

1

SIDA neurológico en el nuevo milenio

Erick Sánchez

Introducción

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) penetra al sistema nervioso en las primeras horas de la infección y permanece en él. Se sabe que el cerebro sirve de reservorio para los virus de la infección latente. Desde hace cerca de 15 años es mucho lo que se ha aprendido acerca de las complicaciones neurológicas de la infección por VIH, así como de las debidas al desarrollo de infecciones oportunistas y al aumento del riesgo de neoplasias malignas asociadas. La presencia de meningitis por criptococo, encefalitis por toxoplasma y leucoencefalopatía multifocal progresiva ha permitido mejorar los esquemas de tratamiento para estas complicaciones. Mientras hay importantes avances en investigación, el problema fundamental del compromiso neurológico se ha entendido mejor desde el punto de vista fisiopatológico y los nuevos estudios contribuyen en el conocimiento de la infección por VIH en el cerebro.

Este virus tiene la particularidad de replicarse en el SNC, comprometiendo el cerebro, la medula espinal, el nervio periférico y el músculo (Figura 1). En la mayoría de los casos las complicaciones neurológicas se asocian a la enfermedad sistémica, pero en otras oportunidades son la primera manifestación. Las alteraciones neurológicas pueden ser focales o difusas, encontrándose síntomas en más de la mitad de los enfermos y hallazgos neuropatológicos en cerca de 80% de ellos.

Las manifestaciones neurológicas se presentan como síntomas iniciales en 7 a 20% de los pacientes, pero la incidencia de las enfermedades neurológicas se incrementa con el curso de la enfermedad y el aumento de la inmunodeficiencia (Figura 2). Las complicaciones neurológicas más comunes como definitorias de SIDA incluyen complejo demencia-SIDA, toxoplasmosis cerebral, citomegalovirus y linfoma primario del SNC. Se estima que han fallecido 11,7 millones de personas hasta 1998, a pesar de que el uso temprano de los antirretrovirales ha permitido disminuir en 46% la mortalidad y reducir la tasa de incidencia de las infecciones oportunistas, creando una nueva era de optimismo en el tratamiento de los pacientes infectados por VIH. Recientes avances indican que el desarrollo de la demencia se puede prevenir hasta en 15% de los pacientes con SIDA y que las fallas terapéuticas, a pesar de la combinación de antirretrovirales pueden ocurrir hasta en 50%.

La presencia del virus en el SNC se estima en 40% en las grandes series. El aislamiento viral en el SNC se ha logrado por técnicas de inmunohistoquímica, encontrando antígenos VIH o ácidos nucleicos en tejidos neurales. No se conoce exactamente el tiempo entre la entrada del virus al SNC y el desarrollo de las manifestaciones neurológicas, pero prácticamente todo el neuroeje puede afectarse.

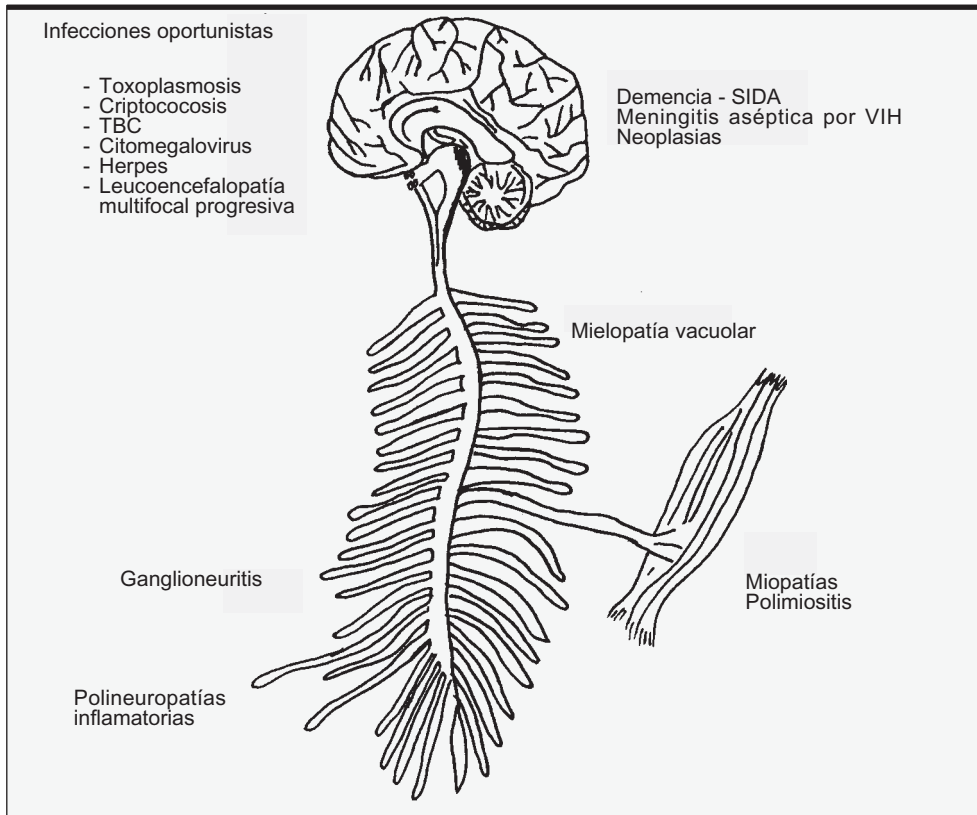


Figura 1. Compromiso del neuroeje por VIH.

Los mecanismos por los cuales se produce la infección neurológica no están totalmente dilucidados. El VIH puede entrar al cerebro por células infectadas en la periferia que invaden el SNC por transporte axonal o por extensión directa a través de la barrera hematoencefálica (viremia). Otras teorías se relacionan con monocitos infectados y replicación subsecuente o por infección celular en los plejos coroides.

Compromiso temprano del sistema nervioso en infección por VIH

Durante la infección primaria típica (meningitis aséptica), se presenta viremia asociada con la infección aguda cuyos principales síntomas incluyen malestar general, cefalea, rash y algunas infecciones virales seguidas de un curso autolimitado como respuesta inmune a la infección viral. Generalmente se encuentra LCR aséptico, con pleocitosis, aumento de proteínas y glucosa normal. Se han informado casos de mielopatía dolorosa con paraparesia, sensibilidad normal e incontinencia urinaria y mioclonias con contracciones abdominales rítmicas en la infección temprana. Este tipo de meningitis y/o meningoencefalitis aparece generalmente

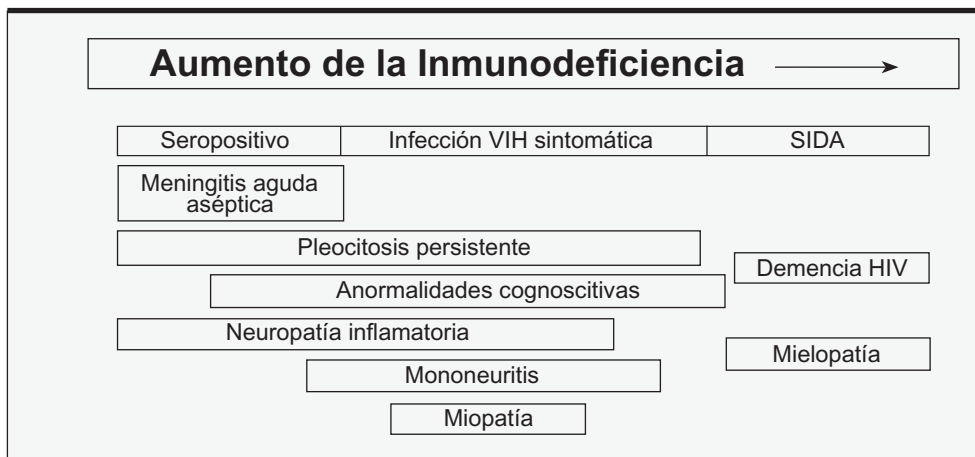


Figura 2. Aumento de la inmunodeficiencia y comportamiento de las principales complicaciones neurológicas en infección por VIH.

durante la fase de seroconversión o meses siguientes y es clínicamente limitada requiriendo únicamente tratamiento sintomático. También se han informado casos de plexopatías, ataxia o leucoencefalopatía. Estas condiciones clínicas tienen generalmente una fase monofásica y la mayoría de ellas se recuperan en algunas semanas, aunque los trastornos cognoscitivos pueden persistir en algunos pacientes con encefalitis.

Cefalea y VIH: un síntoma frecuente en inflamación meníngea aguda o crónica

Los pacientes con infección por VIH presentan con frecuencia cefalea frontal moderada a severa y discapacidad secundaria a hidrocefalia, y neuropatías craneales asociadas, como manifestaciones de los procesos meníngeos subagudos o crónicos. Otras complicaciones que producen cefalea son los linfomas primarios del sistema nervioso y las enfermedades parenquimatosas cerebrales como la toxoplasmosis. La cefalea también se presenta como complicación de la enfermedad sistémica y el ejemplo más frecuente es la neumonía por *Pneumocystis carinii* en cuyo caso puede ser de inicio temprano o agravado por la respiración o la tos. En otros pacientes, sin embargo, no se identifica la infección oportunista y el término cefalea por VIH ha sido usado para describir esta condición. Se ha especulado acerca de la patogénesis de esta cefalea y la hipótesis se relaciona con citoquinas vasoactivas circulantes como causa del dolor.

Complicaciones neurológicas durante la fase asintomática de la infección por VIH

La mayoría de las complicaciones neurológicas durante la fase asintomática o fase clínicamente latente de la infección por VIH son las neuropatías desmielinizantes. Estas semejan un síndrome subagudo de Guillain-Barré o una polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria, que se presenta con pleocitosis moderada

en el LCR. Estos pacientes con neuropatías desmielinizantes parecen responder favorablemente a los corticoides, plasmaféresis o gamaglobulina IV. Los estudios en LCR han demostrado síntesis de anticuerpos antiVIH y reacción en cadena de polimerasa positiva para la detección viral. Lo anterior demuestra que el virus penetra tempranamente al SNC como parte del curso de la infección causando anomalías inmunológicas perfectamente definidas.

Compromiso tardío del sistema nervioso por VIH

En los estados tardíos de la infección por VIH, cuando las defensas inmunológicas se han comprometido severamente, comienzan a presentarse las complicaciones sistémicas y el sistema nervioso es altamente susceptible a ellas. Las alteraciones del neuroeje a diferentes niveles incluyen demencia, meningoencefalitis crónicas, mielitis, leucoencefalopatía viral, miopatías y neuropatías periféricas.

Enfermedades cerebrales difusas y demencia

El parenquima cerebral se puede comprometer en los pacientes con SIDA, causando sintomatología focal o manifestaciones con disfunción cerebral difusa.

Encefalopatías difusas

En los últimos años se han descrito encefalopatías metabólicas o tóxicas que acompañan a los pacientes con SIDA y que se pueden manifestar como parte de las neumonías con hipoxia y sepsis sistémicas. Una complicación que puede alterar el estado de alerta y acompañar a la enfermedad de base causando confusión en el diagnóstico diferencial, es la encefalopatía de Wernicke. Las drogas sedantes y los analgésicos narcóticos también pueden alterar el estado mental y el nivel de conciencia produciendo una disfunción cerebral difusa de origen farmacológico. Las alteraciones electrolíticas con hiponatremia secundaria a la infección meníngea basal también pueden causar letargia o somnolencia, e inclusive llegar hasta la mielínolisis pónica central.

Demencia asociada a Virus de Inmunodeficiencia Humana (D-VIH)

La demencia asociada a SIDA (D-VIH), se caracteriza por una tríada de disfunción cognoscitiva, motora y comportamental. En adultos, solamente 3% de pacientes con SIDA se presentan inicialmente con demencia, desarrollando después síntomas constitucionales, inmunodeficiencia y procesos sistémicos oportunistas. Típicamente, la demencia se desarrolla en forma insidiosa después de varios meses, aunque en algunos pacientes susceptibles puede presentarse en algunas semanas. En niños se presenta con más frecuencia una demencia progresiva. Desde la introducción de la terapia antirretroviral la incidencia de la demencia ha disminuido desde 1996, en los pacientes que han tenido buena adherencia al tratamiento. Algunos factores de riesgo para desarrollar el cuadro demencial incluyen niveles plasmáticos altos de VIH- RNA y CD 4 menor de 200, edades extremas de la vida, historia de drogadicción, anemia y pérdida de peso. Los

síntomas tempranos incluyen apatía, fallas de atención, compromiso de la concentración, enlentecimiento mental, dificultad para razonar y cambios de la personalidad, que son muy similares a la depresión. Es quizás la complicación más común del sistema nervioso en pacientes infectados por VIH y eventualmente compromete a la mayoría de pacientes con SIDA no tratados. La terminología complejo - demencia - SIDA, fue introducida para describir el prominente enlentecimiento mental y la desatención que explican la demencia asociada a la infección por VIH. El término complejo hace relación a la alteración motora y a los cambios comportamentales que se presentan al mismo tiempo, con alteraciones relevantes que pueden ser evaluadas y medidas mediante escalas apropiadas en relación con las funciones cognoscitivas o motoras, pero fisiopatológicamente su origen se desconoce, lo cual hace más incierto el pronóstico. En las fases tardías, los pacientes pueden presentar mutismo, abulia, debilidad espástica, alucinaciones o psicosis (Tabla 1). A medida que la enfermedad evoluciona se instaura el cuadro demencial y las alteraciones como afasia, apraxia y agnosia son prominentes, clasificándose como una demencia de tipo subcortical. El diagnóstico es de exclusión para descartar infecciones del SNC, tumores, efectos farmacológicos, enfermedad sistémica y deficiencia nutricional. Los mecanismos fisiopatológicos de la demencia asociada a VIH no están totalmente entendidos. Algunos afirman que el VIH mismo causa el cuadro demencial infectando las neuronas, glía o células endoteliales. Otros sostienen que la infección de macrófagos o microglia es la causante de este desorden. Una tercera hipótesis hace relación a la liberación de neurotoxinas que causan daño neuronal.

Tabla 1. Signos y síntomas tardíos en demencia por VIH

Trastornos cognoscitivos progresivos mayores
Mutismo - abulia
Hiperreflexia - hipertonia
Posturas anormales
Alucinaciones
Síndrome motor espástico
Convulsiones
* Modificado de Nath. HIV related dementia

Avances en el tratamiento y la resistencia antirretroviral

En los últimos años se han realizado importantes avances en el conocimiento de la replicación viral y los cambios inmunológicos en la progresión de la enfermedad. El suprimir rápidamente la replicación viral con potentes antirretrovirales, sobre todo en las fases tempranas, mejora el curso y el pronóstico de la enfermedad (Tabla 2). Otro cambio importante se relaciona con el monitoreo de respuesta al tratamiento a través de medidas regulares en el plasma de niveles VIH-RNA y recuento de CD 4. Además, la resistencia a los antirretrovirales puede ahora ser medida fácilmente con los ensayos de fenotipos y genotipos. Existen importantes interacciones con los anticonvulsivantes, especialmente carbamazepina, la cual no se debe

Tabla 2. Tratamiento antirretroviral.

Antirretrovirales principales	Efectividad SNC
Inhibidores Nucleotidos RT Zidovudina, AZT Stavudina, d4T Abacavir Didanosina, ddl	+ + + +
Inhibidores No Nucleotidos RT Nevirapine Efavirenz	+ +
Inhibidores Proteicos Indinavir	+

* Modificado de McArthur. Aids 2000: Epidemiology and therapy.

administrar conjuntamente con saquinavir. Otros medicamentos, como ergotamina, dihidroergotamina y algunos sedantes como triazolam, midazolam, flurazepam y lorazepam, deben ser suspendidos.

Se ha podido determinar que la administración de medicamentos antirretrovirales como la zidovudina producen mejoría significativa en las pruebas psicométricas de estos pacientes. El mecanismo por el cual la zidovudina puede mejorar la función cerebral permanece aún en especulación. Los efectos secundarios de este medicamento como la anemia, neutropenia, náuseas, miopatía severa y cefalea pueden hacer suspender el tratamiento de la enfermedad en cualquier momento. La presencia del virus en el cerebro, además de los cambios neuropatológicos que incluyen gliosis, cambios en la atenuación de la sustancia blanca, nódulos microgliales y células gigantes multinucleadas infectadas asociadas con demencia por VIH, sugieren que la penetración cerebral por el agente antirretroviral es probablemente lo más importante.

La adherencia incompleta al tratamiento, la sobredosis y la administración concomitante de otros medicamentos dan como resultado el desarrollo de cepas resistentes de VIH-I a medicamentos inhibidores de la transcriptasa reversa e inhibidores de la proteasa. Se describe también la resistencia a análogos de nucleótidos a través de mutaciones de varios codones.

Linfoma primario del SNC

Casi 20% de los pacientes con SIDA presentan linfomas primarios del SNC, los cuales tienen una alta incidencia en la población inmunocompetente, pero pueden haber disminuido en pacientes con SIDA debido a la introducción de la terapia antirretroviral altamente efectiva. Generalmente son de tipo no Hodgkin, y se localizan en los núcleos basales, región periventricular y vermis del cerebelo. Con gran frecuencia inducen hiperventilación neurogénica central y en algunos pacientes se acompañan de uveociclitis, signos importantes para la sospecha de

estos tumores. Las lesiones pueden ser uni o bilaterales con manifestaciones clínicas variadas, dependiendo de la localización. Desde el punto de vista neurorradiológico se pueden ver en la resonancia magnética como lesiones muy parecidas a infecciones por toxoplasma con un halo hipercaptante, por lo cual es necesario realizar biopsia estereotáxica para obtener el diagnóstico definitivo. El compromiso leptomeníngeo y ocular es común en este tipo de tumor. Debido a que el linfoma primario del SNC es altamente sensible a los esteroides, se deben usar con precaución antes de obtener el diagnóstico por biopsia. La edad y el estado son importantes como factores pronósticos para el tratamiento específico. El methotrexate, en altas dosis, es el agente quimioterapéutico más efectivo para el linfoma primario y cuando se utiliza combinado con radioterapia mejora sustancialmente la supervivencia. El promedio de vida es de tres a cuatro meses con radioterapia y dexametasona. En los pacientes no tratados la supervivencia es de tres a cuatro semanas. Tratamientos multimodales llevan a una demora de la neurotoxicidad cognoscitiva principalmente en pacientes de edad.

Otros tumores como el sarcoma de Kaposi y los melanomas metastásicos son menos frecuentes que el linfoma primario pero tienen una incidencia mayor que en la población general.

Mielopatía vacuolar

Esta enfermedad ocurre exclusivamente en pacientes con SIDA con una incidencia cercana a 20%. A menudo se encuentra asociada con demencia-SIDA, pero puede ocurrir en pacientes sin demencia. Se produce como una complicación directa de la infección por VIH comprometiendo los cordones laterales y posteriores de la médula espinal, causando edema, destrucción neuronal y vacuolización. Los pacientes presentan dificultad en la marcha debido a la combinación de paraparesia espástica y ataxia sensorial. Semanas a meses después aparece incontinencia urinaria con hiperreflexia, espasticidad y prueba de Romberg positiva, semejando una degeneración combinada subaguda. El diagnóstico diferencial incluye la compresión espinal por linfoma epidural o intradural, TBC o toxoplasmosis, mielitis infecciosa por varicela zoster, herpes simple o infección por HTLV1. También se encuentran formas asociadas a compromiso polirradicular por citomegalovirus.

Neuropatías periféricas

Los pacientes con infección por VIH pueden desarrollar polineuropatías inflamatorias desmielinizantes agudas y crónicas. Las primeras se caracterizan por ser indistinguibles de un Guillain Barré seronegativo y se presentan con pleocitosis y aumento de proteínas en el LCR. Las formas crónicas desmielinizantes son progresivas y mejoran con esteroides o plasmaféresis. Otras formas de alteración del nervio periférico incluyen la polineuropatía sensitiva distal simétrica, para la cual se invocan algunas teorías con mediadores químicos y neurotoxicidad (Tabla 3), mononeuritis múltiple, ganglioneuritis, neuropatía atáxica sensorial y polirradiculopatía progresiva con síndromes de cola de caballo.

Tabla 3. *Polineuropatía distal simétrica (PSD) - VIH.*

- Infección directa VIH	- Citomegalovirus
- Citoquinas	- Deficiencia de vitamina B12
FNT	- Catabolismo
Interleuquina - 1	- Neurotoxicidad

Miopatías

En general los pacientes con miopatía tienen debilidad proximal con sensibilidad y reflejos normales. El compromiso miopático generalmente se presenta en forma de polimiositis con una evolución subaguda y con aumento de la CPK. Algunos pacientes presentan mioglobinuria. Se han descrito algunos síndromes miopáticos que ocurren en los pacientes infectados por VIH. Dichos síndromes se caracterizan por ser miopatías de tipo polimiositis o semejantes a la miopatía nemalínica o inducidas por ziduidina, afectando músculos proximales especialmente de las piernas. La biopsia muscular muestra infiltrado inflamatorio en 40% de los casos con cambios microvesiculares o anomalías de la mitocondria y necrosis de fibras musculares.

Infecciones oportunistas del SNC - VIH

El SIDA se caracteriza por infecciones causadas por una variedad de virus, hongos y parásitos (Tabla 4), lo cual refleja el compromiso del sistema inmune producido por la invasión y lisis de los linfocitos CD 4 por el VIH. Generalmente las infecciones son oportunistas y no se desarrollan hasta que el conteo de linfocitos CD 4 es menor de 200/mm (Tabla 5). Los pacientes pueden sufrir infecciones intercurrentes y coexistir trastornos neurológicos relacionados directamente con el VIH. Noventa por ciento de las muertes pueden atribuirse directa o indirectamente a las infecciones oportunistas. Generalmente, el tratamiento se realiza por tiempo indefinido ya que la infección es suprimida más que erradicada. La terapia antirretroviral mejora la calidad de vida y el pronóstico, pero no revierte la inmunosupresión inducida por el VIH, por lo tanto, la prevención y el tratamiento son un reto permanente para el médico. Por último, la tolerancia a los medicamentos es diferente, ya que presentan más frecuentemente toxicidad y la tendencia actual está dirigida a buscar nuevos fármacos o combinaciones para ampliar las indicaciones de los mismos, reemplazar aquellos que requieren dosis intravenosas frecuentes por otros que se pueden administrar por vía oral e intramuscular y tienen una vida media prolongada para producir, más que un "tratamiento", una profilaxis efectiva.

Criptococosis

La criptococosis en su forma meníngea o parenquimatosa (criptococoma) se presenta entre 10 y 30% y en algunos casos puede ser la primera manifestación

Tabla 4. Infecciones del SNC asociadas a VIH.

Protozoarios	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Acanthamoeba</i> <i>Pneumocystis carinii</i>
Virus	Citomegalovirus Herpes Simple tipo I y II Varicela zoster JV virus (causa LMP) Epstein-Barr (asociado con linfoma primario del SNC)
Bacterias	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Salmonella</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Nocardia</i>
Hongos	<i>Cryptococcus neoformans</i> Candida <i>Aspergillus</i> Coccidioides Histoplasma
* Modificado de Marra. Opportunistic infections in Aids.	

Tabla 5. Relación entre CD 4 y compromiso del SNC

Recuento CD 4	Complicación
800	Guillain Barré Polimiositis Meningitis crónica por VIH
400	Demencia Neuropatía
200	Toxoplasmosis Criptococosis Coccidioidomicosis Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva Linfoma SNC Citomegalovirus Encefalitis por CMV

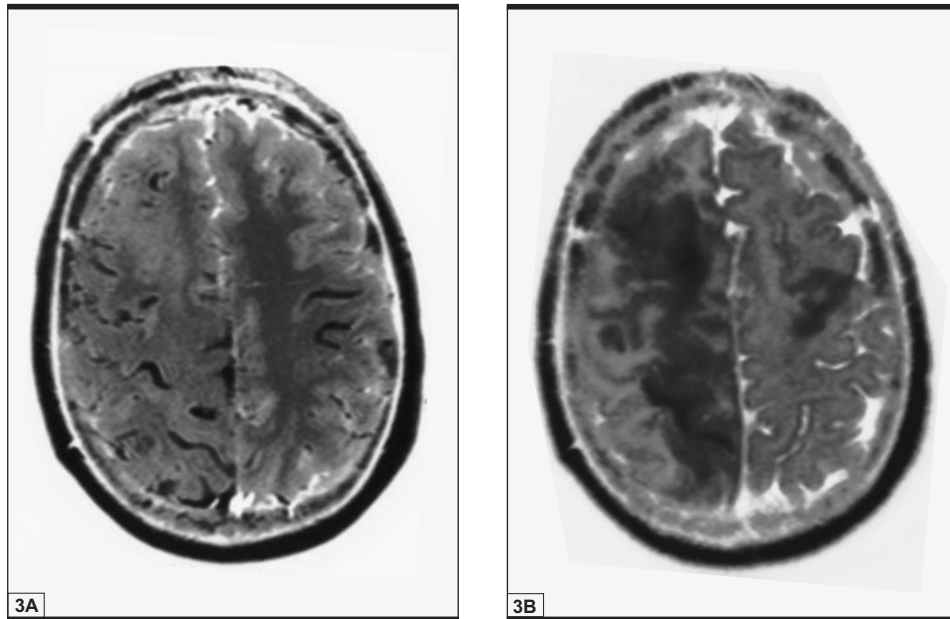


Figura 3. 3A: secuencia eco de espín rápido (TSE) con tiempos cortos (TR 500, TE 20 ms), luego de la administración de medio de contraste paramagnético (Gadolinio - DTPA), 0.1 mmol/kg. Se demuestra importante realce meningeo bilateral, más acentuado en la región parietal posterior del hemisferio cerebral derecho, por meningoencefalitis (criptococosis). 3B: secuencia Inversión-Recuperación con atenuación de líquido cefalorraquídeo (FLAIR) (TR 8000, TE 120, TI 1900 ms). Importante edema parietal bilateral, más acentuado en el lado derecho por meningoencefalitis (criptococosis). (Dr. Anibal J, Morillo, Centro de Resonancia Magnética, Hospital Universitario de San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana).

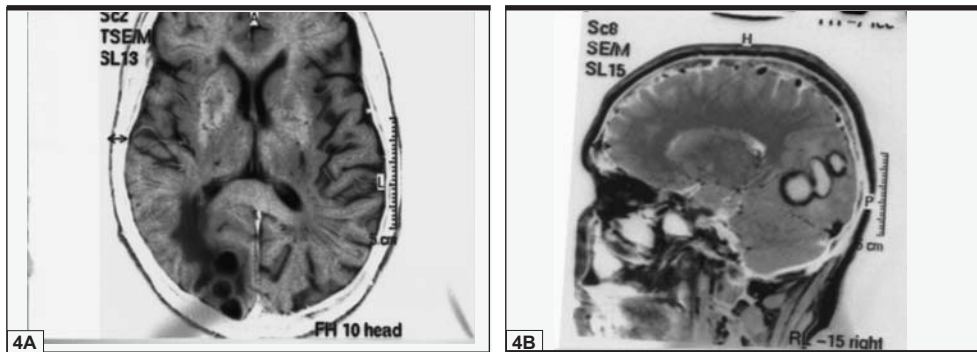


Figura 4. 4A: secuencia TSE con tiempos largos (TR 3000, TE 120 ms). Corte transversal a la altura de la región gangliobasal. En el lóbulo occipital derecho hay tres lesiones redondeadas de aspecto quístico con importante edema perilesional que se extiende predominantemente hacia la vía óptica posterior derecha (criptococosis). 4B: secuencia TSE con tiempos cortos (TR 500, TE 20 ms), luego de la administración de medio de contraste paramagnético (Gadolinio - DTPA), 0.1 mmol/kg. Corte parasagital derecho. Las tres lesiones redondeadas del lóbulo occipital muestran realce en patrón anular, indicativo de contenido líquido o necrótico (criptococosis). (Dr. Anibal J. Morillo, Centro de Resonancia Magnética, Hospital Universitario de San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana).

de la enfermedad. Generalmente se acompaña de neumopatía y el cuadro clínico se caracteriza por cefalea, irritación meníngea, alteraciones mentales, neuropatías craneanas y/o hipertensión endocraneana (Figuras 3 y 4). El LCR varía desde una normalidad total en el citoquímico a hipogluorraquia con celularidad a expensas de linfocitos. La prueba de detección de antígenos es positiva, así como el cultivo. Se recomienda buscar en forma persistente las levaduras con la coloración de tinta china que es altamente sensible. El tratamiento se realiza con anfotericina B (0,7 mg/kg/día IV) con 5-fluorocitocina 100 mg/kg/día VO, repartido en 4 dosis por 2 semanas seguido por fluconazol 400 mg/día VO hasta completar 10 semanas (Tabla 6). La terapia aguda debe continuarse hasta que el LCR se esterilice con negativización del cultivo, así como una disminución de por lo menos cuatro diluciones en la titulación de antígenos. El tratamiento de mantenimiento debe ser de por vida con fluconazol 200 mg/día.

Tabla 6. Terapia para meningitis por *criptococo*

<p>Anfotericina B 0,7 mg/kg/día IV más 5 fluorocitocina 100 mg/kg/día VO, repartido en 4 dosis por 2 semanas, seguido por fluconazol 400 mg/día VO hasta completar 10 semanas.</p> <p>Duración: Continuar tratamiento hasta esterilización de LCR</p> <p>Mantenimiento de por vida: fluconazol 200 mg /día VO</p>
<p>* Modificado de Marra. Opportunistic infections in Aids.</p>

Toxoplasmosis

Antes del advenimiento de los potentes tratamientos antirretrovirales y de la utilización de la profilaxis para la encefalitis casi 60% de todas las lesiones focales correspondían a infección por toxoplasma. Este porcentaje ha llegado a aumentarse hasta 80% cuando aparecen títulos de anticuerpos antitoxoplasma mayores de 1 en 64. La encefalitis por toxoplasma es causada por la reactivación de una infección latente en 95% de los casos. El *Toxoplasma gondii*, protozooario intracelular, produce abscesos necrotizantes multifocales con predilección ganglio-basal (Figura 5). Se presenta en 10 a 30% de los casos con fiebre, alteraciones mentales, convulsiones y signos neurológicos focales de evolución subaguda. La TAC cerebral o la resonancia magnética demuestran lesiones múltiples gangliobasales que toman el medio de contraste en anillo, siendo altamente sugestivas mas no específicas, pues el linfoma primario del SNC puede presentar imágenes similares. La biopsia cerebral debe ser considerada cuando no hay respuesta al tratamiento o cuando las pruebas serológicas son negativas. Los casos confusos con sospecha del linfoma del SNC también requieren de este procedimiento.

El tratamiento se debe iniciar empíricamente con pirimetamina a una dosis de carga de 100 a 200 mg VO y luego 75 a 100 mg/día asociada a sulfadiazina 6 g/día (1,5 a 2 gm VO /cada ocho horas), o clindamicina 600 a 900 mg cada ocho horas por vía oral, más ácido fólico 10 a 50 mg VO por seis semanas (Tabla 7). Con este tratamiento hay mejoría clínica y radiológica entre una y cuatro semanas. Los esteroides se deben reservar como coadyuvantes en grandes

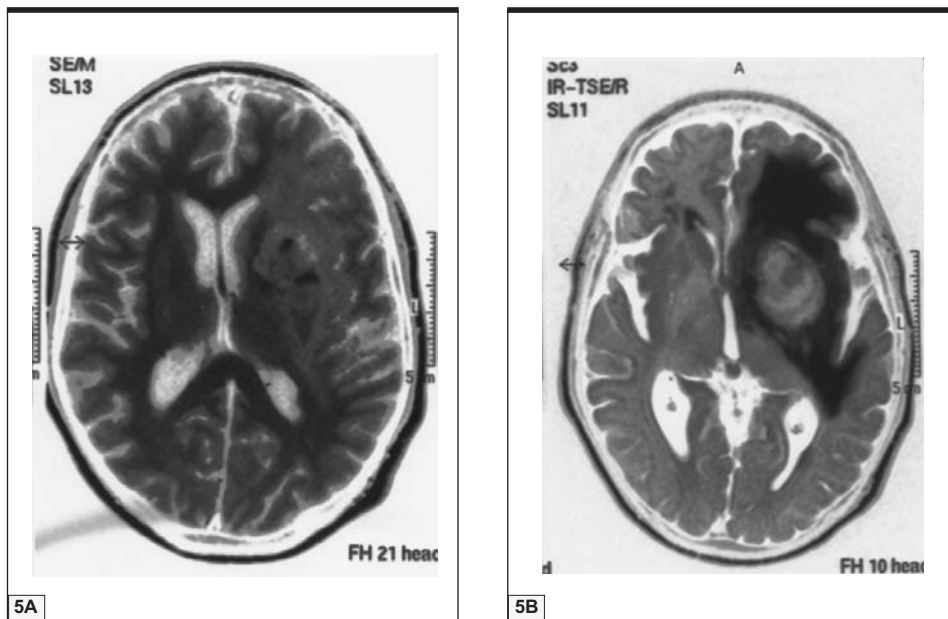


Figura 5. 5A: Secuencia TSE simple con tiempos cortos (TR 500, TE 20 ms). En el lado izquierdo (región ganglio basal) se aprecia una lesión redondeada de señal heterogénea, con moderado efecto de masa y compromiso hemorrágico, demostrado como áreas de alta señal en el interior de la lesión (toxoplasmosis). 5B: Secuencia FLAIR (TR 8000, TE 120, T1 1900 ms). La masa gangliobasal derecha es de señal relativamente baja y se asocia a extenso edema perilesional que se extiende por la sustancia blanca hacia las regiones frontal, insular y temporal. En el interior de la lesión redondeada, las áreas de alta señal corresponden a focos hemorrágicos. (toxoplasmosis). (Dr. Anibal J. Morillo, Centro de Resonancia Magnética, Hospital Universitario de San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana).

Tabla 7. Terapia aguda en toxoplasmosis del SNC.

Terapia aguda (duración hasta 6 semanas)		
Pirimetamina	100-200 mg vo y luego 75-100 mg vo por día	más
Sulfadiazina	1,5 - 2 g vo dividida en 4 tomas c/6h	o
Clindamicina	600-900 mg vo dividida en 3 tomas cada 8h	más
Acido Fólnico	10 - 50 mg vo por día	

* Modificado de Marra. Opportunistic infections in Aids.

lesiones con severa hipertensión endocraneana que amenace la vida del paciente. Otros medicamentos utilizados son azitromicina, claritromicina y dapsona. Se debe continuar el tratamiento de por vida con pirimetamina 25 a 50 mg/día, más sulfadiazina 1 g tres veces al día, o clindamicina 300 a 450 mg tres veces al día, más ácido fólnico 10 a 50 mg/día

Infección por Citomegalovirus

En la población general la infección por citomegalovirus (CMV) es frecuente y generalmente benigna. El CMV es causante de morbimortalidad, hasta en 20% afecta la retina (retinitis por necrosis retiniana progresiva), tracto gastrointestinal, hígado, pulmones y SNC. El cuadro clínico es indistinguible de la demencia VIH con deterioro de las funciones mentales. El tratamiento de esta entidad se hace con ganciclovir o foscarnet (trisodio-fosfonoformato), con preferencia del primero, ya que se tienen menos efectos secundarios.

Tuberculosis

La tuberculosis (TBC) extrapulmonar ocurre en estado avanzado de la infección por VIH y compromete los ganglios linfáticos, médula ósea y SNC. El compromiso neurológico más frecuente es la forma meningoencefálica con recuentos de CD 4 entre 250 y 400. Las formas clínicas y el LCR no se han modificado por la infección por VIH. El diagnóstico por examen directo de LCR tiene una positividad que oscila entre 5 a 25% y el cultivo entre 25 y 85% con un promedio casi de 50%. La prueba con adenosin - deaminasa (ADA) puede producir falsos positivos con hemorragia subaracnoidea, neurobrucelosis, linfoma con inflamación meníngea y sarcoidosis pero no se encuentra estandarizada en nuestro medio. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) tampoco está estandarizada y es más sensible que el examen microscópico y cultivo juntos. El tratamiento se realiza con drogas que destruyan el organismo intra y extracelularmente. Debe tenerse en cuenta que algunos medicamentos antivirales inhibidores de proteasas pueden disminuir la actividad de la rifampicina, por lo cual se utiliza rifabutina y otros esquemas que incluyen hasta cinco medicamentos cuando se presenta resistencia.

Neurosífilis

Aunque la sífilis no es estrictamente una infección oportunista, el curso natural de la enfermedad se ve marcadamente acelerado, presentando manifestaciones terciarias (neurosífilis) tempranamente. Los exámenes séricos no treponémicos (VDRL, RPR) son algunas veces no reactivos en pacientes con neurosífilis tardías, pero las pruebas serológicas treponémicas (FTA - ABS, MHA -TP) casi siempre son reactivas. El LCR muestra pleocitosis mononuclear y elevación de proteínas. El VDRL en el LCR es reactivo en 30 a 70% de los pacientes. El *T.pallidum* puede demostrarse en LCR usando PCR particularmente en sífilis temprana. El tratamiento se realiza con penicilina cristalina 3 a 4 millones U cada 4 horas por 10 a 14 días o penicilina procaínica 2.4 millones de unidades IM /día más probenecid 500 mg/vo cuatro veces al día, ambos por 10 a 14 días.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Otra virosis oportunista que se presenta en el SIDA es causada por el virus JC-SV40, responsable de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, patológicamente caracterizada por la destrucción de la oligodendroglia. Como su nombre lo indica, la enfermedad progresa inexorablemente. La combinación antirretroviral que incluye inhibidores de proteasa ha disminuido los niveles

plasmáticos de VIH-RNA, mejorando la supervivencia de los pacientes. El arabinósido de citocina (Ara-C) dado en forma intratecal o IV no ha demostrado beneficio en los estudios de seguimiento. Otras terapias experimentales incluyen interferon alfa y cidofovir.

Bibliografía

- **Arendt G, von Giesen HJ, Hefter H, et al.** Long-term course and outcome in AIDS patients with cerebral toxoplasmosis. *Acta Neurol Scand* 1999;100: 178-174.
- **Ciacci JD, Tellez C, VonRoenn J, Levy RM.** Lymphoma of the central nervous system in AIDS. *Semin Neurol* 2000;19: 213-221.
- **Clifford DB.** Human immunodeficiency virus-associated dementia. *Arch Neurol* 2000;57: 321-4.
- **Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, et al.** HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999;52: 623-625.
- **Cohen BA.** Neurologic manifestations of toxoplasmosis in AIDS. *Semin Neurol* 2000;19: 201-11.
- **Grulich AE.** AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 21 suppl 1:S27-30, 1999.
- **Jongen PJ, Doesburg WH, Ibrahim-Stappers JL, et al.** Cerebrospinal Fluid C3 and C4 indexes in immunological disorder of the central nervous system. *Acta Neurol Scand* 2000;0: 116-21.
- **Lanska DJ.** Epidemiology of human immunodeficiency virus infection and associated neurologic illness. *Semin Neurol* 1999;19: 105-111.
- **Marra CM.** Bacterial and fungal brain infections in AIDS. *Semin Neurol* 2000;19: 177-84.
- **Marra CM.** Opportunistic Infections in AIDS. American Academy of Neurology. San Diego. 52nd Annual Meeting, 2000.
- **McArthur J.** AIDS 1999 and Advances in Therapy. American Academy Of Neurology. Toronto. 51st Annual Meeting, 1999
- **McArthur J.** HIV-Associated Dementia. American Academy of Neurology. San Diego. 52nd Annual Meeting, 2000
- **McArthur J.** AIDS 2000: Epidemiology and Therapy. American Academy of Neurology. San Diego. 52nd Annual Meeting, 2000
- **Nasir S, DeAngelis LM.** Update on the management of primary CNS lymphoma. *Oncology* 2000; 14: 228-234; discussion 237-242.
- **Nath A.** HIV related dementia. American Academy of Neurology. San Diego. 52nd Annual Meeting 2000.
- **Nicolas C, Truchetet F, Christian B, et al.** Large crusted ulceration of the scalp: first manifestation of cryptococcosis in an AIDS patient. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 27: 188-190.
- **Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, et al.** A comparison of itraconazole vs. Fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycosis Study Group. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 291-296.
- **Sánchez-Portocarrero J, Perez Cecilia E, Romero-Vivas J.** Infection of the central nervous system by Mycobacterium tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus (the new tuberculosis). *Infection* 1999;27: 313-7.
- **Singh B, Poluri A, Shaha AR, Michuart P, Har-El G, Lucente FE.** Head and neck manifestations of non-Hodgkin's lymphoma in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Otolaryngol* 2000;21:10-3.