 2001; 183: 1466-1475.

24. Rosenberg ES, Attfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000; 407: 523-526.

25. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133:447-454.

26. Stoll M, Schmidt RE. Immune restoration inflammatory syndromes: the dark side of successful antiretroviral treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2003; 5:266-276.

27. Stoll M, Schmidt RE. Immune restoration inflammatory syndromes: apparently paradoxical clinical events after the initiation of HAART. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004; 1:122-127.

28. Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, Wilkinson RJ, Meintjes G. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: pathogenesis, clinical manifestations and management. *Drugs* 2008; 68:191-208.

29. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20:507-544.

30. Garcia-Hermoso D, Janbon G, Dromer F. Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3204-3209.

31. Feldmesser M, Harris C, Reichberg S, Khan S, Casadevall A. Serum cryptococcal antigen in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 23:827-830.

32. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 337:15-21.

33. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30:710-718.

34. Denning DW, Armstrong RW, Lewis BH, Stevens DA, et al. Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991; 91:267-272.

35. Bach MC, Tally PW, Godofsky EW. Use of cerebrospinal fluid shunts in patients having acquired immunodeficiency syndrome with cryptococcal meningitis and uncontrollable intracranial hypertension. *Neurosurgery* 1997; 41:1280-1282; [Discussion 1282-1283.]

36. Fessler RD, Sobel J, Guyot L, Crane L, Vazquez J, Szuba MJ, et al. Management of elevated intracranial pressure in patients with cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro* 1998; 17:137-142.

37. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN. In vitro

activities of posaconazole (Sch 56592) compared with those of itraconazole and fluconazole against 3685 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2862-2864.

38. Pfaller MA, Zhang J, Messer SA, Brandt ME, Hajjeh RA, Jessup CJ, et al. In vitro activities of voriconazole, fluconazole, and itraconazole against 566 clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* from the United States and Africa. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:169-171.

39. Pappas PG, Bustamante B, Ticona E, Hamill RJ, Johnson PC, Reboli A, et al. Recombinant interferon-gamma 1b as adjunctive therapy for AIDS-related acute cryptococcal meningitis. *J Infect Dis* 2004; 189:2185-2191.

40. Pedrol E, Gonzalez-Clemente JM, Gatell JM, et al. Central nervous system toxoplasmosis in AIDS patients: efficacy of an intermittent maintenance therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 4: 511-517

41. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327; 1643-1648

42. Navia BA, Jordan BD, Price RW. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome. Clinical and Neuropathological changes in 27 patients. *Ann Neurol* 1986; 9: 224-238.

43. Venkatachalam S, Balakrishnan C, Mangat G, et al. Central nervous system toxoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome. *J Assoc Physicians India* 1995; 43: 427-430

44. Marra MC. Infections of the central nervous system in patients infected with human immunodeficiency virus. Continuum. Lifelong Learning in Neurology. *Infectious Diseases*.2006; 12:111-32.

45. Verma A. Neurological manifestations of human immunodeficiency virus infection in adults. *Neurology in Clinical Practice*. 2004;2:1581-1601.

46. Offiah CE, Turnbull IW. The imaging appearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients. *Clinical Radiology*. 2006; 61:393-401.

47. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002;185:73-82.

48. Dedicato M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3:CD005420.

49. Romanelli F, Pomeroy C. Concurrent use of antiretrovirals and anticonvulsants in human immunodeficiency virus (HIV) seropositive patients. *Curr Pharm Des*. 2003;9:1433-9.

50. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I clinical features. *Ann Neurol* 1986;19:517-24.

51. Dana Consortium on therapy for HIV dementia and related cognitive disorders. Clinical confirmation of the American Academy of Neurology algorithm for HIV-1 associated cognitive/motor disorder. *Neurology* 1996;47:1247-53.

52. Brew BJ, Pemberton L, Cunningham P, Law MG. Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. *J Infect Dis* 1997; 175:963-6.

53. Tyler K.L, McArthur J.C. Through a glass, darkly: cerebrospinal fluid viral load measurements and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection of the central nervous system. *Arch Neurol* 2002; 59:909-12.

54. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening

test for HIV dementia. *AIDS* 2005; 19:1367-74.

55. **Wojna V, Skolasky RL, McArthur JC, Maldonado E, et al.** Spanish validation of the HIV dementia scale in women AIDS Patient Care STDS. 2007 Dec; 21(12):930-41.

56. **Tambussi G, Gori A, Capiluppi B, et al.** Neurological symptoms during primary human immunodeficiency virus (HIV) infection correlate with high levels of HIV RNA in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis*. 2000 Jun;30(6):962-5.

57. **Power C, Kong PA, Crawford TO, et al.** Cerebral white matter changes in Acquired immunodeficiency syndrome dementia: alterations of the blood brain barrier. *Ann of Neurol* 1993; 34:339-50.

58. **Sacktor NC, Lyles RH, Skolasky RL, et al.** Combination antiretroviral therapy improves psychomotor speed performance in HIV-seropositive homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Neurology* 1999;52:1640-7.

59. **Robertson KR, Hall CD.** Assessment of neuroAIDS in the international setting. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2007; 2:105-11. Epub 2007 Jan 3.

60. **Tan SV, Guilloff RJ.** Hypothesis on the pathogenesis of vacuolar myelopathy, dementia, and peripheral neuropathy in AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Jul;65(1):23-8.

61. **Anneken K, Fischera M, Evers S, Kloska S, Husstedt IW.** Recurrent vacuolar myelopathy in HIV infection. *J Infect*. 2006 Jun;52(6):e181-3. Epub 2005 Nov 7.

62. **Petito CK.** Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985;312: 874-879.

63. **Authier FJ, Chariot P, Gherardi RK.** Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Muscle Nerve*. 2005 Sep;32(3):247-60.

64. **Verma S, Micsa E, Estanislao L, Simpson D.** Neuromuscular complications in HIV. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4: 6-67.

65. **Verma A, Bradley WG.** HIV-1-Associated Neuropathies. *CNS Spectr*. 2000 May; 5(5):66-72.

66. **Brew BJ.** The peripheral nerve complications of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Muscle Nerve* 2003; 28:542-552.

LECTURAS RECOMENDADAS

Activación del sistema inmune

- **Alexaki A, Liu Y, Wigdahl B.** Cellular reservoirs of HIV-1 and their role in viral persistence. *Curr HIV Res*. 2008;6:388-400.

Aspectos inmunológicos del VIH y el sistema nervioso

- **Minagar A, Commins D, Alexander JS, et al.** Characteristics and diagnosis of the neurological complications of AIDS. *Mol Diagn Ther* 2008;12:25-43.

- **Anthony IC, Bell JE.** The Neuropathology of HIV/AIDS. *Int Rev Psychiatry*. 2008;20:15-24.

- **Kaul M, Lipton SA.** Mechanisms of neuroimmunity and neurodegeneration associated with HIV-1 infection and AIDS *Neuroimmune Pharmacol*. 2006;1:138-51.

- **Price RW, Epstein LG, Becker JT, et al.** Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury *Neurology*. 2007;69:1781-8.

- **Arendt G, Nolting T, Frisch C, et al.** Intrathecal viral replication and cerebral deficits in different stages of human immunodeficiency virus disease. *J Neurovirol* 2007;13:225-32.

Criptococosis meníngea

- **Thakur R, Sarma S, Kushwaha S.** Prevalence of HIV-associated cryptococcal meningitis and utility of microbiological determinants for its diagnosis in a tertiary care center. *Indian. J Pathol Microbiol*. 2008;51:212-4

- **Murthy JM.** Fungal infections of the central nervous system: The clinical syndromes. *Neurol India* 2007;55:221-5.

- **Kethireddy S, Andes D.** CNS pharmacokinetics of antifungal agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007;3:573-81.

Toxoplasmosis cerebral

- **Smego RA Jr, Orlovic D, Wadula J.** An algorithmic approach to intracranial mass lesions in HIV/AIDS. *Int J STD AIDS* 2006;17:271-6.

- **Manzardo C, Del Mar Ortega M, Sued O, García F, Moreno A, Miró JM.** Central nervous system opportunistic infections in developed countries in the highly active antiretroviral therapy era. *J Neurovirol*. 2005;11 Suppl 3:72-82.

Síndrome de deterioro cognoscitivo

- **Kipnis J, Derecki NC, Yang C, Scoble H.** Immunity and cognition: what do age-related dementia, HIV-dementia and 'chemo-brain' have in common? *Trends Immunol* 2008;29:455-63.

- **Liner Ii KJ, Hall CD, Robertson KR.** Effects of antiretroviral therapy on cognitive impairment. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008;5:64-71.

- **Collier A, Ghosh S, Dowie A, Walsh K, O'Leary C.** HIV testing in dementia: clinical, ethical and patient safety implications. *Br J Hosp Med (Lond)* 2008;69:500-3.

- **Cinque P, Brew BJ, Gisslen M, et al.** Cerebrospinal fluid markers in central nervous system HIV infection and AIDS dementia complex. *Handb Clin Neurol* 2007;85:261-300.

- **Robinson-Papp J, Byrd D, Mindt MR, et al.** Motor function and human immunodeficiency virus-associated cognitive impairment in a highly active antiretroviral therapy-era cohort. *Arch Neurol* 2008;65:1096-101.

Síndrome mielopático (mielopatía asociada al VIH)

- **Di Rocco A.** HIV myelopathy. *Handb Clin Neurol* 2007;85:123-8.

- **Bizaare M, Dawood H, Moodley A.** Vacuolar myelopathy: a case report of functional, clinical, and radiological improvement after highly active antiretroviral therapy *Int J Infect Dis* 2008;12:442-4.

Síndrome miopático

- **Tien-Auh Chan A, Kirton C, Estanislao L, et al.** Myopathy in HIV infection *Handb Clin Neurol*. 2007;85:139-45.

Síndrome neuropático

- **Gonzalez-Duarte A, Robinson-Papp J, Simpson DM.** Diagnosis and management of HIV-associated neuropathy. *Neurol Clin* 2008;26:821-32.