

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**CORRELACIÓN CLÍNICA DE AFECCIONES NEUROLÓGICAS Y SÍNDROME DE ESCAPE  
VIRAL EN ADULTOS CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**MONOGRAFÍA**

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Kevin Josué de León Figueroa**

**Angello Steven Dávila Fernández**

**Médico y Cirujano**

Ciudad de Guatemala, julio de 2021

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

- |                                    |           |               |
|------------------------------------|-----------|---------------|
| 1. KEVIN JOSUÉ DE LEÓN FIGUEROA    | 201500100 | 3017139600101 |
| 2. ANGELLO STEVEN DÁVILA FERNÁNDEZ | 201500106 | 3001794130101 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**CORRELACIÓN CLÍNICA DE AFECCIONES NEUROLÓGICAS  
Y SÍNDROME DE ESCAPE VIRAL EN ADULTOS  
CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

Trabajo asesorado por el Dr. José Domingo Barrientos Guerra y revisado por Dra. Claudia Milagro Wong Taracena de Liu, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el catorce de julio del dos mil veintiuno

  
Dra. Magda Francisca Velásquez Toham  
Coordinadora de la COTRAG

  
USAC  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN -COTRAG-

  
  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
Jorge Fernando Orellana Oliva  
DECANO

Vo.Bo. Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva, PhD.  
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. KEVIN JOSUÉ DE LEÓN FIGUEROA 201500100 3017139600101
2. ANGELLO STEVEN DÁVILA FERNÁNDEZ 201500106 3001794130101

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**CORRELACIÓN CLÍNICA DE AFECCIONES NEUROLÓGICAS  
Y SÍNDROME DE ESCAPE VIRAL EN ADULTOS  
CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

El cual ha sido revisado y aprobado por la Dra. María Estela Vásquez Alfaro, profesora de esta Coordinación y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados por esta Coordinación, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el catorce de julio del año dos mil veintiuno.

**"D Y ENSEÑAD A TODOS"**

  
Dra. Magda Francisca Velásquez Tz'uc  
Coordinadora de la COTRAG



COORDINACIÓN DE TRABAJOS  
DE GRADUACIÓN  
COTRAG

Guatemala, 14 de julio del 2021

Doctora  
Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora de la COTRAG  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. KEVIN JOSUÉ DE LEÓN FIGUEROA
2. ANGELLO STEVEN DÁVILA FERNÁNDEZ



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**CORRELACIÓN CLÍNICA DE AFECCIONES NEUROLÓGICAS  
Y SÍNDROME DE ESCAPE VIRAL EN ADULTOS  
CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

**FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES**

Asesor: Dr. José Domingo Barrientos Guerra



Dr. José D. Barrientos Guerra  
Neurología Clínica  
Cotrag

Revisora: Dra. Claudia Milagro Wong Taracena de Liu

Reg. de personal 20030265

Dra. Claudia Milagro Wong Taracena  
Médica y Cirujana  
Maestría en Salud Pública  
con Énfasis en Epidemiología  
C. Jurídico # 16,199

## DEDICATORIA

### A DIOS

Por permitirme conocer que la vida está llena de oportunidades y de su mano podré alcanzar cada uno de los objetivos planteados para mi vida.

### A MIS FAMILIARES

A mi mamá Dalila Figueroa, a mi papá Edgar De León (Q.E.P.D), mi abuela Idalia Figueroa, mis hermanos Geovany y Cristian, Willy, mis tíos Yovany, Román, Marvin (Paco), Ever, a mis padrinos Sandrita y Russell, a mis primos Angello, Bryan (mi padrino de graduación), Derek, por estar siempre presentes apoyando cada uno de los sueños que me he propuesto.

### A MIS AMIGOS

Hanks Luna, Hugo Cardona, Jorge Cardona, Kevin Cardona, Bryan Huitz, Henry Regalado, Juan Carlos González, por estar siempre presentes en cada uno de los momentos de mi vida apoyándome y enseñándome a ser un buen profesional.

KEVIN JOSUÉ DE LEÓN FIGUEROA

**A Dios** por darme la oportunidad de vivir, brindarme fortaleza y motivación a lo largo del proceso de mi formación profesional, para poder servir al prójimo mediante su amor eterno y sabiduría. **A mis padres Russell Dávila y Sandra Fernández y mi hermano Bryan Dávila** por ser personas indispensables para mi vida, por ser un gran ejemplo a seguir, por su apoyo y amor incondicional. **A mi familia y amigos** por contar con su apoyo y consejos para ser un buen profesional.

“Si el hacha pierde su filo, y no se vuelve a afilar, hay que golpear con más fuerza. El éxito radica en la acción sabia y bien ejecutada” Eclesiastés 10:10 (NVI 1999)

“Por lo tanto, como escogidos de Dios, santos y amados, revístanse de afecto entrañable y de bondad, humildad, amabilidad y paciencia.” Colosenses 3:12 (NVI 1999)

ANGELLO STEVEN DÁVILA FERNÁNDEZ

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A DIOS**

Por brindarme la fuerza para culminar esta importante etapa de mi vida

### **A MI MADRE, MI PADRE Y MI ABUELA**

Por enseñarme a luchar y perseverar para alcanzar mis sueños

### **A MIS HERMANOS, DEMÁS FAMILIA Y AMIGOS**

Por estar siempre presentes en cada uno de los momentos de mi proceso de formación

### **A MIS DOCENTES UNIVERSITARIOS Y PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS Y DEL HOSPITAL ROOSEVELT**

Por ser la piedra angular en mi formación como médico y cirujano

### **A LA DRA. CLAUDIA WONG, EL DR. JOSÉ DOMINGO BARRIENTOS Y LA DRA. MARÍA ESTELA VÁSQUEZ**

Por hacer posible la realización del presente trabajo de graduación

KEVIN JOSUÉ DE LEÓN FIGUEROA

Agradezco a la **Universidad de San Carlos de Guatemala** por ser mi casa de estudios y formación profesional, a la **Facultad de Ciencias Médicas** por brindar el apoyo de la formación académica como profesional de la salud, a los hospitales escuela de Guatemala que brindan su servicio y tiempo para la enseñanza continua para mi formación académica, a mi asesor **Dr. José Domingo Barrientos Guerra**, y revisoras **Dra. Claudia Milagro Wong Taracena de Liu** y **Dra. María Estela Vásquez Alfaro**, por su apoyo durante la realización de este trabajo de graduación.

ANGELLO STEVEN DÁVILA FERNÁNDEZ

# ÍNDICE

<b>Prólogo</b> .....	i
<b>Introducción</b> .....	iii
<b>Objetivos</b> .....	vi
<b>Métodos y técnicas</b> .....	vii
<b>Contenido temático</b>	
<b>Capítulo 1. Mecanismos fisiopatológicos</b> .....	1
<b>Capítulo 2. Agentes etiológicos</b> .....	12
<b>Capítulo 3. Afecciones neurológicas</b> .....	21
<b>Capítulo 4. Análisis</b> .....	30
<b>Conclusiones</b> .....	36
<b>Recomendaciones</b> .....	38
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	39
<b>Anexos</b> .....	48



### **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.



## PRÓLOGO

Las enfermedades infecciosas forman parte de la práctica diaria de todo médico y representan un ámbito muy amplio que a lo largo de la historia ha tenido importantes implicaciones en la salud global. Uno de los agentes infecciosos de interés es el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (*VIH*), el cual, a pesar de tener alrededor de 40 años desde sus primeras descripciones en la década de 1980, continúa siendo un reto para el gremio médico debido a la amplia gama de complicaciones en diferentes sistemas, como el sistema nervioso central (SNC). Es importante reconocer su implicación sobre la afectación en diferentes sistemas del cuerpo humano, de los cuales el sistema nervioso parece ser uno de los que son gravemente afectados.

En el presente trabajo se abordará la correlación clínica de las afecciones neurológicas y el Síndrome de Escape Viral en adultos con *VIH*. A lo largo del trabajo se presenta la introducción, los objetivos que guían el contenido del trabajo, el método utilizado y cuatro capítulos. En el primer capítulo se describen los mecanismos fisiopatológicos del Síndrome de Escape Viral, en el segundo capítulo se presentan las etiologías más frecuentes del mismo, en el tercer capítulo se indican las principales afecciones neurológicas asociadas a la entidad sindrómica, por último, en el cuarto capítulo se desarrolla un análisis sobre los capítulos previamente presentados, de tal manera que se cumpla el objetivo general el cual consiste en: Determinar la correlación clínica de afecciones neurológicas y Síndrome de Escape Viral en adultos con Virus de Inmunodeficiencia Humana. El trabajo presenta conclusiones, recomendaciones y finaliza con las referencias bibliográficas utilizadas.

Debido a la relación existente entre la infección por *VIH* y distintas complicaciones orgánicas, entre las que se encuentran las afecciones neurológicas secundarias al Síndrome de Escape Viral, siendo las mismas de distinta índole, entre las que podemos encontrar: Infecciones oportunistas, síndromes neurocognitivos, afecciones sensitivas y motoras; las mismas producidas independientemente de la presencia de un tratamiento adecuado en el individuo afectado, es importante la realización de una descripción detallada sobre el tema del Síndrome de Escape Viral en pacientes adultos con *VIH*, para comprender de una manera adecuada cada una de sus complicaciones y trastornos derivados, abordando de esta manera el Síndrome de Escape Viral de una manera holística y detallada.

La elaboración de la presente monografía fue un desafío académico para ambos autores y para el asesor y revisor, ya que es un tema poco estudiado alrededor del mundo, por lo cual el

material bibliográfico encontrado en las distintas bases de datos académicas y literatura gris era muy limitado, especialmente en cuanto a estudios realizados en humanos, sin embargo, la búsqueda y análisis de los artículos y publicaciones disponibles permitió un mejor análisis de la información obtenida, con lo cual se fue dilucidando cada vez más la información necesaria para cumplir con cada uno de los objetivos planteados al inicio de la investigación, hasta lograr describir la correlación clínica que se ha estudiado entre las afecciones neurológicas y el Síndrome de Escape Viral en adultos con *VIH*.

## INTRODUCCIÓN

La infección por el *VIH* contaba con un total de 37.9 millones de personas infectadas aproximadamente alrededor del mundo hasta el año 2018, de los cuales 36.9 millones corresponden a personas mayores a 15 años de edad según estadísticas presentadas por la ONUSIDA.<sup>1,2</sup> En América Latina y el Caribe durante el año 2018 se produjeron alrededor de 100 000 infecciones nuevas, teniendo un aumento aproximadamente del 7% con respecto a las estadísticas del año 2010, principalmente en la población masculina con edades comprendidas entre 15-49 años.<sup>2,3</sup> En Guatemala al final del año 2018 se contabilizaron 2 300 nuevas infecciones, siendo la mayoría en pacientes mayores a 15 años de sexo masculino (52%), teniendo una cobertura con Terapia Antirretroviral (TAR) en aproximadamente un 72% de los pacientes.<sup>2,3</sup>

La infección puede variar desde presentaciones agudas con sintomatología general, hasta un estado crónico de inmunosupresión, dando lugar al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Las complicaciones neurológicas derivadas de la infección por *VIH* pueden dividirse en dos grandes grupos: Las que son directamente producidas por la infección del virus y las secundarias como resultado de la inmunosupresión.<sup>1</sup> Desde la introducción TAR en el año 1996 ha disminuido la prevalencia de complicaciones como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y linfoma primario del SNC. Sin embargo, debido a la mayor supervivencia con el uso de esta terapia, se ha encontrado una mayor comorbilidad por enfermedades cerebrovasculares, desordenes neurocognitivos asociados al *VIH*, lesión inducida por antirretrovirales (ART), y el síndrome de reconstitución inflamatoria inmune (IRIS).<sup>4</sup>

A pesar de la utilización de una TAR adecuada,<sup>5</sup> los pacientes desarrollan una entidad denominada Síndrome de Escape Viral, la cual se define como la detección de carga viral de VIH >50 copias por mililitro (copias/ml) en líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con cargas virales <50 copias/ml o indetectables en plasma.<sup>6,7</sup> Se han propuesto distintos mecanismos fisiopatológicos del Síndrome de Escape Viral, como una menor penetración de los ART a nivel de sistema nervioso o bien una resistencia a los distintos esquemas de tratamiento, lo cual predispone a una replicación viral constante a este nivel,<sup>8</sup> también se han encontrado algunos mecanismos moleculares implicados en el apareamiento de dicha patología, como la demostración del tropismo que posee el *VIH* por los pericitos que forman parte de la barrera hematoencefálica, encontrando indicios de una replicación constante en las estructuras del SNC como consecuencia de un daño permanente de este mecanismo de barrera.<sup>9</sup>

Se ha descrito que la replicación viral elevada a nivel de SNC se relaciona con un estado proinflamatorio, con una elevación de la producción de citocinas como interleucina 1B (*IL-1B*), *IL-17*, factor de necrosis tumoral alfa (*TNF-α*) y la proteína *neopterina* la cual es producida por los macrófagos activados ante la presencia de un proceso inflamatorio, lo cual predispone al paciente a sufrir un daño neurológico permanente, principalmente desordenes neurocognitivos como la demencia y anomalías de la sustancia blanca, observadas mediante estudios de resonancia magnética.<sup>8,10</sup> Las entidades clínicas que se han encontrado más frecuentemente en el contexto del Síndrome de Escape Viral corresponden a manifestaciones sensitivas, motoras y cognitivas.<sup>11</sup>

Debido a inmunodepresión por *VIH*, surgen también infecciones oportunistas a nivel del SNC, entre las cuales se menciona la infección por *Toxoplasma Gondii* (TG) la cual constituye la infección oportunista más común en el sistema nervioso en pacientes con SIDA.<sup>12</sup> Otras infecciones incluyen criptococosis, tuberculosis meníngea, encefalitis por *Citomegalovirus* (CMV) y la infección por el virus *John Cunningham* (JC) asociado a la producción de la LMP,<sup>13</sup> una entidad menos frecuente pero importante es la encefalitis o mielitis por el virus de la *Varicela Zóster*.<sup>1</sup> Cabe resaltar que se han descrito individuos con *VIH* en quienes se ha evidenciado la presencia de Síndrome de Escape Viral, a pesar de contar con una adecuada TAR, en quienes un cambio en los esquemas de tratamiento ha mejorado el cuadro clínico en general.<sup>14</sup>

Con base a lo descrito anteriormente se presenta una monografía compilatoria con diseño de tipo descriptivo, la cual se realiza mediante la búsqueda de material bibliográfico utilizando descriptores sugeridos por las bases de datos encontradas en: Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Encabezados de Materias Médicas, por sus siglas en inglés *Medical Subject Headings* (MeSH), y como conector lógico el término “AND”, utilizando dichos descriptores en las siguientes bases de datos: Catálogo en línea de la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio De León Méndez”, Hinari, PubMed y Google Scholar, se procede a ordenar cada una de las fuentes bibliográficas de forma temática con ayuda del gestor bibliográfico Mendeley, luego de los procesos mencionados se realiza una revisión exhaustiva de estudios de cohorte, de casos y controles, ensayos clínicos, reportes de caso y literatura gris, realizando un resumen de cada una de las fuentes bibliográficas utilizadas, para luego plasmar la información en tres capítulos que permiten responder a la pregunta general de la investigación, siendo la misma: ¿Cuál es la correlación clínica de afecciones neurológicas y Síndrome de Escape Viral en adultos con Virus de la Inmunodeficiencia Humana?

En el primer capítulo se presentan los mecanismos fisiopatológicos del apareamiento del Síndrome de Escape Viral, en el segundo se presentan los agentes etiológicos de dicha entidad sindrómica, en el tercer capítulo se presentan las afecciones neurológicas asociadas al Síndrome de Escape Viral, por último, en el cuarto capítulo se realiza un análisis de la información contenida en los capítulos anteriores, se presentan una serie de conclusiones y recomendaciones, con lo cual se establecen los hallazgos realizados mediante la revisión bibliográfica del tema en cuestión.

Con lo cual se puede concluir que, en el contexto de todo paciente que cursa con una infección por *VIH* es importante conocer cada una de las complicaciones que pueden llegar a presentarse en el transcurso de la historia natural de la enfermedad, en este caso nos enfocamos principalmente en las afecciones neurológicas, las cuales pueden ser secundarias al Síndrome de Escape Viral, presentándose particularmente como manifestaciones sensitivas, motoras y neurocognitivas e infecciones del SNC, a pesar de contar el paciente con un tratamiento adecuado en estadios crónicos de la infección.<sup>6</sup>

# OBJETIVOS

## General

- Determinar la correlación clínica de afecciones neurológicas y Síndrome de Escape Viral en adultos con Virus de Inmunodeficiencia Humana.

## Específicos

1. Describir los mecanismos fisiopatológicos del apareamiento del Síndrome de Escape Viral en adultos con Virus de Inmunodeficiencia Humana.
2. Establecer los agentes etiológicos del Síndrome de Escape Viral en adultos con Virus de Inmunodeficiencia Humana.
3. Identificar las afecciones neurológicas asociadas al Síndrome de Escape Viral en adultos con Virus de Inmunodeficiencia Humana.

## MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se presenta una monografía de tipo compilativo con diseño descriptivo, la cual es desarrollada mediante la revisión bibliográfica con respectivo análisis e interpretación de lo contenido en libros, revistas, artículos y bases de datos, que poseen información ya establecida con respecto a los procesos a investigar. También se procede a tomar información a partir de estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos clínicos, reportes de caso y literatura gris, la cual consiste principalmente de tesis de pre y postgrado, de modo que se permita redactar la monografía de una manera concreta y concisa, con lo cual la búsqueda de contenido adecuado permite un desarrollo preciso y la descripción de los aspectos del tema a investigar, presentando los resultados más importantes y relevantes de los estudios seleccionados, para finalmente responder la pregunta principal y cumplir con los objetivos planteados al inicio de la investigación.

Con respecto a los descriptores utilizados para la búsqueda de las distintas fuentes de información, se emplean los sugeridos por las bases de datos: Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Encabezados de Materias Médicas, por sus siglas en inglés *Medical Subject Headings* (MeSH), como conector lógico se utiliza el término “AND” para conectar dos términos separados, con el fin de lograr obtener información que relaciones a ambos. Entre las bases de datos utilizadas para la compilación de los distintos materiales bibliográficos se encuentra el catálogo en línea de la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio De León Méndez”, Hinari, PubMed y Google Scholar. La búsqueda de los materiales a utilizar se realiza mediante descriptores en conjunto con el conector lógico en las distintas bases de datos de búsqueda mencionadas anteriormente, como se muestra en el anexo 1, se utilizan filtros de idioma, utilizando únicamente aquellos materiales bibliográficos que se encuentran publicados en inglés y español, así como el tiempo de publicación, el cual no debe ser mayor a 5 años.

En las distintas plataformas se realiza primero una búsqueda sin filtros de tipo de estudio, posteriormente se aplican los distintos filtros, específicamente en las categorías de: revisión sistemática de ensayos clínicos controlados, ensayos clínicos controlados, revisión sistemática de estudios de cohorte, estudio individual de cohortes de baja de calidad, revisión sistemática de casos y controles, estudios individuales de casos y controles, arrojando de esta manera distintas cantidades de artículos dependiendo del diseño de investigación, como se muestra en el anexo 2.

En cuanto a la literatura gris se utiliza como complemento a los estudios ya descritos anteriormente, la cual consiste principalmente en tesis de pre y postgrado. También se utilizan como bibliografía complementaria libros de texto de medicina interna, neurología e infectología, como se muestra en el anexo 3.

Luego de la búsqueda de los distintos materiales bibliográficos a utilizar se procede a ordenar las referencias bibliográficas en el gestor bibliográfico *Mendeley*, organizando de una manera temática los artículos y fuentes de información necesarias para completar la monografía en base a los objetivos planteados al inicio de la investigación.

Posteriormente se procede a leer y analizar la información contenida en cada uno de los artículos y fuentes de información a utilizar, se emplea la realización de resúmenes en los cuales se contiene la información y datos más importantes de cada estudio para posteriormente plasmar la información contenida en el cuerpo del trabajo de la monografía, aplicando y respetando las normas de redacción y ortografía, para mostrar la información más sustancial e importante que permita alcanzar el objetivo general de la investigación que consiste en determinar la correlación clínica de afecciones neurológicas y Síndrome de Escape Viral en adultos con Virus de Inmunodeficiencia Humana, mediante la redacción de tres capítulos que responden cada uno de los mismos a los objetivos específicos de la investigación, con el fin principal de describir la correlación clínica entre el Síndrome de Escape Viral y las afecciones neurológicas.



# CAPÍTULO 1. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL SÍNDROME DE ESCAPE VIRAL

## SUMARIO

- Estructura general del Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
- Mecanismo general de infección.
- Mecanismo de entrada del Virus de la Inmunodeficiencia Humana al sistema nervioso central.
- Mecanismos de afectación de líneas celulares específicas en el tejido nervioso.
- Tratamiento antirretroviral y líquido cefalorraquídeo.
- Definición y características del Síndrome de Escape Viral.
- Métodos de estudio de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en sistema nervioso central.

Para la adecuada comprensión de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el apareamiento del Síndrome de Escape Viral es necesario conocer la estructura general del *VIH*, así como los factores moleculares que permiten la unión y entrada de los viriones a las distintas células afectadas en el SNC, lo cual lleva a una replicación constante a nivel del LCR, generando de esta manera el ambiente ideal para mantener cargas virales aumentadas comparadas con las encontradas en el plasma de los individuos afectados.

### 1.1. Estructura general del Virus de la Inmunodeficiencia Humana

El *VIH* pertenece al género *Lentivirus*, de la familia *Retroviridae*, subfamilia *Orthoretrovirinae*. Con base a la diferenciación de los antígenos virales se clasifica en dos subtipos *VIH-1* y *VIH-2*. La infección por *VIH* lleva a un descenso progresivo del conteo de linfocitos T *CD4+*, con lo cual se alcanza una inmunosupresión en el individuo infectado, dando lugar a la entidad clínica denominada como SIDA.<sup>15, 16</sup>

Morfológicamente el *VIH-1* es un virión esférico, con un diámetro aproximado de 110 nanómetros (nm), la cápside icosaédrica viral se encuentra envuelta por una membrana lipídica doble que es tomada de la célula infectada del hospedador. La cápside a su vez contiene una nucleocápside que contiene el material genético del virión.<sup>15</sup>

Filogenéticamente hablando el *VIH-1* se subdivide en los grupos *M*, *N*, *O* y *P*, respectivamente, los virus pertenecientes al grupo *M*, que es el virus con mayor circulación a nivel mundial (20% aproximadamente) se subdividen a su vez, en los subtipos *A* a la *D*, *F* a la *H*, *J* y *K*.<sup>15</sup>

El genoma del *VIH-1* es generado por la transcripción inversa del ácido ribonucleico (ARN) del virus en ácido desoxirribonucleico (ADN), el cual es integrado al genoma de la célula del hospedador humano, dando lugar al proceso de transcripción y traducción, generando de esta manera la producción de proteínas estructurales para la creación de nuevas partículas virales y posteriormente un virión maduro.<sup>16</sup> El genoma viral contiene en ambas terminaciones (5' y 3') secuencias de repetición terminal larga (*LTR*, por sus siglas en inglés). Iniciando con un marco de lectura 5' a 3' se encuentra en primer lugar el gen *gag* que da lugar a la traducción de las proteínas estructurales de la membrana externa (*MA*, *p17*), la cápside (*CA*, *p24*), la nucleocápside (*NC*, *p7*) y una proteína estabilizadora de los ácidos nucleicos de tamaño más pequeño. Siguiendo el marco de lectura se encuentra el gen *pol* el cual codifica las enzimas proteasa (*PR*, *p12*), transcriptasa inversa (*RT*, *p51*), la RNAasa H (*p15*) y la integrasa (*IN*, *p32*). Por último, en el marco de lectura aparece el gen *env*, el cual da origen a las glicoproteínas de la envoltura, la proteína de la superficie (*gp 120*), y la proteína transmembrana (*gp 41*), que en conjunto dan origen a la estructura conocida como *gp160*.<sup>15</sup>

Es importante mencionar que además de las proteínas estructurales antes mencionadas el genoma viral también codifica para proteínas reguladoras, que son importantes para la transcripción viral, entre las que se encuentran: *Tat* (proteína transactivadora), *Rev* (proteína reguladora del empalme de RNA), *Nef* (factor de regulación negativa), *Vif* (factor de infectividad viral), *Vpr* (proteína vírica r) y *Vpu* (proteína vírica única).<sup>15</sup> Todas estas estructuras antes mencionadas son importantes para el ciclo replicativo de los viriones dentro de las células del hospedador humano.

## **1.2. Mecanismo general de infección**

El *VIH* se transmite por contacto sexual, sangre y hemoderivados, transmisión vertical ya sea durante el parto, período perinatal o lactancia materna. El medio principal es sexual y se ha demostrado la presencia del virus en el líquido seminal, vaginal y cuello uterino. Factores importantes para la facilidad con que se transmite el virus mediante contacto sexual pueden ser el trauma hacia la mucosa, sea vaginal o anal, y la presencia de lesiones locales que permitan una entrada facilitada hacia mucosas. Con respecto al trauma hacia mucosa, es más fácil que ocurra trauma en mucosa anal, ya que es más débil que la vaginal. No obstante, la mucosa

vaginal tiende a estar más tiempo en contacto con líquidos seminales, por lo que la transmisión hombre-mujer es mayor que mujer-hombre. Asimismo, las lesiones locales producidas por enfermedades de transmisión sexual (ETS), permiten una mayor exposición a mucosa y facilidad de replicación del virus.<sup>17</sup>

Cabe recalcar que no todo paciente con infección por *VIH* transmitirá el virus a otra persona no infectada mediante contacto sexual. Según las guías del año 2019 del panel sobre guías de ART para adultos y adolescentes, en los pacientes que tienen TAR y carga viral <200 copias/ml se previene la transmisión sexual hacia sus parejas no infectadas. Se recomienda que las personas que inician TAR utilicen alguna forma de prevención de transmisión con sus parejas sexuales por lo menos 6 meses y hasta que la carga viral sea <200 copias/ml.<sup>18</sup>

En el tejido genital el virus se adhiere a las células de *Langherhans* al cabo de unas horas. El *VIH* ingresa preferentemente a linfocitos T *CD4+*, ya que mediante la *gp120* se une al *CD4*, con ayuda del *gp41* se une al correceptor *CCR5* o *CXCR4* de las células que las expresen, las cuales son principalmente los linfocitos T *CD4+*. Luego el virus se fusiona con la membrana celular, ingresa y por medio de la retrotranscriptasa inversa genera ADN viral. Este ingresa hacia el ADN celular del humano por medio de la integrasa. El mecanismo general de replicación del ADN celular del humano permitirá la transcripción y traducción de las proteínas virales necesarias para generar los viriones. Las proteasas del *VIH* ayudan a generar los viriones funcionales, de manera que el virus puede salir de la célula y diseminar hacia diferentes reservorios. Es necesaria una activación celular para la replicación del virus, de otra manera el virus quedará dentro de la célula de forma latente. El *VIH* induce activación del sistema inmune y utiliza ese entorno para su replicación y diseminación. El daño que realiza en el humano es debido a la inducción de apoptosis en linfocitos T *CD4+* y otras células del sistema inmune. Esto explicaría la propensión a padecer de enfermedades recurrentes como cardiovasculares, hepáticas o neoplasias malignas, debido a la persistencia de la activación inmunitaria.<sup>19</sup>

Independientemente de la vía de transmisión, ocurre una rápida migración hacia los ganglios linfáticos regionales y luego hacia varios tejidos linfoides a través del torrente sanguíneo. Posteriormente en unos 3-4 días hay una expansión local hacia las regiones paracorticales de tejidos linfoides, afectando macrófagos y linfocitos T *CD4+*. Luego se disemina hacia el sistema en 1-2 semanas y hay inducción de respuesta inmune humoral que no es capaz de controlar la viremia, en un período de semanas a años. Entre los diferentes sistemas que afecta el virus, uno de gran importancia es el SNC.<sup>19</sup>

### 1.3. Mecanismo de entrada del Virus de la Inmunodeficiencia Humana al sistema nervioso central

Se han descrito tres mecanismos principales por los cuales se da la infección y replicación del *VIH* a nivel del sistema nervioso, los cuales corresponden a:

- Transporte del *VIH* al tejido cerebral por células infectadas.
- Paso del *VIH* libre de células al cerebro.
- Liberación del *VIH* en el cerebro por el endotelio infectado.<sup>20</sup>

La barrera hematoencefálica engloba un conjunto de estructuras celulares encargadas de regular el intercambio de sustancias entre la sangre y el sistema nervioso central, además de servir como mecanismo de defensa,<sup>21</sup> la evidencia generada hasta la actualidad ha demostrado que la infección por el *VIH-1* de las células del sistema nervioso que resulta en la producción de proteínas virales tóxicas es un factor desencadenante de los trastornos neurocognitivos asociados a *VIH* (TNAV). Se ha descrito que la mayor parte de la replicación viral se da en las células de la microglía y en los macrófagos perivasculares.<sup>22</sup>

Existen varias hipótesis con respecto a la entrada del virus al SNC. Se encuentra el mecanismo del “caballo de Troya”, en el cual los virus entran al SNC a través de monocitos y linfocitos T *CD4+*. Se ha propuesto que la proteína reguladora *Tat* del *VIH-1* modifica las proteínas encargadas de mantener uniones herméticas en la barrera hematoencefálica (BHE). Otra hipótesis es que la proteína de envoltura *gp120* permite entrar al *VIH* mediante transcitosis hacia el SNC. Las citoquinas proinflamatorias *TNF- $\alpha$*  y la *IL-6* desarrollan una permeabilidad de la BHE, con la consecuente entrada del virus. Se ha propuesto que las células epiteliales infectadas con el virus expresan más *E-selectina*, la cual es una molécula de adhesión, y permite la diseminación del virus hacia el SNC.<sup>23</sup>

A través de la BHE se encuentran proteínas de unión *JAM-A* y *ALCAM* y el quimiorreceptor *CCL2*. Los monocitos *CD14+* y *CD16+* tienen en su superficie la proteína *CCR2* y aquellos que están infectados por *VIH* pueden migrar preferentemente a través de la BHE mediante estas proteínas, en respuesta a la interacción de *CCR2* y *CCL2*. Se ha demostrado que anticuerpos contra *JAM-A* y *ALCAM* y el inhibidor de *CCR2/CCL2*, *cenicriviroc*, han reducido la entrada de los monocitos infectados hacia el encéfalo.<sup>24</sup>

Los pericitos, que consisten en células incrustadas alrededor de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica por medio de prolongaciones citoplasmáticas,<sup>22</sup> juegan un papel

importante en diversas afecciones del sistema nervioso central, entre las que se pueden mencionar: Eventos cerebrovasculares (ECV), enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y tumores cerebrales.<sup>25</sup> Un estudio realizado en la Universidad de Miami, por Bertrand L, Joon H, Toborek M, demostró la infección y persistencia del VIH en los pericitos. Primero se demuestra que, los mecanismos implicados en la entrada del virus en dichas estructuras se pueden resumir en la expresión de estas células de los receptores *CCR5*, *CXCR4* y en menor medida *CD4*, los cuales son primordiales para el mecanismo de entrada del virus a las células hospedadoras, lo que indica que los pericitos pueden ser infectados tanto por cepas *R5* como *X4* del VIH-1. También se ha demostrado la capacidad del virus de producir una adecuada integración y replicación a este nivel, mediante la medición de los niveles extracelulares de la proteína *p24*, llegando a tener picos de carga viral en los días 2-3 post-infección, con un decremento a los niveles basales en los días 7-10 post-infección. Otro dato interesante de este estudio es la demostración de la infección de los pericitos en cerebros de pacientes fallecidos en quienes se tenía en diagnóstico de TNAV, lo cual demuestra claramente que estas estructuras celulares sirven de reservorio para el virus a nivel de la barrera hematoencefálica, causando disrupción de este importante mecanismo de defensa a nivel del SNC.<sup>22, 25</sup>

El impacto de la replicación viral sostenida del VIH a nivel de los pericitos, causante de una destrucción de los mismos, repercute en la barrera hematoencefálica debido a la capacidad contráctil de estas células mediante sus prolongaciones citoplasmáticas antes mencionadas, lo cual puede regular el flujo sanguíneo cerebral y mediante señales paracrinas puede influir en la rigidez de la barrera, lo que puede tener repercusión en varios trastornos del SNC.<sup>25, 26</sup> El mecanismo de la pérdida de pericitos inducida por el VIH-1 pueden ser relacionado con la exposición a proteínas virales, como las proteínas *Tat* y *gp120*, mediante la cual ha sido demostrada la producción de factores como el factor de crecimiento derivado de plaquetas-BB (*PDGF-BB*), el cual en concentraciones altas puede producir la pérdida sostenida de pericitos, además se ha demostrado que dicho factor influye en la secreción de factores de crecimiento y la citoquina proinflamatoria interleucina-6 (*IL-6*),<sup>26</sup> causando de esta manera un ambiente proinflamatorio por la liberación de proteínas celulares y demás sustancias en el SNC.<sup>20, 26, 27</sup>

Se ha demostrado que el VIH infiltra el SNC durante la fase inicial de la infección a través de la migración por medio de células mieloides y linfoides, después estableciendo una infección sostenida en los macrófagos perivasculares y la microglia. La inflamación generada mediante los agentes infecciosos a este nivel permiten la producción de patrones moleculares asociados a patógenos (*PAMPs*), los cuales son reconocidos por los receptores de reconocimiento de

patógenos (*PRRs*), iniciando de esta manera una respuesta inmune innata y adaptativa, con lo que se establece un ambiente proinflamatorio, lo que permite la migración de células inmunes a este nivel, entre las que se pueden mencionar los linfocitos T *CD4+*, que sirven de células hospedadoras para reservorio y replicación del *VIH*. Es importante mencionar que la transición entre la respuesta inmune innata y adaptativa y, la generación del estado proinflamatorio se da mediante las moléculas conocidas como patrones moleculares asociados a daño (*DAMPs*) también conocidos como *alarminas*, convirtiéndose este proceso en un ciclo repetitivo, en el cual la inflamación y persistencia de replicación del virus en las estructuras es la piedra angular.<sup>26, 27</sup>

Se ha demostrado que la producción a nivel de las células cerebrales afectadas por el *VIH* de la *alarmina* proinflamatoria *IL-33*, que es miembro de la familia de la *IL-1*, posee funciones pleiotrópicas lo que le permite actuar en distintas células inmunitarias, entre las que se pueden mencionar macrófagos, células dendríticas, eosinófilos, basófilos y mastocitos, lo cual mantiene una respuesta inmune continua en el tejido cerebral, causando una disrupción del mismo. Su implicación en la patología nerviosa se resume en los siguientes puntos: Promueve la apoptosis de células neuronales infectadas con *VIH-1* y la asociación con una expresión disminuida de *MEF2C*; que es un regulador de la actividad sináptica, siendo estos claros mecanismos de daño neuronal.<sup>27</sup> Otra proteína estudiada en la persistencia de la replicación viral y en el daño neurológico corresponde a la denominada *high-mobility group box 1 (HMGB1)*, la cual ha sido implicada en los siguientes procesos de daño neuronal: Desencadena la replicación del *VIH* en células dendríticas y monocitos, reactivación del *VIH* en linfocitos T quiescentes, liberación de quimiocinas proinflamatorias por las células infectadas, inducción de resistencia de las células dendríticas infectadas a la acción los linfocitos *NK* mediante la inducción de factores antiapoptóticos.<sup>27</sup>

#### **1.4. Mecanismos de afectación de líneas celulares específicas en el tejido nervioso**

##### **1.4.1. Microglía**

Se ha descrito que la proteína viral *Tat* activa los *inflamomas* por el receptor tipo *Nod (NLR)* y Familia que Contiene Dominio de Pirina 3 (*NLRP3*). Esto aumenta los niveles de *caspasa-1* y *IL-1 $\beta$* . Estos últimos aumentan la producción de *TNF- $\alpha$*  y de *IL-6*, que conllevan al estado proinflamatorio. Hay aumento de Especies Reactivas de Oxígeno (*ROS*) y Especies Reactivas de Nitrógeno (*RNS*), como ácido quinolínico, ácido araquidónico y óxido nítrico. También el *VIH-1* aumenta la producción de Factor Inducible de Hipoxia (*HIF-1*) que ocasiona disfunción mitocondrial y estrés oxidativo en microglía. Por tanto, todos estos factores

contribuyen a la fisiopatología de un estado inflamatorio, que permite la entrada de mayor virus y latencia dentro de la microglía, a través del interferón (*IFN*), de manera que aumentan los niveles de *teterina* y *Siglec-1*, para internalizar al virus y permitir su latencia. Por último, la latencia permite que el virus continúe promoviendo un estado proinflamatorio, donde se repite el ciclo de la fisiopatología.<sup>23</sup>

#### 1.4.2. Macrófagos perivasculares

El *VIH-1* utiliza preferentemente el correceptor *CCR5* para la infección de los macrófagos perivasculares. Dentro de los macrófagos, el virus induce la generación de *ROS* y *RNS*, lo cual evita la apoptosis y provoca daño en el ADN celular. También aumenta la secreción de trifosfato de adenosina (*ATP*), lo que produce neurotoxicidad por glutamato en neuronas adyacentes.<sup>23</sup>

#### 1.4.3. Astrocitos

A pesar de no tener receptores *CD4+* ni *CCR5*, los astrocitos pueden fagocitar partículas provenientes de macrófagos, que contienen *VIH-1*. La proteína viral *Tat* es liberada por los astrocitos al haber un ambiente proinflamatorio, con lo cual la misma proteína viral *Tat* aumenta el estado proinflamatorio, llevando a explicar parte de la neuropatología. La proteína viral *Nef* contribuye a generar *ROS*. Debido a que los astrocitos forman parte de la BHE, cuando hay lesión y se produce astrogliosis, se altera la BHE y permite el paso de mayores cargas virales hacia el SNC. La astrogliosis evita que realicen la función de regeneración axonal y migración celular, con lo que aumenta la degeneración neuronal. Los astrocitos liberan micro ARN-9 (*miR-9*), el cual es captado por las células de la microglía, contribuyendo a la diseminación celular del virus. Cabe recalcar que el virus no puede replicarse dentro de los astrocitos, ya que no puede generar ADN proviral como en otras líneas celulares infectadas.<sup>23</sup>

#### 1.4.4. Oligodendrocitos

Los únicos receptores que expresan con los cuales el virus puede interactuar son los *CXCR4*. Sin embargo, el daño en esta línea celular se debe principalmente a la liberación de proteínas virales desde otras células. Principalmente la proteína *Tat* representa un papel importante, ya que interactúa con los receptores N-metil-D-Aspartato (*NMDA*), que a su vez alteran la protein kinasa II dependiente de calmodulina/Calcio (*CAMKIIβ*) y aumentan el calcio. Esto desencadena la apoptosis en los oligodendrocitos, contribuyendo a la neuropatología global del virus.<sup>23</sup>

#### 1.4.5. Neuronas

Un reporte de caso realizado por Funke I, Hahn A, Rieber E, Weiss E, RiethMüller G, en Alemania, llamado *El receptor celular (CD4) del Virus de la Inmunodeficiencia Humana se expresa en neuronas y células gliales en el cerebro humano*, demostró mediante inmunohistoquímica en cerebros de pacientes postmortem que neuronas del cerebro, tálamo y puente expresan receptores *CD4+*.<sup>28</sup> Sin embargo, hay que tomar en cuenta que otros estudios difieren en el hallazgo de receptores *CD4* en dichas neuronas. Se ha formulado la posibilidad de que el virus entre a las neuronas mediante mecanismos independientes de *CD4*, ya que las neuronas si expresan receptores *CCR3*. Las neuronas son lesionadas por la proteína *Tat* proveniente de otras células, al activar señales pro apoptoticas como *Bcl-like 11 (Bim)* e inhibir señales anti apoptoticas como *B-cell lymphoma 2 (Bcl-2)*. La proteína *Nef* previene la maduración de la autofagia, contribuyendo a la neurodegeneración.<sup>23</sup>

#### 1.5. Tratamiento antirretroviral y líquido cefalorraquídeo

En cuanto a la TAR, existen más de 30 ARTs en siete grupos de fármacos para el tratamiento del VIH, entre los cuales están: inhibidores de la retrotranscriptasa inversa nucleosídicos/nucleotídicos (*NRTIs*), inhibidores de la retrotranscriptasa inversa no nucleosídicos (*NNRTIs*), inhibidores de proteasa (*PIs*), inhibidores de la integrasa (*INSTIs*), inhibidores de fusión, antagonista de *CCR5* y un inhibidor de unión a linfocito T *CD4+*. El régimen adecuado usualmente consiste en dos *NRTIs* en combinación con uno de los siguientes tres ART: *INSTI*, *NNRTI* o *PI*, siendo el *PI* un fármaco que sea potenciador farmacocinético, como el *cobicistat* o *ritonavir*. Hay excepciones en las que se puede utilizar un régimen de los dos fármacos *dolutegravir* y *lamivudina*. Siempre previo a iniciar un régimen se debe tener en cuenta la eficacia virológica del fármaco, la toxicidad, número de tabletas únicas o en presentación de combinación, frecuencia de dosis, interacción entre fármacos, pruebas de resistencia a fármacos, comorbilidades, acceso y costo.<sup>18</sup>

Se recomienda realizar pruebas de resistencia a fármacos para los pacientes que iniciarán TAR para poder seguir un esquema adecuado para el paciente. Se inicia con un esquema empírico, teniendo en cuenta las consideraciones previamente mencionadas y cuando el resultado de las pruebas de resistencia están disponibles, se cambia al esquema adecuado. Las pruebas recomendadas son de genotipificación, las cuales necesitan una muestra con carga viral de 500-1000 copias/ml y permiten reconocer mutaciones en los genes de la *RT* y *PR*, de manera que se puedan prescribir *NRTIs*, *NNRTIs* y *PIs*. Estos genes son los que más frecuentemente mutan en el virus, pero si el clínico sospecha de una mutación en otro gen, se



puede agregar el análisis para mutaciones en la integrasa, o para resistencia a inhibidores de fusión. Si se piensa agregar un antagonista de *CCR5*, se debe realizar un ensayo de tropismo de correceptor, para evidenciar la susceptibilidad del virus al fármaco. Existen pruebas de fenotipificación, pero se utilizan principalmente en sospecha o confirmación de resistencia compleja a medicamentos.<sup>18</sup>

Cabe resaltar que a pesar de contar con una TAR adecuada, la penetrancia de los distintos medicamentos utilizados al SNC, que fue analizada mediante un estudio de casos y controles, realizado por Nightingale S, Geretti A, Beloukas A, Fisher M, Winston A, Else L, et al., denominado *Discordancia LCR/Plasma ARN VIH-1 en pacientes con viremia baja inexplicada*, en el cual se encontró que el 12% de 153 pacientes incluidos en el estudio presentaron características típicas relacionadas con un síndrome de escape viral, consistiendo principalmente en patologías de tipo neurocognitivo, a pesar de tener un tratamiento adecuado con los distintos esquemas de TAR, siendo los medicamentos que presentaron una menor concentración a nivel del LCR el *Atazanavir*, *Maraviroc* y el *Lopinavir*. Se describe como probable mecanismo de resistencia a los fármacos antirretrovirales en SNC la presencia de mutaciones asociadas a resistencia (*RAMs*, por sus siglas en inglés), siendo las mismas desarrolladas por la replicación constante y prolongada del *VIH-1* en el LCR, siendo descrito como un “santuario” para la constante supervivencia de los viriones y la adquisición de las mutaciones mencionadas anteriormente.<sup>29</sup>

## **1.6. Definición y características del Síndrome de Escape Viral**

El Síndrome de Escape Viral es definido como la detección de carga viral de *VIH* >50 copias/ml en LCR en pacientes con cargas virales <50 copias/ml o indetectables en plasma.<sup>6,7</sup> En algunos casos también puede llamarse discordancia de ARN viral LCR/plasma.<sup>29</sup>

Se han propuesto diversos mecanismos como posibles responsables de la persistencia de cargas virales altas a nivel del SNC, específicamente en el LCR, como se han descrito previamente, así como la afectación específica de los distintos linajes celulares, lo que da lugar al apareamiento de este síndrome y de todas sus complicaciones como se menciona posteriormente.

## **1.7. Métodos de estudio de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana en sistema nervioso central**

Se conoce que el *VIH* infecta a macrófagos perivasculares, células de la microglía y astrocitos. Las células de la microglía expresan el grupo de diferenciación 4 (*CD4*). La expresión

de *CD4* puede ser estimulada por la acción de citoquinas, como la *IL-4*. La expresión del correceptor *CCR5* también es estimulada por *IL-10*. Existen ciertos límites para el estudio de la fisiopatología de la infección del virus en SNC. Uno de los mayores es la escasa disponibilidad de fuentes primarias de células de la microglía humana, las cuales pueden provenir de tejido fetal abortado o tejido cerebral postmortem.<sup>30</sup>

En el año 1995 se desarrolló una línea celular llamada Human Microglial Clone 3 (*HMC3*) a través del antígeno del Virus Simiano 40 (*SV-40*), con el resultado de inmortalizar células de la microglía embrionarias humanas.<sup>31</sup> Un segundo modelo utiliza la Transcriptasa Inversa de Telomerasa Humana (*hTERT*) en células de microglía humana primaria para generar la línea celular *CD20*.<sup>32</sup>

Se pueden utilizar metodologías usando biotecnología para inducir células madre pluripotentes (*iPSC*), de manera que se desarrollen líneas celulares como la microglía, para poder estudiar el comportamiento del *VIH-1* en microglía humana.<sup>33</sup> Mediante *iPSC* se desarrolla el modelo al aplicar citoquinas específicas para generar la Microglía Inducida por Células Madre Pluripotentes (*iPSC-MG*). Esta última junto con la Microglía derivada de Monocitos (*MMG*) son las líneas celulares que mayor similitud tienen a la microglía in vivo para el estudio de las interacciones del *VIH-1* en la proliferación y reservorio en las células de la microglía y su desarrollo para la aparición de complicaciones neurológicas como los Desórdenes Neurocognitivos Asociados a *VIH* (*HAND*).<sup>32, 34</sup>

Usualmente se usa el marcador *CX3CR1* para identificar la microglía. Sin embargo, este marcador también se ha encontrado en Macrófagos Derivados de Monocitos (*MDM*), lo que indica que es un marcador mielóide, más que ser específico para microglía. En un análisis comparativo realizado por Rai M, Hammonds J, Pujato M, Mayhew C, Roskin M, Spearman P, se determinó que los modelos *iPSC-MG*, *MMG*, *C20* y *HMC3* presentan marcadores específicos de microglía, como el *TMEM119* y *P2RY12*. Para decidir cuál de los cuatro modelos se puede utilizar para estudio del comportamiento de *VIH-1* en microglía, no solo se puede utilizar los marcadores previamente descritos, sino también expresión genética. Si la expresión genética en modelos experimentales es similar a células in vivo de microglía, se consideraría válido utilizarlos. De los cuatro modelos descritos, *iPSC-MG* y *MMG* son los más representativos por su similitud en expresión de genes que dan lugar a las proteínas inducibles por interferón (*IFN*) *Siglec-1* (*CD169*) y *teterina* (*CD317*), los cuales permiten la internalización y la vacuolización del virus en Compartimentos que Contienen Virus (*VCC*). Mediante el estudio de los modelos presentados, se determina que el modelo *iPSC-MG* es el mejor para estudiar el comportamiento del *VIH-1* en

microglía, de manera in vitro. Se determinó que el *IFN* produce aumento en la expresión de *Siglec-1* y *teterina*, lo cual permite la latencia del virus dentro de la microglía, con lo cual las células adyacentes son propensas a coinfección y la progresión a daño celular y la consecuente neurodegeneración y aparición de complicaciones neurológicas.<sup>32</sup>

Descritos ya cada uno de los mecanismos fisiopatológicos celulares y moleculares que tienen lugar para desencadenar el Síndrome de Escape Viral, se tiene más clara la afectación específica de cada una de las líneas celulares presentes en el SNC, principalmente por la unión a las células que contienen el correceptor *CD4+*, con lo cual se procede a identificar cada uno de los agentes etiológicos que cursan con dicho síndrome y que generan una gama de afecciones neurológicas específicas dependiendo de la línea celular o estructura nerviosa afectada.

## CAPÍTULO 2. AGENTES ETIOLÓGICOS DEL SÍNDROME DE ESCAPE VIRAL

### SUMARIO

- Infecciones oportunistas en sistema nervioso central en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- Infecciones virales oportunistas.
- Infecciones fúngicas oportunistas.
- Infecciones parasitarias oportunistas.
- Infecciones bacterianas oportunistas.

Las infecciones oportunistas en pacientes con *VIH* deben ser analizadas en cuanto al nivel de carga viral y el conteo de linfocitos T *CD4+*, ya que cada agente etiológico tiene su nivel característico de presentación habitual y, definiciones como “SIDA” e “Infección oportunista del SNC”, también deben ser aclaradas para dar lugar a un desarrollo, análisis y comprensión apropiados de las manifestaciones neurológicas que se expondrán posteriormente.

### **2.1. Infecciones oportunistas en sistema nervioso central en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana**

La OMS define el SIDA como “un término que se aplica a los estadios más avanzados de la infección por *VIH* y se define por la presencia de alguna de las más de 20 infecciones oportunistas o de cánceres relacionados con el *VIH*”.<sup>35</sup>

Las infecciones oportunistas del SNC se definen como el espectro de afecciones que consisten en procesos irritativos e inflamatorios de las meninges, el encéfalo y la médula espinal<sup>36</sup>. Desde el descubrimiento y comienzo de la utilización de la TAR en pacientes con *VIH* se ha logrado mantener un mayor tiempo y calidad de vida, convirtiéndose en la mayor parte de los casos en un padecimiento crónico, en el cual son comunes distintas patologías asociadas dependiendo del nivel de carga viral y el grado de inmunosupresión del paciente, entre dichas entidades se pueden mencionar las infecciones en el SNC, que siguen siendo causa de distintas complicaciones y empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes que las padecen. La presencia de infecciones oportunistas a este nivel depende en gran medida con el grado de inmunodeficiencia celular, mediada por células T, por lo cual el conteo de linfocitos T *CD4+* al

momento de presentación de alguna de estas patologías, generalmente se encuentra en valores menores a 200 células por mililitro (células/ml).<sup>37,38</sup>

Las afecciones neurológicas más comúnmente encontradas en pacientes que se encuentran principalmente en estadios crónicos de la enfermedad por *VIH*, corresponden a toxoplasmosis cerebral, leucoencefalopatía multifocal progresiva, meningitis tuberculosa, meningitis criptocócica e infección por *CMV*, sin embargo, se debe mencionar que hay diversos microorganismos que pueden ser causantes de distintas patologías a nivel de SNC, que pueden empeorar el pronóstico de los pacientes con esta patología. La toxoplasmosis, criptococosis y la leucoencefalopatía multifocal progresiva son condiciones que entran en la definición de SIDA, encontrándose las dos primeras en estados de mayor inmunosupresión que la última.<sup>37,38</sup>

En el contexto del Síndrome de Escape Viral se tiene que las infecciones oportunistas, así como otros padecimientos neurocognitivos van de la mano unas con otras, esto debido al estado proinflamatorio generado por la replicación constante del *VIH* en el LCR, lo cual predispone a las diversas estructuras del SNC a ser afectadas y dañadas por la alta carga inflamatoria que se padece a este nivel.<sup>39</sup>

## **2.2. Infecciones virales oportunistas**

Los virus que afectan de manera oportunista en pacientes con *VIH* son el *Virus de John Cunningham (Virus JC)*, *CMV* y *Herpes Varicella Zóster (VZV)*.<sup>40</sup>

Con respecto al *virus JC* es un virus de localización ubicua, ADN bicatenario y se ha reportado que hasta un 50-90% de la población es portadora. Suele afectar en estados de inmunosupresión, el cual es el caso en pacientes con *VIH* con células *TCD4+* < 100 células/ml, aunque puede haber reactivación del virus con recuentos mayores. Cuando hay una infección primaria, generalmente no hay síntomas, pero en estados de inmunosupresión el virus logra reactivarse y proliferar, causando desmielinización de los oligodendrocitos. La enfermedad manifiesta se conoce como LMP y se caracteriza por síntomas visuales y crisis comiciales de forma más frecuente. La evolución es lenta y para su diagnóstico se necesita de estudios complementarios, como una resonancia magnética, en la cual se evidenciaría lesiones multifocales en sustancia blanca subcortical y periventricular, y evidencia del virus en LCR mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o biopsia cerebral. Para el tratamiento se recomienda la reversión de la inmunosupresión con TAR.<sup>38,40,41</sup>

El *CMV* por su parte, también es una infección oportunista en pacientes con conteo de células *TCD4+* < 50 células/ml. Es un virus ADN bicatenario de la familia de herpes virus. Un

80% de las infecciones por *CMV* en pacientes con *VIH* se manifestará en retinitis, la cual puede ser asintomática en sus estados iniciales, y se manifiesta con defectos visuales centrales o periféricos y disminución de la agudeza visual. Un 5-10% de las manifestaciones por *CMV* en pacientes con *VIH* será en forma de colitis. Otras formas de manifestación son encefalitis, ventriculitis y neuropatía periférica. Para su diagnóstico es necesaria la evidencia de daño a órgano blanco, por medio de una fundoscopia en caso de afectación retiniana, colonoscopia en su manifestación de colitis y PCR positiva en LCR para neuropatías. El tratamiento consiste en *ganciclovir* intravenoso o *valganciclovir* oral en dos etapas, una de inducción y otra de mantenimiento, la cual se debe mantener preferentemente hasta que el conteo de *TCD4+* sea > 100 células/ml.<sup>41</sup>

### **2.3. Infecciones fúngicas oportunistas**

Las infecciones fúngicas que se han descrito con mayor prevalencia en pacientes con SIDA corresponden a la criptococosis, histoplasmosis, candidiasis y las infecciones por *Pneumocystis jirovecci*. Sin embargo, las que se han descrito como causantes de patología a nivel del SNC corresponden a las infecciones por *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, y pocos reportes de caso de la infección por *Pneumocystis jirovecci* a nivel cerebral.<sup>42</sup>

En cuanto a la criptococosis, la infección está provocada por el hongo encapsulado *Cryptococcus neoformans*, el cual se divide en los serotipos A (variedad *gattii*) y D (variedad *capsulatum*), así como un híbrido de los serotipos AD, es conocido por causar infecciones oportunistas, especialmente en pacientes con alguna inmunodeficiencia, como lo es el *VIH/SIDA*<sup>43</sup>. Se menciona que este microorganismo es el que más se logra aislar en muestras de LCR<sup>44</sup>, el cual es causante de la patología conocida como meningitis criptocócica, siendo esta una infección grave del SNC y causa de 10-15% de los fallecimientos de los individuos que padecen *VIH*. Los síntomas neurológicos iniciales que se han descrito en esta patología corresponden a cefalea, vómitos, confusión, debilidad muscular, hipoacusia y crisis comiciales de nueva aparición. Al examen físico se puede encontrar la presencia de rigidez de nuca, desorientación, disminución de la agudeza visual y auditiva, hemiparesia, paroplejía y parálisis facial. Los hallazgos que se describen en el estudio de LCR corresponden al aumento del recuento leucocitario a expensas de linfocitos, así como el aumento de los niveles de proteínas y una hipogluorraquia, los cuales son muy comparables con los hallazgos típicos de las meningitis bacterianas. El estudio de resonancia magnética de las distintas estructuras del SNC muestran típicamente hallazgos de necrosis, ventriculitis, dilatación de los espacios de Virchow y Robin, realce meníngeo, infartos cerebrales múltiples y pseudoquistes (denominados como

criptococomas), cabe resaltar que la mayor parte de las lesiones se encuentran a nivel de los ganglios basales, periventriculares y en la corteza frontal.<sup>45</sup>

Para el diagnóstico confirmatorio de criptococosis en el LCR se observa mediante microscopía la presencia de las blastoconidias encapsuladas redondas u ovaladas, de 4-6 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) de diámetro, con la técnica de la tinta china. También se puede realizar mediante el estudio histopatológico, con una tinción de hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff (PAS) y coloraciones especiales como plata-metenamina, mucicarmina de Meyer y azul de Alcían, las cuales muestran como hallazgo común la presencia de zonas quísticas con levaduras en su interior. Las pruebas inmunológicas también forman parte del diagnóstico, entre las mismas se pueden mencionar los inmunoensayos ligados a enzimas (ELISA) y pruebas de inmunocromatografía, las cuales tienen sensibilidades y especificidades cercanas al 95%. El régimen de tratamiento para esta patología consiste en tres etapas, la primera de ellas denominada inducción, se realiza mediante la administración de *anfotericina B* 0.7 miligramos por kilogramo por día (mg/kg/día) más *5-flucitosina* 100 mg/kg/día o *fluconazol* 800 mg/día durante dos semanas, seguida por la fase de consolidación mediante la administración de *fluconazol* 800 mg/día durante 8 semanas, por último la fase de mantenimiento o profilaxis secundaria se da mediante la administración de *fluconazol* 200-400 miligramos por día (mg/día).<sup>46</sup>

La siguiente infección oportunista corresponde a la histoplasmosis, la cual está provocada por *Histoplasma capsulatum*, el cual es un hongo dimórfico. Los medios de infección corresponden a la vía inhalatoria y los mecanismos de infección pueden ser por infección primaria, reinfección o reactivación de un foco latente. Este microorganismo se ha descrito como una causa poco frecuente de lesiones cerebrales, y se presenta al igual que la criptococosis principalmente en individuos inmunocomprometidos y recuentos de linfocitos *T CD4+* menores a 200 células/ml<sup>42</sup>. La presentación clínica varía mucho dependiendo del tipo de lesión provocada por el microorganismo, las cuales pueden ser focales o diseminadas y el riesgo de muerte aumenta en pacientes con afectación de meninges y encéfalo, la cual ocurre en el 5-10% de los individuos con *VIH*. Se considera que la afección en SNC se produce por diseminación hematógona, causando cuadros clínicos de lesiones focales encefálicas y medulares, encefalitis e infartos cerebrales de pequeño tamaño. La meningitis es la afectación encontrada con mayor frecuencia (60% aproximadamente). Los hallazgos encontrados con mayor frecuencia corresponden a cefalea, cambios de personalidad y déficit cognitivo, la fiebre se presenta en la mayor parte de los casos, se pueden observar algunas ocasiones lesiones de los pares

craneales, especialmente el óptico y olfatorio. Los hallazgos más comunes en métodos radiológicos son las masas intraparenquimatosas y embolias cerebrales desde otras localizaciones anatómicas. Los métodos serológicos utilizados para su diagnóstico son las técnicas de inmunodifusión y la fijación del complemento con el empleo de antígenos, pudiendo ser utilizadas tanto en suero como en LCR, el diagnóstico definitivo se alcanza mediante la demostración del *Histoplasma capsulatum* en el cultivo del LCR o a través de la visualización del hongo en la biopsia de una de las lesiones focales. Con respecto al tratamiento, se realiza mediante el uso de *anfotericina B* 3-5 mg/kg/día por 4 a 6 semanas, pasando luego a una fase de consolidación con *itraconazol* 400 a 600 mg/día por 6 a 12 meses.<sup>47</sup>

Las infecciones del SNC por aspergilosis y *Pneumocystis jirovecii*, son muy poco comunes y se han descrito de manera limitada en series y reportes de caso. La aspergilosis está provocada por *Aspergillus spp*, el cual corresponde a una familia de hongos filamentosos de gran distribución mundial. En un reporte de caso realizado por la Sociedad Neurológica Argentina realizado en el año 2019, se presenta una paciente femenina de 24 años con infección por *VIH* adquirida de forma vertical, con múltiples abandonos del tratamiento con TAR, se presentó clínicamente con movimientos involuntarios de miembros superior e inferior derechos de tipo coreico, presentando en ese momento en la resonancia magnética la presencia de lesiones bifrontales y temporal izquierda sin realce luego de la administración del contraste intravenoso y lesiones hipodensas en T2 lenticulocapsulares bilaterales. Luego de la presencia de un episodio de pérdida del conocimiento se realizó una tomografía axial computarizada que mostró una lesión hipodensa en la región de los ganglios basales del lado izquierdo y en la región frontal derecha con colapso ventricular; luego de esto la paciente presentó cuadros de deterioro sensorial, disartria, nistagmo horizontal, trastornos de la deglución y hemiparesia faciobraquiocrural derecha. El LCR mostró en este caso hallazgos normales, luego de persistir con la presencia de lesiones en los estudios de imagen, así como el empeoramiento de la clínica se decidió realizar una biopsia de la lesión mostrando la presencia de *Aspergillus* sección *fumigati*, iniciando tratamiento con anfotericina B, con lo cual la paciente no presentó mejoría de su sintomatología.<sup>48</sup>

Con respecto a las lesiones en SNC por *Pneumocystis jirovecii*, se reconoce que es un hongo extracelular, del que se han descrito reportes de caso, como uno desarrollado en la *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, el cual corresponde a un hombre de 48 años de edad, con antecedente de infección por *VIH* y adecuado uso de TAR, conteo de *CD4+* en 1045 células/ml, con cambios conductuales y ataxia, con historia de una semana previa con cefalea, fiebre, confusión, alteración y anomalías en la marcha, en la resonancia magnética se



evidenció una gran lesión con realce del cúneus occipital izquierdo de 3.3 cm rodeada de un edema, y múltiples lesiones bilaterales que variaban entre unos pocos milímetros y 1.5 cm, así como unas lesiones cerebelares de pequeño tamaño. Luego de dar tratamiento por sospecha de toxoplasmosis cerebral, se decidió realizar una biopsia cerebral que fue sometida a un estudio de inmunofluorescencia con anticuerpos contra *P. jirovecci*, la cual fue positiva, iniciando tratamiento específico con *trimetoprim/sulfametoxazol* 20/100 mg/kg/día y *atovacuna* 750 mg dos veces al día por 2 meses, con lo que se resolvió la sintomatología en su mayoría y en un estudio de resonancia magnética control se demostró la disminución de la lesión antes mencionada a un tamaño de 16 X 18 mm.<sup>49</sup>

#### **2.4. Infecciones parasitarias oportunistas**

Existen diferentes parásitos que afectan a personas con *VIH*, entre los cuales se mencionan protozoos, nemátodos, cestodos y trematodos. Con respecto a los protozoos, las enfermedades comúnmente encontradas son toxoplasmosis, malaria, leishmaniasis y Chagas. Las enfermedades por nemátodos son oncocercosis, loasis, y filariasis linfática. Entre las ocasionadas por cestodos se encuentra la cisticercosis con su variante neurocisticercosis, y entre las debidas a trematodos se menciona la esquistosomiasis.<sup>50</sup>

Las infecciones protozoarias que afectan principalmente SNC en pacientes con *VIH* se vinculan principalmente a *Toxoplasma gondii* y según algunos estudios a *Trypanosoma brucei gambiense* y *Trypanosoma brucei rhodesiense*<sup>50</sup>. El *Toxoplasma gondii* es un parásito protozoo intracelular que inicia su infección en la forma de ooquistes, adquirido al ingerir ooquistes en heces de gatos contaminados o por la ingestión de bradizoítos en carne mal cocinada. En personas inmunocompetentes la inmunidad celular es capaz de retener a la forma replicativa del taquizoíto en quistes que contienen bradizoítos de manera intracelular y se mantiene como una enfermedad crónica latente. En personas con inmunosupresión, como en personas con *VIH*, al caer el conteo de células *TD4+* debajo de 200 células/ml el bradizoíto inicia su replicación y se disemina mediante la forma de taquizoítos, llegando hasta SNC donde inicia su manifestación como encefalitis por toxoplasma.<sup>51</sup>

La principal causa de lesiones por masa cerebral en pacientes con *VIH* es la encefalitis por toxoplasma. Usualmente se manifiesta como múltiples abscesos cerebrales, aunque puede causar encefalitis difusa o ventriculitis. Los pacientes afectados presentan cefalea, fiebre, hemiparesia, ataxia, parálisis de nervios craneales, alteración del estado mental, crisis comiciales, corea, balismo y rigidez. Para su diagnóstico se utiliza la resonancia magnética cerebral, donde se evidencian lesiones redondas, isodensas o hiperdensas en la unión de

materia gris y blanca, en materia blanca subcortical y ganglios basales. Debido a que el linfoma primario del SNC también se manifiesta en la resonancia magnética de manera similar, se puede utilizar la tomografía computarizada por emisión única de fotón (SPECT) para diferenciar ambos. La detección de ADN mediante PCR en LCR es otra opción utilizada. El método que mejor demuestra la presencia del parásito es una biopsia, pero se puede utilizar la respuesta a tratamiento empírico para un diagnóstico presuntivo.<sup>52</sup>

Si el paciente presenta conteo bajo de células *TCD4+*, una o más lesiones sugestivas de abscesos por *T. gondii* en una resonancia magnética, tiene *IgG* anti toxoplasma y carece de profilaxis con *trimetoprim-sulfametoxazol*, se puede iniciar tratamiento empírico y si hay mejoría clínica y radiográfica al cabo de 10-14 días, se realiza el diagnóstico. El tratamiento consiste en una terapia primaria y crónica de mantenimiento. La primaria consiste en el uso de *pirimetamina*, *sulfadiazina* o *clindamicina* y *ácido folínico* durante al menos 6 semanas. La terapia de mantenimiento consiste en los mismos fármacos, pero con dosis menores hasta que el conteo de células *TCD4+* sea mayor a 200 células/ml durante por lo menos 6 meses posteriores a finalizar la terapia primaria.<sup>52</sup>

Los otros protozoos que usualmente afectan a pacientes con *VIH*, como la malaria, leishmaniasis y Chagas, no suelen afectar a SNC. Únicamente la variante africana de la enfermedad de Chagas, que es causada por *Trypanosoma brucei gambiense* y *Trypanosoma brucei rhodesiense* se ha vinculado como afección relacionada con *VIH*, aunque faltan estudios para relacionarlos de manera directa. Un artículo de la revista Fronteras en Microbiología del año 2020 por Urquiza J, Cintia C, Elizalde M, Delpino M, Quarieri J, llamado: *Cebiar astrocitos con especies reactivas de oxígeno inducidas por el VIH intensifica su infección por Trypanosoma cruzi*, indica que se estudiaron tanto el *VIH* como el *T. cruzi* en astrocitos humanos, mediante estudios de microscopía, citometría de flujo y cuantificación de ADN para evidenciar la eficiencia de replicación. Se determinó que la mayor producción mitocondrial y celular de ROS aumentaron la replicación del tripanosoma en los astrocitos, los cuales son las células más abundantes del encéfalo. Esto dando lugar a una meningoencefalitis en pacientes con *VIH*.<sup>50, 53</sup>

Las infecciones por nemátodos, cestodos y trematodos no han sido vinculados de manera directa como afecciones al sistema nervioso central secundarias a infección por *VIH*, de manera que, al sospechar en una infección por parásitos en sistema nervioso central en pacientes con *VIH*, se debe sospechar primero en *Toxoplasma gondii*, ya que es el más frecuente encontrado en estos pacientes<sup>50</sup>. Las infecciones oportunistas en general afectan a pacientes con conteos bajos de linfocitos *TCD4+*, sin embargo, es importante reconocer el papel que tiene la carga viral

del VIH en LCR y sus manifestaciones, para reconocer de manera temprana la presencia de un escape viral.

## 2.5. Infecciones bacterianas oportunistas

La principal complicación bacteriana en SNC se da por la presencia a nivel de las meninges de la replicación del *Mycobacterium tuberculosis*, el cual es un aerobio estricto que posee lípidos de superficie que lo hacen resistente a la decoloración del ácido-alcohol, por lo que se conoce también como bacilo ácido alcohol resistente (BAAR). Cabe mencionar que la afectación también podría estar dada por otras bacterias del género como *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti* y *Mycobacterium bovis*. La presencia de tuberculosis meníngea es una de las complicaciones de peor pronóstico de la tuberculosis extrapulmonar. La mortalidad alcanza hasta el 60% de los pacientes con tuberculosis meníngea y VIH y aquellos pacientes con VIH tienen cinco veces mayor riesgo de presentar una afectación en SNC por tuberculosis.<sup>54,55,56</sup>

La tuberculosis meníngea presenta las características típicas y algunas no típicas de la irritación meníngea, entre las que se pueden mencionar cefalea persistente, meningismo, vómitos, confusión y signos de focalización, así como parálisis de pares craneales, principalmente el III, y en menor medida el IV y el VI. Cabe mencionar que el deterioro clínico rápido puede ser causa de una hidrocefalia de tipo comunicante. El cuadro clínico se puede dividir en tres estadios, el primero de ellos caracterizado por la persistencia del estado de alerta y orientación y distintos grados de cambios de personalidad, el segundo grado por la presencia de somnolencia, confusión y signos de focalización, por último, el tercer estadio se caracteriza por la presencia de estupor o coma.<sup>54,55</sup>

El diagnóstico se realiza mediante las características clínicas antes mencionadas, el estudio de LCR muestra una presión de apertura alto, al estudio serológico muestra una leucocitosis con predominio linfocítico, un aumento de las proteínas y una hipogluorraquia, en cuanto al estudio microscópico se observa la presencia de los BAAR, mediante la técnica de tinción de Ziehl-Neelsen. En cuanto a los métodos de neuroimagen, en la resonancia se encuentra la presencia de un engrosamiento leptomeníngeo o inflamación de las vellosidades aracnoideas, así como la presencia de tuberculomas (colecciones intraparenquimatosas), infartos cerebrales y en casos graves la presencia de hidrocefalia. También se ha descrito el análisis de la adenosin deaminasa, la cual ha sido recomendada por diferentes organizaciones como la *Infectious Disease Society of America/Control Disease Center/American Thoracic*

*Society*) y NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), por presentar una sensibilidad y especificidad de 89% y 91% respectivamente.<sup>54,55,56</sup>

El tratamiento para tuberculosis meníngea implica utilizar dosis mayores del régimen usual para tuberculosis pulmonar, para que los fármacos puedan penetrar a SNC. De los fármacos que tienen mejor penetración a SNC se encuentra la *rifampicina*, *pirazinamida* y fluoroquinolonas. Se recomienda el esquema de 2 meses con cuatro fármacos antituberculosos más siete a diez meses con *rifampicina* e *isoniazida*. De haber resistencia a múltiples fármacos (resistencia a *rifampicina* e *isoniazida*) se debe iniciar un esquema con cuatro fármacos de segunda línea con adecuada penetración a SNC. También se debe prestar atención al manejo adjunto de otras complicaciones. Hasta ahora no se tienen suficientes estudios para recomendar el uso de esteroides en pacientes con tuberculosis meníngea y *VIH*. Se debe optimizar la posición del paciente, temperatura, presión arterial, crisis comiciales y ventilación mecánica cuando amerite.<sup>56</sup>

Habiendo establecido los diferentes agentes etiológicos y sus características de reproducción y desarrollo en el SNC, se puede comprender la manera en que estos ocasionan múltiples manifestaciones neurológicas en pacientes con Síndrome de Escape Viral y de esta manera encontrar una correlación clínica entre las afecciones neurológicas y el Síndrome de Escape Viral.

## **CAPÍTULO 3. AFECCIONES NEUROLÓGICAS DEL SÍNDROME DE ESCAPE VIRAL**

### **SUMARIO**

- Síndrome de desórdenes neurocognitivos asociados a Virus de Inmunodeficiencia Humana
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Evento cerebrovascular.
- Manifestaciones sensitivas y motoras.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Neuropatía periférica.

Existe una vasta cantidad de afecciones neurológicas ocasionadas por diferentes entidades, como vasculares, metabólicas, infecciosas e inmunes, las cuales se abordarán en el contexto de pacientes con Síndrome de Escape Viral y de esta manera llegar a comprender la correlación entre las afecciones neurológicas y dicho síndrome.

### **3.1. Síndrome de desórdenes neurocognitivos asociados a virus de inmunodeficiencia humana**

En un estudio realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín, se encontró que las principales afecciones neurológicas en pacientes con *VIH*, consisten en cefalea (16%), depresión (12%), polineuropatía (7%), neuroinfecciones (6%), síndrome confusional agudo (2.4%), demencia asociada al *VIH* (1%), infarto cerebral (1%), parálisis facial (1%) y mielopatía (0.5%), todo esto sobre un total de 616 pacientes evaluados. Todos estos padecimientos se hacen más evidentes en el contexto de un Síndrome de Escape Viral.<sup>57</sup>

El síndrome HAND (por sus siglas en inglés, *HIV-associated Neurocognitive Disorder*), antes denominada complejo de demencia del SIDA, constituye una serie de procesos neuropatológicos que resultan en la presencia de un deterioro de la función cerebral, así como de la capacidad de movimiento y cambios en el comportamiento y estado de ánimo<sup>58</sup>. Cabe resaltar que la presencia de este síndrome es causa del aumento de la morbilidad y la discapacidad de las personas que padecen una infección por *VIH*.<sup>59</sup>

Los principales mecanismos que se han descrito para la presencia del síndrome HAND, corresponden a las infecciones oportunistas del SNC, efectos inflamatorios y neurotóxicos directos de la persistencia de la replicación viral del *VIH* en LCR (Síndrome de Escape Viral) y, el efecto neurotóxico que la TAR ejerce en las estructuras del SNC.<sup>59</sup>

El espectro clínico y la discapacidad neurocognitiva presentada por los pacientes que padecen esta afección se ha clasificado en tres subgrupos dependiendo de la severidad de los síntomas y hallazgos encontrados a la evaluación, siendo los mismos el desorden neurocognitivo asintomático (por sus siglas en inglés, ANI), el desorden neurocognitivo moderado (por sus siglas en inglés, MND), y la demencia asociada al *VIH* (por sus siglas en inglés, HAD).<sup>59</sup>

Se ha descrito una prevalencia para este síndrome entre 15-55% en individuos con infección por *VIH* y una adecuada TAR. Cabe mencionar que la TAR a pesar de ser uno de los mecanismos propuestos para causar dicha afección, también forma parte como un factor protector para la presentación y avance del deterioro neurocognitivo que se presenta en la población general que padece infección por *VIH*, desde la introducción de esta terapia se observado una disminución del padecimiento de la forma más grave de este síndrome que corresponde al HAD, mejorando de esta manera la sobrevivencia y calidad de vida de los individuos. Se ha descrito que los signos extrapiramidales han disminuido en frecuencia en pacientes con *VIH* desde la introducción de una TAR adecuada, presentándose en mayor medida patrones mixtos de trastornos corticales y subcorticales, que incluyen principalmente deficiencia en el nivel ejecutivo, funcionamiento y memoria de trabajo, los cuales son síntomas más leves, pero que, a largo plazo causan una discapacidad severa en los individuos que padecen esta patología. Cabe mencionar que se describe que en individuos con supresión de cargas virales en plasma que presentan características del síndrome HAND, se presentan a menudo anomalías en las pruebas de laboratorio del SNC y neuroimagen.<sup>59</sup>

Se han descrito factores de riesgo para padecer HAND en individuos con *VIH* que tienen una TAR adecuada, entre los que se mencionan hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus e hipercolesterolemia, ya que son factores que predisponen a un estado proinflamatorio a nivel del SNC.<sup>60</sup>

Existen diferentes escalas y biomarcadores útiles para diagnosticar el síndrome HAND, de manera que se reconozca su aparición desde estadios tempranos y optimizar el abordaje. Entre las escalas se encuentra el *Mini-Mental State Examination* o prueba de Folstein, *HIV Dementia Scale* y el *International HIV Dementia Scale*. Sin embargo, todas presentan diferentes sensibilidades y dificultades para el diagnóstico específico. Con respecto al uso de

biomarcadores, se ha investigado la concentración de cadena ligera de neurofilamentos, proteínas amiloide y *Tau*, estado de reposo en resonancia magnética funcional, y la prueba neuropsicológica de inhibición del prepulso.<sup>61</sup>

Los neurofilamentos se encargan de la modulación de la función sináptica, como neurotransmisión y neuroplasticidad. Se compone de cuatro subunidades: una cadena pesada, mediana, ligera y  *$\alpha$ -internexina*. La proteína precursora amiloide es una proteína transmembrana localizada en las sinapsis neuronales y está implicada en sinaptogénesis, crecimiento neuronal y morfología de las espinas de las dendritas. La proteína *Tau* es una proteína asociada a microtúbulos, localizada principalmente en axones y se relaciona con la estabilidad de microtúbulos y función sináptica. Ha sido implicada en la formación de ovillos neurofibrilares si son hiperfosforiladas, como en la enfermedad de Alzheimer.<sup>61</sup>

La resonancia magnética funcional utiliza el contraste de nivel dependiente de oxígeno de la sangre, de manera que evidencie las diferencias de sangre oxigenada y desoxigenada para mostrar la activación de un área específica del encéfalo. Durante el estado de reposo se inducen estímulos mientras el paciente está con su mente en blanco. Se evalúa la homogeneidad regional y la conectividad funcional para evaluar coherencia funcional. La prueba de inhibición del prepulso se refiere al estudio en el cual se evalúa la presentación de dos estímulos: un preestímulo o prepulso y un estímulo de sobresalto. El intervalo de tiempo entre estímulo se evalúa (30-500 milisegundos) para evidenciar déficits en el procesamiento temporal y otros procesos de mayor complejidad neuronal.<sup>61</sup>

Estos cuatro biomarcadores se estudiaron en consenso y se ha llegado a la conclusión que faltan estudios que respalden el uso de todos ellos de forma individual, a excepción de la prueba de inhibición del prepulso, ya que esta presenta una sensibilidad del 89.3-100% y una especificidad del 79.5-94.1%. El uso de múltiples biomarcadores séricos y/o en LCR pueden ayudar al diagnóstico más certero, pero se necesitan más estudios.<sup>61</sup>

Se han descrito dos mecanismos principales por los cuales se presenta el síndrome HAND en pacientes con infecciones crónicas por *VIH*, los cuales corresponden a la inflamación linfocítica que se asocia a pleocitosis del SNC y niveles de ARN del *VIH*, la segunda correspondiente a la lesión cerebral directa causada por los macrófagos activados, todo esto resultando en un patrón complejo de inflamación crónica del SNC.<sup>62</sup>

La TAR puede ser muy efectiva en la supresión de la replicación del *VIH*, lo cual resulta en una reconstitución inmune y por lo tanto, en protección frente a padecimientos neurocognitivos

como lo es el síndrome HAND, y, es aquí donde juega un papel importante el síndrome de escape viral en LCR, ya que se ha descrito que la poca penetración que poseen los ART en SNC permiten una replicación viral constante a este nivel, con lo que se llega a tener un estado proinflamatorio que conduce a las complicaciones neurocognitivas.<sup>63</sup>

Es importante tener en cuenta la penetración a SNC que presentan diferentes antirretrovirales, de manera que aquellos fármacos que presenten una farmacocinética adecuada conllevarán a mejores resultados en cuanto a disminución de deterioros cognitivos en pacientes con VIH. Uno de los fármacos que tiene buena penetración es la *zidovudina*. Por otra parte, algunos fármacos también tienen efectos adversos en SNC, por lo que la causa del deterioro cognitivo se podría atribuir al fármaco mismo, como el *efavirenz* o monoterapia con PIs y en ese caso, se recomendaría un régimen que incluya *darunavir* o *dolutegravir*. Siempre es necesario realizar estudios de genotipificación del VIH en LCR para poder guiar de manera adecuada el régimen individual.<sup>64</sup>

Para un adecuado tratamiento de todo el espectro HAND se recomienda iniciar TAR en todo paciente que no lo haya iniciado. Para aquellos que ya iniciaron TAR y presentan deterioro de la cognición, siempre es necesario complementar además de estudios de genotipificación, la selección de fármacos evitando la interacción entre ellos, la presencia de comorbilidades y carga viral. El tratamiento integral con personal psiquiátrico es recomendado.<sup>65</sup>

### **3.2. Síndrome de reconstitución inflamatoria inmune**

El IRIS corresponde a un espectro clínico que puede variar desde formas muy leves, hasta afecciones potencialmente mortales, el cual es producido por una restauración gradual de la respuesta inmune contra un patógeno específico, en este caso el VIH, creando una respuesta inflamatoria que puede afectar estructuras aledañas al sitio de infección, lo que genera una serie de sintomatología por destrucción de células especializadas o tejidos con funciones específicas, dando espectros clínicos variados. Se observa principalmente luego del inicio de una TAR efectiva, cuando el sistema inmune inicia su recuperación y es capaz de generar una respuesta inflamatoria de estas características. Se ha descrito la presencia de este síndrome principalmente en individuos severamente inmunodeprimidos ( $CD4+ < 50$  células/ml), típicamente de 2 a 8 semanas luego de haber iniciado la TAR. La característica principal es un empeoramiento clínico del paciente en contraste con la mejoría de los parámetros de los marcadores de evolución de la infección por VIH, cabe mencionar que se ha descrito una mortalidad cercana al 4.5% en pacientes que llegan a presentar esta complicación. La falta de regulación entre respuestas inflamatorias y antiinflamatorias, donde esta última es inadecuada lleva a una supresión menor



de las células *Th1* y *Th17* que poseen la capacidad de generar una respuesta inflamatoria potencialmente perjudicial sin un mecanismo contrarregulador. Los principales patógenos que se han descrito como desencadenantes de esta respuesta inmunitaria incontrolada son *Cryptococcus*, *Pneumocystis jirovecii* e *Histoplasma capsulatum*.<sup>66</sup>

Las manifestaciones del IRIS pueden ser desde leves, como cefaleas o mareos, hasta severas, como encefalopatía, desorientación, delirium, coma y estupor. La prevalencia del IRIS es de 1% entre todos los pacientes con *VIH* que inician TAR, mientras que la prevalencia hasta un 30% en aquellos que inician TAR y tienen antecedente de una infección oportunista por criptococos, tuberculosis o LMP.<sup>67</sup>

### **3.3. Evento cerebrovascular**

Se define ECV a la deficiencia neurológica focal súbita debida a una causa vascular. En cuanto a epidemiología se ha descrito que el riesgo es un 20-80% mayor en pacientes con *VIH* que en pacientes sin *VIH*. Entre mujeres y varones, se ha evidenciado mediante diferentes estudios, como el *Veterans Aging Cohort Study* y *AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials Cohort*, que el riesgo para desarrollar un evento cerebrovascular, sea isquémico o hemorrágico, es mayor en mujeres que en varones. Esto se le ha atribuido a que las mujeres presentan mayor activación inmune, incrementando el riesgo cardiovascular y desarrollo de ECV.<sup>68,69</sup>

El hecho de que las personas con *VIH* vivan más tiempo debido a la introducción de TAR ha permitido que factores de riesgo ya conocidos para desarrollar ECV se pongan de manifiesto, como la vejez, hipertensión, fibrilación atrial, dislipidemias y resistencia a insulina, y, a su vez, la toxicidad misma por ART a lo largo de la terapia con ciertos fármacos. Sin embargo, también se ha determinado que la infección por *VIH* es un factor de riesgo independiente para desarrollar ECV isquémico en mujeres y no en hombres.<sup>70</sup>

### **3.4. Manifestaciones sensitivas y motoras**

Está bien demostrada la interacción entre el Síndrome de Escape Viral y la afectación directa de las funciones sensitivas y motoras de los pacientes que padecen esta entidad, lo cual los puede llevar a distintos padecimientos que disminuyen su calidad de vida.

Un reporte de caso realizado en la Universidad de La Rioja, en el cual se expone a un paciente masculino de 41 años de edad con antecedente de infección por *VIH-1* desde el año 1997, que presentó un cuadro de opsoclono-mioclono-ataxia (OMA), el cual es un trastorno neurológico infrecuente que consiste en la presencia de movimientos oculares conjugados

sacádicos, mioclonías y ataxias, cabe resaltar que el paciente contó a lo largo de su infección con tres esquemas de TAR, requiriendo cada uno de los cambios por mal apego al tratamiento, sin embargo, en el último esquema de tratamiento compuesto por *tenofovir/emtricitabina + darunavir/ritonavir + raltegravir*, el paciente presentó cargas virales indetectables en plasma y un conteo de linfocitos *T CD4+* >200 células/ml, durante el análisis de LCR del paciente se evidenció una carga viral de *VIH* en 534 células/ml, con lo cual se estableció el diagnóstico de escape viral, el genotipo de receptor en LCR del paciente tuvo un tropismo doble (*CCR5/CXC4*). La clínica presentada por el paciente consistió principalmente en la presencia de mareos, osciloscopía, temblor generalizado y dificultad progresiva para la marcha de 11 meses de evolución, durante el examen físico se evidenció la presencia de movimientos oculares amplios, rápidos, erráticos, multidireccionales, además de ataxia troncal y temblor generalizado, con lo cual se realizó el diagnóstico de OMA. En la resonancia magnética potenciada en T2 se evidenció atrofia hipocámpica. Luego de múltiples estudios se estableció el diagnóstico antes descrito, se modificó el TAR en el paciente añadiendo *maraviroc* al esquema antes citado, con lo cual se evidenció una franca mejoría a los 6 meses, y una desaparición total de todos los signos y síntomas del padecimiento a los 36 meses.<sup>71</sup>

Otro reporte de caso realizado en el Hospital General San Juan de Dios menciona el caso de un paciente masculino de 36 años de edad con diagnóstico previo de *VIH* en etapa SIDA por haber presentado fiebre asociada a tos, sudoración nocturna, compromiso del estado general, baja de peso y diarrea. En el momento del diagnóstico tenía conteo de *TCD4+* 132 células/ml y carga viral en plasma de 3 523 602 copias/ml. Se realizaron rayos x, tomografías y se diagnosticó con una baciloscopía y cultivo de líquido peritoneal, tuberculosis, de manera que inició con terapia con *isoniazida, rifampicina, etambutol y moxifloxacina*. En la fase trisemanal de la terapia antituberculosa se inició TAR con *tenofovir/emtricitabina y raltegravir*. Al mes el conteo de *TCD4+* era de 78 células/ml y carga viral de 305 702 copias/ml. Se solicitó genotipificación estándar, de integrasa y tropismo viral por sospecha de falla virológica. Se cambió TAR a *tenofovir, maraviroc y etravirina*. Se hospitalizó por persistir con fiebre, cefalea y baja de peso. Durante la estadía intrahospitalaria presentó una crisis de inicio generalizado tipo tónico clónico. La tomografía cerebral revela edema vasogénico y calcificaciones sugerentes de lesiones antiguas o tuberculomas. La punción lumbar fue negativa para *Mycobacterium tuberculosis*. La resonancia magnética evidenció múltiples focos de realce leptomeníngeo, nodulares y lineales, de distribución aleatoria fronto-parieto-temporal, sin efecto de masa, de tipo inflamatorio-infeccioso granulomatoso. El paciente persistió con crisis convulsivas y cefalea. Los cultivos subsecuentes para organismos oportunistas eran negativos. La carga viral en LCR resultó en 983 580 copias/ml

y la genotipificación demostró mutaciones diferentes al estudio que se realizó previamente en plasma. Se modificó la TAR a *tenofovir*, *zidovudina* y *darunavir/ritonavir*. Al terminar la terapia antituberculosa, se realizan controles y la carga viral en plasma descendió a niveles indetectables, el conteo de *TCD4+* aumentó a 325 células/ml y mejoró desde el punto de vista neurológico. A su vez, el análisis general del LCR mejoró y la carga viral era indetectable. Esto pone de manifiesto la importancia del escape viral en el desarrollo de manifestaciones neurológicas y la realización oportuna de estudios de genotipificación para la adecuación de un esquema de TAR para la mejoría del estado neurológico del paciente.<sup>72</sup>

### **3.5. Leucoencefalopatía multifocal progresiva**

Esta patología corresponde a un cuadro de desmielinización progresiva de las estructuras del sistema nervioso central, caracterizada por la presencia en resonancia magnética de diversas lesiones irregulares e hiperintensas localizadas en la sustancia blanca periventricular en secuencias potenciadas en T2, el cuadro neurológico puede ser muy variado dependiendo de las estructuras que estén afectadas, el agente causal como se mencionó anteriormente corresponde al *virus JC*, debido a su asociación directa con la destrucción de las células encargadas de la producción de mielina. La sintomatología variable puede incluir deterioro de la capacidad mental, disminución de la agudeza visual, alteraciones del lenguaje, ataxia, parálisis, convulsiones, alteraciones cognitivas y de la memoria, y, en los casos más graves, un cuadro de coma. Cabe resaltar que este cuadro se presenta generalmente en estadios avanzados de la infección por *VIH*.<sup>73</sup>

Un reporte de caso realizado por Sancho M, Garijo C, Villar C, presenta a un paciente masculino de 52 años de edad con diagnóstico previo de infección por *VIH*, quien se presentó al servicio de urgencias con un cuadro franco de dificultad para el habla, alteraciones de la marcha y la estabilidad, luego de un mes de evolución de la sintomatología ambulatoria se decide realizar una RM, donde se evidencia la presencia de “áreas con aumento de señal localizadas en la sustancia blanca bilateral, de predominio fronto–basal izquierdo, a nivel temporal profundo bilateral y, a su vez, a nivel del hemisferio cerebeloso derecho y a nivel bulbar”, con lo cual se estableció el diagnóstico de LMP. En el contexto del Síndrome de Escape Viral, es más común encontrar este tipo de padecimientos, ya que la replicación constante de los viriones causa un daño directo a las estructuras del SNC, así como la predisposición a la infección por patógenos oportunistas como lo es el *virus JC*. El tratamiento para dicha afectación neurológica se ha establecido como la adecuación de combinaciones con mejor penetración en SNC de ART, con

lo cual se pueden tener cuadros de remisión parcial o casi total de la sintomatología neurológica.<sup>73</sup>

### **3.6. Neuropatía periférica**

Un 70% de los pacientes presentan un síndrome clínico al momento de la seroconversión, y un 10% estará asociado a un síntoma neurológico. Estos a su vez, se asocian a mayores niveles de carga viral en LCR. La presentación clínica de las afecciones neurológicas puede ser una meningitis aséptica, neuropatía periférica, disfunción cognitiva o encefalopatía, parálisis de Bell, meningorradiculitis, mielitis transversa, neuritis braquial, neuropatía óptica y signos extrapiramidales. La complicación neurológica más frecuente de ellas es la neuropatía periférica, afectando a un 30-67% de los pacientes. Un 35% de los pacientes demuestra signos de neuropatía periférica en el primer año desde la infección primaria por *VIH* con una media de tiempo de 3.5 meses. Entre las neuropatías se mencionan neuropatías agudas y crónicas desmielinizantes, y neuropatía axonal.<sup>68,74</sup>

La polineuropatía distal simétrica (PDS) es la más frecuente. Se presenta debido a tanto toxicidad por ART como por lesión directa por el virus en el sistema nervioso. La toxicidad por ART previamente se debía a fármacos como *didanosina*, *stavudina* y *zalcitabina*, de los cuales la *stavudina* era la más neurotóxica. Los ARTs más modernos que se les atribuye toxicidad son los inhibidores de la proteasa. Sin embargo, hoy en día la TAR rara vez causa neuropatía sintomática, sino que la lesión y degeneración distal de los axones con infiltración por macrófagos y pérdida de neuronas en los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal debido a inflamación crónica es el mayor contribuyente. Los síntomas frecuentes incluyen dolor urente o punzante, opresión, entumecimiento y parestesias. Pueden ser provocados o espontáneos y al examen físico presentan hiporreflexia, arreflexia, disminución de sensibilidad a vibración y tacto superficial en distribución en guante y calcetín.<sup>68</sup>

Se ha descrito como una complicación neurológica frecuente, que afecta aproximadamente al 30% de los pacientes que padecen una infección por *VIH*, la característica principal es la presencia de un dolor crónico que puede llegar a producir discapacidad y trastornos psiquiátricos por la mala calidad de vida llevada en este punto por los pacientes que la padecen. Típicamente los estudios de conducción nerviosa demuestran la presencia de una neuropatía axonal, se ha descrito la realización de biopsias cutáneas para esclarecer el diagnóstico, las que muestran como resultado una disminución de la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas.<sup>75</sup>

El tratamiento de esta entidad patológica consiste básicamente en evitar la exposición del paciente a los fármacos de la TAR mencionados anteriormente como causantes de neurotoxicidad, así mismo la adecuación con terapias combinadas que posean una mejor penetración a nivel de SNC, para suprimir la carga viral alta en este nivel, es importante mencionar la necesidad de una terapia crónica para manejar el cuadro de dolor crónico presentado por los pacientes que padecen esta patología, se ha estudiado a la *lamotrigina* como un fármaco potencial para el uso en estos pacientes, mostrando resultados adecuados para el manejo de la sintomatología.<sup>76</sup>

Evidenciando las afecciones con origen vascular, inmune e infecciosa, se reconoce que las entidades descritas tienen todas como base el Síndrome de Escape Viral, de manera que el contexto de un paciente con *VIH* debe de tener en cuenta todos estos factores, ya que se puede atribuir el inicio de una afección neurológica a otra entidad distinta al mismo *VIH*, por lo cual es de suma importancia el análisis de toda la información expuesta.

## CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

La infección por *VIH*, conlleva un estado crónico de inmunosupresión, que predispone al individuo que la padece a presentar distintas patologías y complicaciones, entre las que se encuentran las patologías provocadas a nivel de SNC. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la persistencia de una replicación viral constante a este nivel han sido ampliamente descritos en diversos estudios y revisiones bibliográficas, el Síndrome de Escape Viral descrito específicamente como la detección de carga viral de *VIH* >50 copias/ml en LCR en pacientes con cargas virales <50 copias/ml o indetectables en plasma<sup>6,7</sup> es una complicación neurológica ya definida dentro de la literatura que es la causante de distintos tipos de sintomatología y presentaciones clínicas que disminuyen la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Entre los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en el apareamiento de este síndrome se encuentra la misma biología básica del *VIH-1*, que en conjunto constituye la expresión de sus tres principales genes *gag*, *env*, *pol*, que a su vez expresan un conjunto de proteínas que permiten el ingreso, la infección y la replicación viral en las células hospedadoras, principalmente los linfocitos *T CD4+*, es importante mencionar también la presencia de los correceptores *CCR5* (expresado principalmente en células T, macrófagos, monocitos y células dendríticas) y el *CXCR4* (que se encuentra expresado únicamente en células T), partiendo de dichos receptores y correceptores entran a jugar un papel importante las moléculas *gp120* y *gp41*, que sirven para el anclaje de los viriones a las células hospedadoras. La presencia de dichos receptores y correceptores permiten la entrada y la replicación constante del *VIH-1* a nivel de la barrera hematoencefálica, lo cual es uno de los principales mecanismos productores del Síndrome de Escape Viral. Otro mecanismo que ha sido descrito para el apareamiento de esta entidad patológica es la migración de los viriones a través de los linfocitos *T CD4+* a través de la barrera hematoencefálica, lo cual permite que haya siempre presencia y replicación constante del *VIH* en el SNC, dicha replicación constante crea un ambiente proinflamatorio que desencadena una serie de sucesos que provocan un daño directo o asociado a las distintas estructuras nerviosas, lo cual permitirá la presencia, como último punto de los distintos espectros de sintomatología presentada por los pacientes, como la presencia de alteraciones sensitivas, motoras, autónomas y cognitivas, manifestadas de forma aislada o englobadas en diferentes síndromes. El ambiente proinflamatorio creado por la presencia de distintos marcadores como la *IL-1* e *IL-6*, permiten también la persistencia de células hospedadoras para los viriones a nivel de SNC, por reclutamiento de las mismas hacia el sitio de inflamación.

En cuanto a la TAR, se ha descrito que algunos de los medicamentos utilizados para la terapia de los pacientes no poseen una adecuada penetración a nivel de SNC, específicamente el *Atazanavir*, *Maraviroc* y el *Lopinavir*<sup>29</sup>. Con lo cual no se alcanza una supresión adecuada de la replicación viral en las estructuras nerviosas, con lo que se crea el mismo ambiente proinflamatorio antes citado.

Todos los mecanismos descritos anteriormente predisponen al paciente a padecer alteraciones en las estructuras del SNC, lo cual permite el apareamiento del síndrome HAND, infecciones oportunistas por distintos microorganismos, eventos cerebrovasculares, neuropatías, IRIS, entre otros, con lo cual se ve afectada en gran medida la calidad de vida los pacientes que padecen esta entidad sindrómica.

Ya teniendo en cuenta la definición y mecanismos del Síndrome de Escape Viral en LCR en pacientes con *VIH*, es necesario reconocer la importancia de la infección por organismos oportunistas y su implicación en el SNC. Los organismos que causan infecciones en seres humanos se dividen en bacterias, virus, hongos y parásitos, y en los pacientes con *VIH* no es la excepción con respecto a las infecciones oportunistas. Ahora bien, la infección por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con *VIH* genera un riesgo cinco veces mayor que la población en general de afección en SNC, presentándose como una meningitis y alcanzando una mortalidad de hasta el 60%. Tendrá una clínica y diagnóstico similar a pacientes sin infección de *VIH*, y el tratamiento requerirá de concentraciones altas de fármacos antituberculosos para que penetren al SNC.

Los virus asociados de manera oportunista en SNC en estos pacientes son el *virus JC* y *CMV*. Con respecto al *virus JC*, se reconoce que hasta un 50-90% de la población es portadora y suele afectar en estados con conteo de células *TCD4+* < 100 células/ml, mientras que con el *CMV* se ha evidenciado que un 80% de las infecciones por *CMV* en pacientes con *VIH* se manifestará en retinitis, la cual puede ser asintomática en sus estados iniciales, y se manifiesta con defectos visuales centrales o periféricos y disminución de la agudeza visual. Un 5-10% de las manifestaciones por *CMV* en pacientes con *VIH* será en forma de colitis, y el conteo de células *TCD4+* con el que suele afectar es < 50 células/ml.

De las infecciones fúngicas que afectan a SNC se encuentra *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus spp* y *Pneumocystis jirovecci*. La presentación del criptococo y del histoplasma es similar al *M. tuberculosis*, es decir, meningitis. Dada la diversidad de estudios, como resonancia magnética, análisis de LCR, y cultivos de LCR o biopsias, es necesaria una sospecha del organismo para poder direccionar el estudio hacia un diagnóstico

específico e iniciar tratamiento empírico. La clínica será similar en la meningitis por diferentes organismos, pero el uso de diferentes técnicas provee de una herramienta importante para el médico, como la tinta china para reconocer al criptococo como causante de hasta un 10-15% de los fallecimientos en pacientes con VIH. Organismos como *Aspergillus spp* y *Pneumocistis jirovecci* generan manifestaciones neurológicas variables, de acuerdo al área cortical o subcortical afectada, más que afectar a meninges como los hongos previamente descritos. Sin embargo, es necesario recalcar que estos últimos dos agentes descritos son infrecuentes en la afección de SNC, y es donde la biopsia cerebral juega un papel importante para su diagnóstico.

La importancia de la biopsia en el diagnóstico definitivo de las infecciones oportunistas en SNC radica en identificar el agente etiológico específico y de esa manera poder guiar el tratamiento adecuado. A pesar que hay diferentes formas de diagnosticar los agentes etiológicos, se reserva la biopsia cerebral cuando las pruebas diagnósticas previas que son apropiadas para iniciar tratamiento, no han sido concluyentes y hay gran sospecha de afección por un agente específico. Tal lo demuestran dos reportes de caso, uno por la Sociedad Neurológica Argentina realizado en el año 2019, en el que se encontraban lesiones en imagen en una paciente de 24 años con infección por VIH, y los estudios en LCR reportaban hallazgos normales, por lo que se decidió realizar biopsia de las lesiones, evidenciando el agente *Aspergillus fumigati*, que, a pesar de ser un agente infrecuente, pudo guiar el tratamiento en este caso. El *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, desarrolla otro reporte de caso en el que un hombre de 48 años con infección por VIH no mejoraba con tratamiento empírico para toxoplasmosis, hasta que luego de varias pruebas diagnósticas realizadas se optó por realizar una biopsia cerebral, evidenciando el agente *Pneumocistis jirovecci*, que también es infrecuente, pero pudo orientar la terapéutica a una más apropiada. Siempre se recalca en el uso adecuado de TAR para la prevención y tratamiento eficaz de estas enfermedades, según los reportes de caso descritos.

En relación a los parásitos que afectan a pacientes con VIH se puede mencionar los protozoos, nemátodos, cestodos y trematodos. Los únicos organismos que afectan a SNC son los protozoos, y de estos los que se reportan son casos por *Toxoplasma gondii*, ya que existen pocos reportes de caso con respecto al protozoo *Trypanosoma*. Un ejemplo es un artículo de la revista *Fronteras en Microbiología* del año 2020 que indica que se estudiaron tanto el VIH como el *T. cruzi* en astrocitos humanos, mediante estudios de microscopía, citometría de flujo y cuantificación de ADN para evidenciar la eficiencia de replicación. Se determinó que la mayor producción mitocondrial y celular de ROS aumentaron la replicación del tripanosoma en los



astrocitos, los cuales son las células más abundantes del encéfalo. Esto dando lugar a una meningoencefalitis en pacientes con *VIH*. De las infecciones parasitarias se toma en cuenta los mismos estudios diagnósticos que se utilizan en otras enfermedades oportunistas en SNC, como resonancia magnética y cultivos, y el tratamiento empírico con la sospecha adecuada de un organismo es justificado.

Las complicaciones neurológicas derivadas del Síndrome de Escape Viral dependen principalmente del estado proinflamatorio creado en las distintas estructuras del SNC por la replicación viral constante y la liberación y activación de todos los procesos que introducen a dichas estructuras en estados de desórdenes funcionales, lo cual lleva como último punto al apareamiento de distintos grados de sintomatología y síndromes clínicos específicos. De las diferentes funciones del encéfalo, se ven afectadas las áreas motoras, sensitivas, de cognición y otras de gran variabilidad, dando lugar a los desórdenes del síndrome HAND, IRIS, ECV cuando la lesión proinflamatoria fue de tal magnitud para dar lugar a la isquemia y lesión de un área específica, LMP y las diferentes manifestaciones sensitivas, motoras y autónomas de la neuropatía periférica, todas las cuales están asociadas a una replicación constante a nivel de LCR, a pesar de una TAR crónica.

El síndrome HAND tiene una prevalencia entre 15-55% en pacientes con *VIH* y una adecuada TAR, es un complejo sindrómico que lleva a cabo la presentación de distintos tipos de sintomatología, lo cual permite clasificarlo en tres grados variables dependiendo del grado de afectación neurocognitiva que sufra el paciente al momento del diagnóstico, siendo los mismos; ANI, MND, y HAD<sup>59</sup>, cabe resaltar que los mismos son grados interdependientes entre sí, y cada uno demuestra un grado de afección más severa de las capacidades neurocognitivas cada vez más básicas del individuo que lo padece. Los grados de sintomatología pueden ir desde discapacidades leves en el aprendizaje hasta casos severos de pérdida de la capacidad para realizar funciones básicas diarias. La sintomatología puede ser evaluada mediante distintas pruebas, como el *Mini-Mental State Examination*, sin embargo, aún no se encuentran estudios suficientes para evaluar la especificidad y sensibilidad de dichas pruebas. Otro método para el estudio de esta afección es la realización de estudios de imagen para determinar las estructuras nerviosas implicadas en la aparición de la sintomatología antes citada. La adecuación de una TAR con mejor penetración a SNC, disminuye el estado proinflamatorio generado por la replicación viral constante, con lo cual la sintomatología mejora en rangos variables.

Es importante tomar en cuenta que a pesar que los niveles altos de carga viral en LCR y los estados proinflamatorios conllevan a la lesión de múltiples estructuras encefálicas y dan

resultado a las diferentes afecciones neurológicas asociadas, el uso de TAR con adecuada penetrancia hacia SNC para el control de las cargas virales en LCR puede a su vez generar una de las mismas afecciones asociadas, como el IRIS, por la reconstitución de los niveles de células *TCD4+* previamente bajos (<50 células/ml). Por tanto, el SRI es importante de reconocer ya que conlleva una mortalidad cercana al 4.5%, la prevalencia del IRIS es de 1% entre todos los pacientes con *VIH* que inician TAR, mientras que la prevalencia llega hasta un 30% en aquellos que inician TAR y tienen antecedente de una infección oportunista por criptococos, tuberculosis o que presentan LMP, esto implica que se debe de observar continuamente las manifestaciones que presentará el paciente al iniciar TAR, de manera que no solo se evitará el desarrollo de muchas de las afecciones neurológicas, sino que a la vez se tomará en cuenta el SRI para su oportuno manejo clínico.

Se han descrito los factores implicados en la lesión proinflamatoria crónica que genera el *VIH* y sus proteínas asociadas, al igual que las respuestas crónicas de las diferentes estirpes celulares en el SNC, así también la propia toxicidad que generan en SNC algunos de los ARTs, sin embargo, el solo hecho de que al tener una mayor oportunidad de prolongar la vida de los pacientes con TAR, les proporciona a su vez la probabilidad de tener factores de riesgo adquiridos a lo largo de la vida que aumentan el riesgo de ECV, para lo cual es importante el reconocer al paciente de manera global, junto con los factores de riesgo para el desarrollo de afecciones neurológicas y el manejo integral para evitarlas.

La presencia de sintomatología sensitivo-motora es muy común en el contexto de una infección crónica por *VIH* y en el Síndrome de Escape Viral, por la generación de lesión axonal directa y la desmielinización progresiva de los nervios periféricos por la persistencia de la replicación viral y la liberación de sustancias inflamatorias en dichas estructuras, pudiendo variar desde cuadros de neuropatía periférica, dolor crónico, hasta síndromes clínicos específicos como la PDS, que es causante de trastornos del movimiento y la coordinación y un cuadro de dolor crónico que disminuye la capacidad física del individuo y su calidad de vida.

Importante reconocer que un 70% de los pacientes presentan un síndrome clínico al momento de la seroconversión, un 10% estará asociado a un síntoma neurológico, el cual el más frecuente es la neuropatía periférica, afectando a un 30-67% de los pacientes y de estos un 35% demuestra signos de neuropatía periférica en el primer año desde la infección primaria por *VIH* con una media de tiempo de 3.5 meses.

El Síndrome de Escape Viral descrito anteriormente como la detección de carga viral de *VIH* >50 copias/ml en LCR en pacientes con cargas virales <50 copias/ml o indetectables en

plasma demuestra que, por los mecanismos fisiopatológicos moleculares ya establecidos, logra mantener una replicación constante en el tejido nervioso, provocando sea por él mismo o sus proteínas relacionadas, factores que promueven un estado proinflamatorio crónico, que a su vez predispone a los pacientes con *VIH* a adquirir infecciones oportunistas, por su acción depresora sobre los linfocitos *TCD4+*, y, a diversos síndromes (HAND, IRIS, LMP) manifestaciones principalmente de tipo sensitivo-motor, de acuerdo al nivel cortical o subcortical afecto, no olvidando tomar en cuenta el efecto de toxicidad y penetrancia de los diferentes ARTs que son parte del plan terapéutico en los mencionados pacientes.

## CONCLUSIONES

Determinar una correlación clínica entre las afecciones neurológicas y el Síndrome de Escape Viral es complejo sin un conocimiento general previo de la fisiopatología de la infección por *VIH* y los factores implicados en su terapéutica y falla de la misma. Esta investigación asume un conocimiento básico de la infección de *VIH* por el lector y entre las debilidades de la investigación se menciona la pequeña descripción de las generalidades de la infección por el virus. Asimismo, es importante reconocer que las afecciones neurológicas pueden tener múltiples orígenes, por lo que habrá que descartarlas previo a atribuirles a un Síndrome de Escape Viral. A lo largo de la búsqueda de información, se plantean múltiples correlaciones entre los factores causantes de una afección neurológica y el Síndrome de Escape Viral, lo cual genera complejidad para el investigador para obtener información que responda la pregunta general de investigación de forma directa.

La bibliografía disponible para obtener información de la fisiopatología de la infección persistente en SNC ha sido encontrada en publicaciones de hace más de 20 años, la cual concuerda con fuentes más recientes, sin embargo, es necesario estar actualizado con respecto a todos los factores implicados en el desarrollo del Síndrome de Escape Viral, para lo cual será necesario continuar con futuras investigaciones, ya que hay escasez de información que demuestre de forma cuantitativa una relación entre los diferentes regímenes de TAR y el desarrollo de un Síndrome de Escape Viral, así como el pronóstico de pacientes que alguna vez fueron diagnosticados con Síndrome de Escape Viral y fueron tratados con diferente esquema de ARTs para corregir el insulto.

Es indispensable conocer que en el Síndrome de Escape Viral siempre se deberá tomar en cuenta el conteo de linfocitos *TCD4+*, ya que parte de las afecciones neurológicas correlacionadas con el síndrome se deben a infecciones oportunistas, y éstas últimas son desarrolladas en pacientes de acuerdo al conteo de linfocitos *TCD4+*, tal importancia radica en el dato importante que hasta un 50-90% de la población es portadora del *virus JC* y de acuerdo al nivel de linfocitos *TCD4+* llega a generar una infección oportunista y confundir la gran gama de diagnósticos diferenciales en pacientes con *VIH*, así como el criptococo con una mortalidad del 10-15% de los pacientes con *VIH*.

Agregando a las dificultades en encontrar un causante de una afección neurológica en un paciente con Síndrome de Escape Viral, es importante tener en cuenta el síndrome HAND, ya que se encuentra entre un 15-55% en pacientes con *VIH* a pesar de tener una adecuada TAR, y el IRIS, que a pesar de tener una prevalencia del 1% en pacientes con las mismas características,

la mortalidad alcanza hasta un 4%. Asimismo, es importante reconocer que un 70% de los pacientes presentan un síndrome clínico al momento de la seroconversión, un 10% estará asociado a un síntoma neurológico, el cual el más frecuente es la neuropatía periférica, afectando a un 30-67% de los pacientes y de estos un 35% demuestra signos de neuropatía periférica en el primer año desde la infección primaria por *VIH* con una media de tiempo de 3.5 meses.

Por tanto, la correlación clínica de las afecciones neurológicas con el Síndrome de Escape Viral en pacientes con *VIH* es atribuible a la lesión continua y persistente del *VIH* en el tejido del SNC, sea causado por el mismo virus, como por la activación crónica del sistema inmune del hospedador y como efecto directo o falta de penetración de los ARTs en el SNC, con lo cual genera la curiosidad de conocer las formas de mejorar la penetración de los ARTs menos neurotóxicos, así como evitar una activación tanto del sistema inmune en el SNC como del propio virus para evitar su replicación constante y genere las afecciones neurológicas descritas.

.

.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda tener un conocimiento básico de la infección por *VIH* previo a correlacionar la gran variedad de afecciones neurológicas descritas del Síndrome de Escape Viral, de manera que se pueda aplicar el conocimiento previo y el adquirido con esta investigación en la práctica clínica diaria en pacientes con *VIH* y optimizar la terapéutica en los mismos.

Debido a la escasez de estudios que demuestren una relación entre los diferentes esquemas de TAR con el desarrollo de Síndrome de Escape Viral, se recomienda la investigación continua de estos aspectos, así como prestar especial atención al pronóstico de los pacientes que resuelven el Síndrome de Escape Viral al optimizar la TAR, de manera que se pueda brindar un mejor servicio y plan educacional a los pacientes y sus familias.

De manera similar se incentiva a la investigación de los mecanismos farmacológicos en la mejora de la penetración de los ARTs menos neurotóxicos, así como las opciones terapéuticas para evitar una activación tanto del sistema inmune en el SNC como del propio virus con el fin de evitar su replicación constante y genere lesión crónica en SNC.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quinn TC. Epidemiología y diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En: Goldman L, Schafer AI, editores. Cecil tratado de medicina interna. 25ed. Barcelona: ELSEVIER; 2016: vol. 2 p. 2272-78
2. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida. Comunidades en el centro: La respuesta al VIH en América Latina [en línea]. Ginebra, Suiza: ONUSIDA; 2019 [citado 16 Mayo 2020] Disponible en: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2019-global-AIDS-update\\_latin-america\\_es.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-global-AIDS-update_latin-america_es.pdf)
3. Organización Panamericana de la Salud. Situación de la epidemia de la infección por el VIH y respuesta, América Latina y el Caribe, 2019 [en línea]. Washington, D.C.: OPS; 2019 [citado 06 Abr 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=51080&Itemid=270&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=51080&Itemid=270&lang=es)
4. Corral I. The Neurological spectrum of HIV infection. En: Moncó García, JC, editor. CNS Infections. Suiza: Springer; 2014. p. 327-56
5. Van Zoest RA, Underwood J, De Francesco D, Sabien CA, Cole JH, Wit FW, et al. Structural brain abnormalities in successfully treated HIV infection: Associations with disease and cerebrospinal fluid biomarkers. J Infect Dis [en línea]. 2017 Oct [citado 16 Mayo 2020]; 217:69–81.doi:<https://doi.org/10.1093/infdis/jix553>
6. Kugathasan R, Collier DA, Haddow LJ, Bouzidi KE, Edwards SG, Cartledge JD, et al. Diffuse white matter signal abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with human immunodeficiency virus type 1 viral escape in the central nervous system among patients with neurological symptoms.ClinInfectDis [en línea].2017 Mar [citado 10 Jun 2020];64(8):1059–65.doi:<https://doi.org/10.1093/cid/cix035>
7. Botas A, M Davarro, D Stecher, H Salomón, C Martin. Síndrome de escape viral en líquido cefalorraquídeo en pacientes con infección por VIH. En: XVII Congreso Sociedad Argentina de Infectología; 2017Jun 15-17; Mar de Plata [en línea]. Argentina: SADI; [201?]. [citado 10 Jun 2020]. Disponible en: <https://infectologia.info/abstracts/sindrome-de-escape-en-liquido-cefalorraquideo-en-pacientes-con-infeccion-por-vih/>

8. Motta I, Alice T, Romito A, Ferrara M, Ecclesia S, Imperiale D, et al. Cerebrospinal fluid viral load and neopterin in HIV-positive patients with undetectable viraemia. *Antivir Ther* [en línea]. 2017 Feb [citado 10 Jun 2020]; 22: 539-43. doi: 10.3851/IMP3140
9. Bertrand L, Choo HJ, Toborek M. Blood–brain barrier pericytes as a target for HIV-1 infection. *Brain* [en línea]. 2019 Jan [citado 10 Jun 2020]. 142:502–11. doi: 10.1093/brain/awy339
10. Seipone ID, Singh R, Patel VB, Singh A, Gordon ML, Muema DM, et al. Tuberculous meningitis is associated with higher cerebrospinal HIV-1 viral loads compared to other HIV-1-associated meningitides. *PLoS One* [en línea]. 2018 Feb [citado 10 Jun 2020]; 13(2):e0192060. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192060>
11. Peluso J, Ferretti F, Peterson J, Lee E, Fuchs D, Boschini A, et al. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well-controlled plasma viral load. *AIDS* [en línea]. 2012 Sep [citado 10 Jun 2020]; 26(14):1765-74. doi:10.1097/qad.0b013e328355e6b2.
12. González L, Riol J, Gómez N, Garzón L, Dueñas Y. Neurotoxoplasmosis como complicación neurológica de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Cuba Med*[en línea].2017 [citado 6 Abr 2020];56(2):126-32. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v56n2/med05217.pdf>
13. Pieper AA, Treisman GJ, Silver JM, Solomon D. Overview of the neuropsychiatric aspects of HIV infection and AIDS [en línea]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2020 [citado 06 Abr 2020]; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-neuropsychiatric-aspects-of-hiv-infection-and-aids?search=complicaciones%20neurologicas%20del%20vih&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-neuropsychiatric-aspects-of-hiv-infection-and-aids?search=complicaciones%20neurologicas%20del%20vih&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
14. Rubín D, Guzmán G, Navas S. Escape viral de VIH en sistema nervioso central: Reporte de caso. *RevMed. Interna* [en línea] 2016[citado 10 Jun 2020]; 20(1):39-45. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/987264/05.pdf>
15. Seitz R. Human immunodeficiency virus (HIV). *Transfus Med Hemother* [en línea].2016 Mayo [citado 23 Feb 2021]; 43:203–22.doi: 10.1159/000445852
16. Pernas B. Caracterización epidemiológica, clínica y virológica de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH-1 (2004-2015): Impacto en la respuesta al tratamiento antirretroviral. [tesis de Doctorado en Ciencias de la Salud en línea]. España: Universidad de la Coruña, Instituto de Investigación Biomédica; 2016. [citado 23 Feb 2021]. Disponible en:



[https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/17532/PernasSouto\\_Berta\\_TD\\_2016.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/17532/PernasSouto_Berta_TD_2016.pdf?sequence=2&isAllowed=y).

17. Lane HC. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y trastornos relacionados. En: Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna. 20 ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2015: vol. 2 p.1875-84
18. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV [en línea]. Washington, D.C.: HHS; 2020 [citado 24 Feb 2021]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/>
19. Moir S, Connors M, Fauci AS. Inmunología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En: Bennett J, Dolin R, Blaser M, editores. Enfermedades infecciosas: Principios y práctica. 8 ed. Barcelona: ELSEVIER; 2015: vol. 1 p. 1599-614
20. Carlofelice M, Everitt A, Muir D, Winston A. Cerebrospinal fluid HIV RNA in persons living with HIV. *HIV Med* [en línea]. 2018 Jan [citado 25 Feb 2021]; 19(5):365-8. doi: 10.1111/hiv.12594
21. Farhadian S, Mehta S, Zografou C, Robertson K, Price R, Pappalardo J, et al. Single-cell RNA sequencing reveals microglia-like cells in cerebrospinal fluid during virologically suppressed HIV. *JCI insight* [en línea]. 2018 Sep [citado 25 Feb 2021]; 3(18):e121718. doi: 10.1172/jci.insight.121718
22. Gougeon M. Alarmins and central nervous system inflammation in HIV-associated neurological disorders. *J internMed* [en línea]. 2017 May [citado 26 Feb 2021]; 281(5):433-447. doi: 10.1111/joim.12570
23. Rojas V, Valiente F, Soto R, Toro D. New challenges of HIV-1 infection: How HIV-1 attacks and resides in the central nervous system. *Cells* [en línea]. 2019 Oct [citado 27 Feb 2021]; 8(10):1245. doi: 10.3390/cells8101245
24. Veenstra M, León-Rivera R, Li M, Gama L, Clements JE, Berman JW. Mechanisms of CNS viral seeding by HIV+ CD14+ CD16+ monocytes: Establishment and reseeding of viral reservoirs contributing to HIV-associated neurocognitive disorders. *MBio* [en línea]. 2017 Oct [citado 27 Feb 2021]; 8(5):e01280-17. doi: 10.1128/mBio.01280-17.
25. Bertrand L, Joon H, Toborek M. Blood–brain barrier pericytes as a target for HIV-1 infection. *Brain* [en línea]. 2019 Jan [citado 27 Feb 2021]; 142: 502–11. doi:10.1093/brain/awy339
26. Clifford D. Viral escape in cerebrospinal fluid—an achilles heel of HIV therapy? *J Infect Dis* [en línea]. 2010 Dec [citado 28 Feb 2021]; 202(12):1768-9. doi: 10.1086/657343.

27. Pérez I, Ellis R, Heaton R, Deutsch R, Franklin D, Clifford D, et al. Cerebrospinal fluid viral escape in aviremic HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: Prevalence, risk factors and neurocognitive effects. *AIDS* [en línea]. 2019 Mar [citado 28 Feb 2021]; 33(3):475-81. doi: 10.1097/QAD.0000000000002074
28. Funke I, Hahn A, Reiber E, Weiss E, Riethmüller G. The cellular receptor (CD4) of the human immunodeficiency virus is expressed on neurons and glial cells in human brain. *J Exp Med* [en línea]. 1987 Abr [citado 01 Mar 2021]. 165(4):1230–1235. doi.org/10.1084/jem.165.4.1230
29. Nightingale S, Geretti A, Beloukas A, Fisher M, Winston A, Else L, et al. Discordant CSF/plasma HIV-1 RNA in patients with unexplained low-level viraemia. *J Neurovirol* [en línea]. 2016Dec [citado 01 Mar 2021]; 22(6):852-60. doi: 10.1007/s13365-016-0448-1
30. Garcia Y, Jay T, Checkley M, Luttge B, Dobrowolski C, Valadkhan S, et al. Immortalization of primary microglia: A new platform to study HIV regulation in the central nervous system. *J Neurovirol*[en línea]. 2016 Nov [citado 02 Mar 2021]; 23:47–66. doi: 10.1007/s13365-016-0499-3
31. Dello C, Cappoli N, Coletta I, Mezzogori D, Paciello F, Pozzoli G, et al. The human microglial HMC3 cell line: Where do we stand? A systematic literature review. *J Neuroinflammation* [en línea]. 2018 Sep [citado 02 Mar 2021]. 15:259. doi.org/10.1186/s12974-018-1288-0
32. Rai M, Hammonds J, Pujato M, Mayhew C, Roskin K, Spearman P. Comparative analysis of human microglial models for studies of HIV replication and pathogenesis. *Retrovirology* [en línea]. 2020Nov [citado 02 Mar 2021]; 17(1):35. doi: 10.1186/s12977-020-00544-y
33. Pocock J, Piers T. Modelling microglial function with induced pluripotent stem cells: An update. *NatRevNeurosci* [en línea]. 2018 Jul [citado 02 Mar 2021]; 19:445–52. doi: <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0030-3>
34. Rawat P, Spector S. Development and characterization of a human microglia cell model of HIV-1 infection. *J Neurovirol* [en línea]. 2017 Feb [citado 02 Mar 2021]; 23(1): 33–46. doi: 10.1007/s13365-016-0472-1
35. Organización Mundial de la Salud. VIH/SIDA [en línea]. Ginebra, Suiza: OMS; 2020 [citado 02 Mar 2021]; [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
36. Puya J, Rueda S, Cueva P, Merino D. Agentes etiológicos de neuroinfección en pacientes con VIH-SIDA. *RECIMUNDO* [en línea]. 2021 Jan [citado 03 Mar 2021]; 5(1): 254-62. doi: 10.26820/recimundo/5.(1).enero.2021.254-262

37. Le L, Spudich S. HIV-associated neurologic disorders and central nervous system opportunistic infections in HIV. *Semin Neurol* [en línea]. 2016 Ago [citado 03 Mar 2021]; 36(4):373-81. doi: 10.1055/s-0036-1585454
38. Bowen L, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* [en línea]. 2016Oct [citado 04 mar 2021]; 12(11):662-74. doi: 10.1038/nrneurol.2016.149
39. Mendoza V, Aurora M, Cedeño V, Josefina N, Herrera M, Domingo L. et al. Infecciones oportunistas en personas viviendo con VIH/SIDA (PVVS) adultas. *Dom Cien* [en línea]. 2020 Mar [citado 04 Mar 2021]; 6(1):266-91. doi: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v6i1.1374>.
40. Thakur K, Barbour A, Saylor D, Das M, Bearden D, Birbeck G. Global HIV neurology: A comprehensive review. *AIDS* [en línea]. 2019 Feb [citado 04 Mar 2021]; 33(2): 163-84. doi:10.1097/QAD.0000000000001796.
41. Summers N, Armstrong W. Management of advanced human immunodeficiency virus disease. *Infect Dis Clin N Am* [en línea]. 2019 Sep [citado 04 Mar 2021];33(3):743-67. doi.org/10.1016/j.idc.2019.05.005.
42. Luque L, Fraenza L, Raga A. Criptococosis e histoplasmosis diagnosticadas en pacientes con VIH/SIDA en un periodo de 15 años. [tesis Ciencias Bioquímicas en línea]. Argentina: Colegio Profesional de Ciencias Bioquímicas de la Provincia de Córdoba, Servicio de Micología; 2017 [citado 04 Mar 2021]. Disponible en: <https://cobico.com.ar/wp-content/archivos/2017/09/CRIPTOCOCOSIS-E-HISTOPLASM-DIAGN-EN-PTES-CON-VIH.pdf>
43. Barquero M. Meningitis por cryptococcus neoformans. *Revméd Costa Rica Centroam* [en línea]. 2016 [citado 05 Mar 2021]; 619:205-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc162c.pdf>
44. Choi J, Hoon S. Liquid-based cytology of the cerebrospinal fluid in a case of cryptococcal meningitis. *J Pathol Trans I Med* [en línea]. 2018 Jan [citado 05 Mar 2021]; 52(1):61-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5784224/#:~:text=Cryptococcus%20neoformans%20is%20the%20most,based%20cytology%20have%20rarely%20been>.
45. Rivero D, Scherle C, Loza G, Pillajo G, Pernas Y. Meningitis criptocócica. Diferentes contextos clínicos y complicaciones. Serie de 7 Casos. *Rev. Ecuat. Neurol* [en línea]. 2019 [citado 05 Mar 2021]; 28(2):28-36. Disponible en: <http://scielo.senescyt.gob.ec/pdf/rneuro/v28n2/2631-2581-rneuro-28-02-00028.pdf>

46. Castañeda E, Lizarazo J. Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis. *Infectio* [en línea]. 2012[citado 05 Mar 2021]; 16(3):123-5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-pdf-S0123939212700383>
47. Bejarano G, Gañete M, Santillán P, Sampere C, Sztokhamer D. Infección cerebral por *histoplasma capsulatum* en paciente con SIDA. *ASEI* [en línea]. 2015 Jul [consultado 06 Mar 2021]; 23(88):42-5. Disponible en: <https://infectologia.info/wp-content/uploads/2016/07/ASEI-88-3.pdf>
48. Corti M, Priarone M, Bruni G, Maiolo E, Messina F, Santiso G, et al. Aspergilosis: Una causa infrecuente de lesiones cerebrales focales en pacientes con SIDA. *Neurol Arg* [en línea]. 2020[citado 06 Mar 2021];12(1):53-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-pdf-S1853002819300485>
49. Nasnas R, Matta M, Helou G, Rizk N, Karam D, Moussa R. Brain abscesses in HIV-positive patients due to pneumocystis jiroveci. *J Int Assoc Provid AIDS Care* [en línea]. 2012[citado 06 Mar 2021]; 11(3):169-71. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1545109712439625>
50. Clark E, Serpa K. Tissue parasites in HIV infection. *Curr Infect Dis Rep* [en línea]. 2019 Nov [citado 07 Mar 2021]; 21(49):1-10. doi: 10.1007/s11908-019-0703-8.
51. Basavaraju A. Toxoplasmosis in HIV infection: An overview. *Trop Parasitol* [en línea]. 2016 Dec [citado 07 Mar 2021]; 6(2):129-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5048699/>
52. Marra C. Central nervous system infection with *toxoplasma gondii*. *Handb Clin Neurol* [en línea]. 2018 [citado 07 Mar 2021];152:117-22. doi: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00009-8.
53. Urquiza J, Cevallos C, Mercedes M, Delpino M, Quarleri J. Priming astrocytes with HIV-induced reactive oxygen species enhances their *trypanosoma cruzi* infection. *Front Microbiol* [en línea]. 2020 Oct [citado 07 Mar 2021];11:1-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33193149/>
54. Organización Panamericana de la Salud. Coinfección TB/VIH: Guía clínica [en línea]. Washington, D.C.:OPS;2010. [citado 07 Mar 2021]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Coinfeccion\\_TB-VIH\\_Guia\\_Clinica\\_TB.pdf](https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Coinfeccion_TB-VIH_Guia_Clinica_TB.pdf)
55. Chaves W, Buitrago J, Dueñas A, Bejarano J. Acerca de la tuberculosis extrapulmonar. *Repert Med Cir* [en línea]. 2017 Jun [citado 07 Mar 2021]; 26(2):90-7. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0121737217300183?token=04223E94729E2D>

9AF47E7F3B5AA41A159CC15B9DE9B8C84EBC007256C7D9B48F83A343050AEA3B  
8EAA442CE693FC35FB

56. Méchai F, Bouchaud O. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management. *Rev Neurol (Paris)* [en línea]. 2019 Oct [citado 08 Mar 2021];175(7-8):451-7. doi: 10.1016/j.neurol.2019.07.007
57. Sánchez B, Maribel D, Chica P, Acentino E, Mesa C, Alexandra V. Manifestaciones neurológicas en pacientes ambulatorios con diagnóstico de VIH atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín. *Rev. méd. Hosp. José Carrasco Arteaga* [en línea]. 2016 Jul [citado 08 Mar 2021]; 8(2):142-7. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/equ-7182>
58. Esmaili P, Boissier N, Valcour V. Trastorno neurocognitivo asociado con el VIH (HIV-associated neurocognitive disorder — HAND). [en línea] San Francisco: 2015. [citado 08 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.caregiver.org/es/resource/trastorno-neurocognitivo-asociado-con-el-vih-hiv-associated-neurocognitive-disorder-hand/>
59. Kellett J, Flatt A, Eaton P, Urasa S, Howlett W, Dekker M, et al. Screening for HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) in adults aged 50 and over attending a government HIV clinic in Kilimanjaro, Tanzania. Comparison of the international HIV dementia scale (IHDS) and IDEA six item dementia screen. *AIDS and Behavior* [en línea]. 2021 [citado 09 Mar 2021]; 25:542-53. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10461-020-02998-9.pdf>
60. Sacktor N. Changing clinical phenotypes of HIV-associated neurocognitive disorders. *J Neurovirol* [en línea]. 2017 Jul [citado 09 Mar 2021];24(2):141-5. doi: 10.1007/s13365-017-0556-6.
61. McLaurin K, Booze R, Mactutus C. Diagnostic and prognostic biomarkers for HAND. *J Neurovirol* [en línea]. 2019 Ene [citado 09 Mar 2021];25(5):686-701. doi: 10.1007/s13365-018-0705-6.
62. Rodríguez P. Programa y resúmenes de la jornada de neurología y neurocirugía – NEUROSANTIAGO 2016. *Rev Cubana Neurol Neurocir* [en línea]. 2016 Nov [citado 09 Mar 2021];6(1):1-30. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubneuro/cnn-2016/cnns161a.pdf>
63. Pérez I, Ellis R, Heaton R, Deutsch R, Franklin D, Clifford D. Cerebrospinal fluid viral escape in aviremic HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: Prevalence, risk factors and neurocognitive effects. *AIDS* [en línea]. 2019 Mar [citado 10 Mar 2021]; 33(3):475-81. doi: 10.1097/QAD.0000000000002074.

64. Underwood J, Winston A. Guidelines for Evaluation and management of cognitive disorders in HIV-positive individuals. *Curr HIV/AIDS Rep* [en línea]. 2016 Jun [citado 10 Mar 2021]; 13:235-40. doi: 10.1007/s11904-016-0324-x.
65. Kopstein M, Mohlman D. HIV-1 Encephalopathy and AIDS dementia complex [en línea]. Bethesda, MD: NCBI StatPearls; 2020 [citado 10 Mar 2021]; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507700/#article-22949.s9>
66. Peláez M, Villalobos C, Mora G. Síndrome de reconstitución inmune. *Medleg Costa Rica* [en línea]. 2017 Mar [citado 11 Mar 2021]; 34(1):1-6. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v34n1/2215-5287-mlcr-34-01-248.pdf>
67. Kolson D. Neurologic Complications of HIV infection in the era of antiretroviral therapy. *Top AntivirMed* [en línea]. 2017 Ago [citado 11 Mar 2021]; 25(3): 97-101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5935214/pdf/tam-25-97.pdf>
68. Borrueal J, Martínez A, Estabén V, Morte A. Manual de urgencias neurológicas. España: EditorialesCometa S.A.; 2013
69. Bhatia N, Chow F. Neurologic complications in treated HIV-1 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep* [en línea]. 2016 May [citado 12 Mar 2021];16(62):1-10. doi: 10.1007/s11910-016-0666-1.
70. Sico J, Chou C, So K, Justice A, Hylek E, Skanderson M, et al. HIV status and the risk of ischemic stroke among men. *Neurology* [en línea]. 2015 May [citado 12 Mar 2021];84(19):1933-40. doi: 10.1212/WNL.0000000000001560.
71. Mendoza L, Ortega N, Sierra J, Soto L, Rodríguez R, Fuentes L, et al. Síndrome opsoclono-mioclono-ataxia asociado a fenómeno de escape viral por virus de la inmunodeficiencia humana en el sistema nervioso central. *Rev Neurol* [en línea]. 2020 Nov [citado 13 Mar 2021];71(9):335-9. doi: 10.33588/rn.7109.2020243
72. Gutiérrez C, Chanqueo L, Bernal F, Ramírez A, Loureiro O, Vásquez P. Utilidad de la cuantificación de carga viral de VIH en líquido cefalorraquídeo, a propósito de un caso. *Rev Chil Infectol* [en línea]. 2018[citado 13 Mar 2021]; 35(5):601-5. Disponible en: <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/261/118>.
73. Sancho M, Garijo C, Villar C. Leucoencefalopatía multifocal progresiva en paciente con diagnóstico tardío de SIDA. *Rev Clin Med Fam* [en línea]. 2018[citado 14 Mar 2021]; 11(3):176-8. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v11n3/1699-695X-albacete-11-03-00176.pdf>

74. Holroyd K, Vishnevetsky A, Srinivasan M, Saylor D. Neurologic complications of acute HIV infection. *Curr Treat Options Infect Dis* [en línea]. 2020 Jun [citado 14 Mar 2021]; 12(3):227-42.doi: 10.1007/s40506-020-00228-3
75. Garrido R, Sánchez I, Velásquez D. Factores de riesgo encontrados para desarrollar deterioro neurocognitivo en pacientes con VIH: Revisión sistemática de literatura. [tesis Epidemiología en línea]. Pereira: Fundación Universitaria del Área Andina; 2019. [citado 15 Mar 2021]. Disponible en: <https://digitk.areandina.edu.co/bitstream/handle/areandina/3410/Factores%20de%20riesgo%20encontrados%20para%20desarrollar%20deterioro%20neurocognitivo%20en%20pacientes%20con%20VIH%20%20revisi%C3%B3n%20sistem%C3%A1tica%20de%20literatura.pdf?sequence=1>
76. Querques J, Freudenreich O. Aspectos psiquiátricos de la infección por el VIH y el SIDA. En: Stern T, Fava M, Wilens T, Rosenbaum J, editores. *Massachusetts General Hospital tratado de psiquiatría clínica*. 2 ed. Barcelona: ELSEVIER; 2017.

## ANEXOS

### ANEXO 1 Matriz consolidativa de descriptores utilizados

Tabla 1. Matriz consolidativa de descriptores utilizados

Buscadores	Términos utilizados y operadores lógicos	
	Español	Inglés
<b>Hinari</b>		HIV infection AND Nervous system diseases
		Cerebrospinal fluid AND viral load
		Anti-retroviral agents AND viral load AND cerebrospinal fluid
		Neurologic Manifestations AND Viral Load
		Neurobehavioral Manifestations AND Cerebrospinal fluid
<b>PubMed</b>		MeSH Terms: Viral load Subheading: Diagnosis
		MeSh Terms: HIV infections Subheading: Complications
		MeSH Terms: Encephalitis Subheading: Etiology
		MeSH Terms: Anti-retroviral agents Subheading: Complications
<b>Google Scholar</b>	Encefalitis AND carga viral AND infecciones VIH	Encephalitis AND viral load AND HIV infections
	Complejo de demencia de SIDA AND carga viral	AIDS Dementia Complex AND Viral Load
	Manifestaciones neuroconductuales AND carga viral	Neurobehavioral manifestations AND viral load
	Manifestaciones neurológicas AND carga viral	Neurologic Manifestations AND Viral Load

Fuente: Construcción propia.



## ANEXO 2 Matriz consolidativa de selección de materiales utilizados

Tabla 2. Matriz consolidativa de selección de materiales utilizados

<b>Tipo de Estudio</b>	<b>Término Utilizado</b>	<b>Número de Artículos</b>
Todos los artículos	No filtrados	8978
Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	“monograph” [DeCS]	86
Ensayos clínicos controlados	“monograph” [MeSH]	72
Revisión sistemática de estudios de cohorte	“electronic thesis” [DeCS]	50
Estudio individual de cohortes de baja de calidad		
Revisión sistemática de casos y controles	“Systematic Review” [MeSH]	50
Estudio individual de casos y controles	“comparative study” [DeCS]	1658

Fuente: Construcción propia, adaptado de Ríos R<sup>12</sup>

### ANEXO 3 Matriz consolidativa de literatura gris utilizada

Tabla 3. Matriz consolidativa de literatura gris utilizada

<b>Tema del libro/tesis</b>	<b>Acceso</b>	<b>Localización (en línea)</b>	<b>Total de libros/documentos</b>	<b>Número de documentos utilizados</b>
Escape viral de VIH en sistema nervioso central: Reporte de caso	Asociación de Medicina Interna Guatemala S.A.	<a href="https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/987264/05.pdf">https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/987264/05.pdf</a>	<b>12</b>	<b>1</b>
<b>Libro de texto Medicina Interna</b>	-----	-----	-----	<b>2</b>
<b>Libro de texto Neurología</b>	-----	-----	-----	<b>1</b>
<b>Libros de texto Infectología</b>	-----	-----	-----	<b>1</b>

Fuente: Construcción propia