

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**CARACTERIZACIÓN DE INFECCIONES
DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN PACIENTES CON VIH/SIDA**

ELY SUYAPA VALLECILLO MORENO

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna**

Mayo 2021

PME.OI.240.2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Ely Suyapa Valecillo Moreno

Registro Académico No.: 201790057

No. de CUI : F022788

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **CARACTERIZACIÓN DE INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON VIH/SIDA**

Que fue asesorado por: Dra. Ana Johanna Samayoa Bran, MSc.

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **mayo 2021**.

Guatemala, 07 de abril de 2021.


ABRIL 20, 2021.
Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/rdjgs

Guatemala 24 de agosto de 2020

Doctor(a)

Oscar Leonel Morales Estrada MSc.

Docente Responsable


Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital Roosevelt

Respetable Dr. Morales:

Por este medio informo que he asesorado el informe final de graduación que presenta la Doctora **ELY SUYAPA VALLECILLO MORENO** carné **201790057**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna el cual se titula **“CARACTERIZACIÓN DE INFECCIONES OPORTUNISTAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON VIH/SIDA ”**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. Ely Vallecillo, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo estar listo para pasar a revisión de la unidad de tesis de la escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente:


Dra. Ana Johanna Samayoa Bran Msc.
Asesora de Tesis

Dra. Ana Johanna Samayoa Bran
Ms. Enfermedades Infecciosas de Adultos
Colegiado 10,796

Guatemala 1 de septiembre del 2020

Doctor(a)

OSCAR LEONEL MORALES ESTRADA MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna.

Hospital Roosevelt

Respetable Dr. Morales:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **ELY SUYAPA VALLECILLO MORENO carné 201790057**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula "**Caracterización de infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes VIH/SIDA**".

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. Vallecillo Moreno, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.





ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

DICTAMEN.UIT.EEP.285-2020

08 de octubre de 2020

Doctor

Oscar Leonel Morales Estrada, MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Hospital Roosevelt

Doctor Morales Estrada:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

Ely Suyapa Vallecillo Moreno

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, registro académico 201790057. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

“Caracterización de infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH/SIDA”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.

Unidad de Investigación de Tesis

Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: uit.eep14@gmail.com

INDICE

RESUMEN	1
I. INTRODUCCION	2
II. ANTECEDENTES	5
1. Historia del Virus de Inmunodeficiencia Adquirida	5
2. Infecciones Oportunistas del Sistema Nervioso Central.....	8
2.1. Toxoplasmosis cerebral	9
2.2. Tuberculosis Meníngea	13
2.3. Criptococosis cerebral.....	15
2.4. Neurosífilis	17
2.5. Citomegalovirus.....	21
III. OBJETIVOS	23
IV. METODOLOGÍA	24
1. Tipo y diseño de la investigación	24
2. Población y muestra.....	24
3. Selección de los objetos de estudio	25
4. Definición y operacionalización de las variables	26
5. Procesamiento y análisis de datos.....	30
6. Plan de procesamiento y análisis de los datos.....	30
7. Alcances y límites de la investigación	30
8. Cuestiones éticas.....	31
V. RESULTADOS	32
VI. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	36
6.1 CONCLUSIONES.....	38
6.2 RECOMENDACIONES	39
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
VIII. ANEXOS	44

INDICE DE TABLAS

Tabla 1

Características Demográficas en pacientes con VIH/SIDA que presentaron infecciones oportunistas del SNC 32

Tabla 2

Evolución de conteo de células CD4 y carga viral durante el primer año de tratamiento con TAR 33

Tabla 3

Incidencia de infecciones oportunistas del SNC en pacientes con VIH/SIDA durante el periodo de 2014 a 2018 33

Tabla 4

Comparacion de células CD4 y carga viral según tipo de infección oportunista del SNC 34

Tabla 5

Mortalidad total secundaria infecciones oportunistas 34

Tabla 6

Mortalidad secundaria a las diferentes infecciones oportunistas 35

RESUMEN

Introducción: Desde la aparición de los primeros casos de pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en la década de los ochenta, la infección por VIH representa un problema de salud pública grave, especialmente en países en vías de desarrollo. A pesar de la Terapia Antirretroviral desde hace aproximadamente hace 30 años, las infecciones oportunistas del Sistema Nervioso Central son una causa importante aun de morbilidad y mortalidad en paciente con infección por VIH y pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Las infecciones oportunistas a caracterizar serán: tuberculosis meníngea, Criptococosis meníngea, Neurosífilis, encefalitis por citomegalovirus, encefalitis por toxoplasma.

Objetivo: Caracterizar clínica y epidemiológicamente a pacientes VIH positivos que presentaron infecciones oportunistas del SNC atendidos en la Unidad de Atención Integral del VIH, Hospital Roosevelt en los años 2014 a 2018. **Metodología:** Estudio descriptivo transversal realizado en la Clínica de Infectología y Enfermedades Crónica “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” obteniendo la información de los expedientes de pacientes atendidos desde 2014 a 2018. **Resultados:** El sexo masculino (73%) soltero (60.8%) y heterosexual (80.9%) presentó la mayor afectación por infecciones oportunistas del SNC. Con una media en edad de 41.6 años. La criptococosis meníngea fue la infección oportunista que se presentó con mayor frecuencia (50.7%) y la mayor mortalidad se presentó en la Toxoplasmosis cerebral (26.7%).

Palabras Clave: VIH, criptococosis, toxoplasmosis, citomegalovirus, tuberculosis, SIDA, infecciones oportunistas, sistema nervioso central.

I. INTRODUCCION

Desde la aparición de los primeros casos de pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en la década de los ochenta, la infección por VIH representa un problema de salud pública grave, especialmente en países en vías de desarrollo. A pesar de la Terapia Antirretroviral desde hace aproximadamente hace 30 años, las infecciones oportunistas del Sistema Nervioso Central (SNC) son una causa importante aun de morbilidad y mortalidad en paciente con infección por VIH y pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

A mediados de 2016, se documentó que 36. 7 millones de personas a nivel mundial viven con VIH y solo un 53% recibe tratamiento. (1). En el año 2016 Guatemala tuvo 2900 nuevas infecciones por VIH y 1600 muertes relacionadas con SIDA. Alrededor de 46000 personas viven con VIH, de los cuales un 36% utilizan la terapia antirretroviral (2). Se estimó que en el 2018 la incidencia de VIH entre los adultos de 15-49 años era de 0.20 por cada 1000 habitantes (2).

Se cree que alrededor de un 50 a 70% de los pacientes que cursan con infección de VIH sufrirán en algún momento de su vida un síntoma o una enfermedad neurológica asociada directamente a la infección, o una infección oportunista. (3)

Las infecciones oportunistas deben sospecharse en todos los individuos que tengan una infección avanzada con VIH. También en aquellas personas que desconocen su estatus de VIH pueden debutar con una neuroinfección. Adicionalmente los pacientes en los cuales se inicia la terapia antirretroviral, el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) pueden enmascarar la presentación clínica de estas infecciones oportunistas.

Existen además varios factores que pueden impactar de forma negativa sobre la morbilidad y mortalidad en las neuroinfecciones en pacientes con VIH como ser la resistencia a la terapia antirretroviral, la poca adherencia al tratamiento, uso de drogas, etc.(4)

El diagnóstico de esta clase de infecciones puede ser muy retador, ya que los hallazgos en líquido cefalorraquídeo (LCR) y las imágenes radiológicas no son específicas. Por lo tanto, las infecciones del SNC más comunes son condiciones definitorias del SIDA (5)

Dentro de las infecciones oportunistas podemos mencionar: tuberculosis meníngea, neurocriptococosis, neurosífilis, encefalitis por citomegalovirus, encefalitis por toxoplasma. Conociendo el impacto en morbilidad y mortalidad podemos reforzar en lo necesario que es la caracterización de estas enfermedades, que amplíe el conocimiento sobre las mismas, y permita diagnósticos y tratamientos oportunos.

Se sabe que aproximadamente de 1 a 10 por cada 1000 pacientes con VIH, tendrá una infección oportunista del SNC y que menos del 5% de los pacientes con SIDA tienen al momento de la autopsia un cerebro normal (6) En Guatemala donde se estima una población afectada por HIV es de 47,000 y aproximadamente 20,000 de ellos usan terapia antirretroviral (2). Aunque la frecuencia de las infecciones oportunistas del SNC ha disminuido con el uso de la terapia antirretroviral en la actualidad las complicaciones neurológicas del VIH siguen siendo comunes.

La falta de educación, el estigma social, la situación socioeconómica de la población guatemalteca genera un aumento del riesgo de infección por VIH, los pacientes con VIH no buscan tratamiento o no se apegan a este.

Conociendo la morbimortalidad actual, que conllevan las infecciones oportunistas del SNC en los pacientes con VIH, surge el interés de caracterizar estas infecciones, para que de esta forma obtengamos mayor conocimiento sobre su comportamiento en la población, y así realizar estrategias de prevención y manejo oportuno.

Esta investigación se realizó en la Clínica de Enfermedades Infecciosas y Enfermedades Crónicas: “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”, del Hospital Roosevelt en Ciudad de Guatemala, Municipio de Guatemala.

Se analizaron 477 expedientes, obteniéndose que el 73% de la población corresponde al sexo masculino, con estado civil soltero (60.8%), que solo han estudiado la primaria (45.1%), heterosexuales (80.9%).

Se encontró que la infección oportunista que se presentó con más frecuencia fue la Criptococosis meníngea (50.7%), seguida de la Toxoplasmosis cerebral (27.5%).

La mortalidad encontrada para las infecciones oportunistas del SNC fue del 23% con un intervalo de confianza de 19% al 26.7%.

Se observó que en la mortalidad específica para estas patologías no había una diferencia significativa, siendo la Toxoplasmosis Cerebral (26.7%) la que causó mayor muertes, seguida de la Tuberculosis meníngea (24.0%).

II. ANTECEDENTES

1. Historia del Virus de Inmunodeficiencia Adquirida

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) y su estadio final, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), representa el mayor desafío de salud pública de los últimos tiempos, con más de 25 millones de personas que ya han fallecido y 30-40 millones que viven con VIH/SIDA, de la cual la mayoría no tienen acceso al tratamiento. El SIDA se identificó por primera vez en Estados Unidos en 1981, al observarse infecciones oportunistas inexplicadas, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y el sarcoma de Kaposi, en pacientes masculinos homosexuales en las ciudades de Nueva York y San Francisco. La asociación entre la pérdida de linfocitos CD4+ más la inmunosupresión y una probable causa infecciosa dio a lugar a la propuesta de un nuevo retrovirus humano como agente causal. La retrovirología habiendo avanzado notablemente en la década de los setenta, describiendo la transcriptasa inversa y con el descubrimiento de los virus linfotrópicos T humanos tipo 1 y 2 (HTLV-1 y HTLV-2), los primeros dos retrovirus humanos. El descubrimiento de la interleucina 2 (IL-2), permitió el cultivo de los linfocitos T sanguíneos en los casos iniciales de SIDA (7).

Clasificación de los Retrovirus Humanos

Actualmente las infecciones por retrovirus humanos se ubican como zoonosis, que se originaron a partir de fenómenos de salto entre especies de primates al ser humano. En el caso del VIH-1 y del VIH-2 esto ocurrió en África central y occidental. Se cree que el virus de inmunodeficiencia de los simios que afecta a chimpancés es el precursor del VIH (8)

Los retrovirus son virus de genoma de ARN, monocatenario de polaridad positiva que se replican a través de una forma intermedia de ADN bicatenario, procesos que se lleva a cabo a través de la transcriptasa inversa, esta dirige la síntesis de ADN a través del ARN. Tras que el ARN monocatenario pasa a ADN, este se inserta el ADN de la célula infectada, comportándose como un gen más.(7)

Transmisión Viral y Ciclo Replicativo

El ciclo de la infección por el VIH puede describirse desde un nivel molecular como a nivel del huésped infectado. Hay una multitud de variables como ser: la vía de exposición, la dosis, el contexto inmunogenético y las infecciones concomitantes, son factores que influyen en la transmisión de la enfermedad.

La vía más frecuente de infección es la transmisión sexual, exposición con otros líquidos infectados (sangre, hemoderivados), la transmisión vertical (madre a hijo) y otras ocasiones la exposición laboral por accidentes de trabajo.

La entrada del virus a la célula representa el primer paso de su ciclo biológico, a partir de esta primicia se inicia un proceso secuencial que se produce con la interacción de distintas moléculas de la membrana celular. En la superficie de la membrana celular de las células dendríticas determinadas lectinas como son DC-SIGN y L-SIGN a las que se adhieren con alta afinidad el VIH (9). Este proceso los viriones se concentran en la membrana plasmática lo que facilita enormemente la propagación viral. La transmisión del VIH hacia los linfocitos CD4 tiene una alta eficacia muy superior esto debido a estas lectinas (9).

Las partículas virales que infectan a los linfocitos CD4 tienen interacción con dos tipos de receptores: el receptor CD46 y dos correceptores CCR5 y CXCR4 7. Tras la interacción con el linfocito CD4, la proteína de la superficie viral gp120 experimenta un cambio conformacional que le permite la unión a los correceptores virales CCR5 y/o CXCR48. Este proceso es obligatorio para producir la fusión de la membrana viral con la membrana celular y así llevar a cabo la internalización de la cápside viral y su desensamblaje parcial en el citoplasma celular. Esto permite la transcripción inversa del genoma viral.

La transcriptasa inversa es la enzima responsable de este proceso. Esta polimerasa convierte el ARN monocatenario en ADN bicatenario proviral. Una vez sintetizado, el ADN proviral se acopla formando el complejo de preintegración, el cual es transportado al núcleo, donde tendrá lugar la integración del ADN viral en el genoma de la célula infectada.

Después de la integración en el núcleo celular, el VIH puede tener un comportamiento variable: permanecer latente o experimentar una replicación masiva.

La iniciación de la transcripción del genoma viral depende de múltiples factores celulares destacando el factor de transcripción Rel/NF- κ B. Este factor solo es inducido únicamente en el proceso de activación inmunológica, por lo que la replicación del VIH depende absolutamente de la activación de los linfocitos.

Etapas tempranas de la infección

En la transmisión por vía sexual las primeras células afectadas por el virus son las células dendríticas y de Langerhans, situadas en la submucosa genital y del colón. Una vez que se produce esta infección, la diseminación viral es inmediata y explosiva. La migración de células presentadoras de antígeno y los linfocitos infectados, hacia los ganglios regionales y posteriormente a órganos linfoides distantes, hace que el virus se disemine a todos los órganos linfoides en una semana (10).

Fase crónica de la infección

Los órganos linfoides representan el gran reservorio donde se producen los fenómenos de infección y propagación del VIH. En el estudio de los ganglios linfáticos se observa una enorme cantidad de viriones extracelulares que se disponen esencialmente en los espacios interdigerentes de las células dendríticas, en estrecho contacto con linfocitos (10)

El VIH se detecta a nivel intracelular en los linfocitos CD4, pero sólo en una proporción muy baja de los linfocitos infectados < 1%. El VIH continúa su replicación activamente, mientras que la mayoría de linfocitos alberga un genoma proviral latente. La población de linfocitos CD4 activados es la responsable de la continua producción de viriones en el paciente infectado. La progenie viral producida infectaría a su vez más linfocitos activados, especialmente aquellos que se encuentran en fase de división (11). La población latente representaría el reservorio de la infección viral en los linfocitos CD4 y sería inaccesible a la respuesta inmunitaria al no expresar productos virales en su membrana.

2. Infecciones Oportunistas del Sistema Nervioso Central

El VIH induce un proceso progresivo y crónico, con un espectro enorme de manifestaciones y complicaciones, que va desde la infección primaria hasta infecciones oportunistas, tumores y desgaste. En la actualidad más del 10 % de los infectados son mayores de 50 años, según datos del último informe anual del Programa de Naciones Unidas para el SIDA (ONUSIDA). De un total de 35,6 millones de personas que viven con el VIH, se estima que 3,6 millones son mayores de 50 años.

Entre las personas con más de cincuenta años cada año ocurren 100.000 nuevas infecciones. En los países ricos, más de una tercera parte de las personas infectadas son mayores de 50 años, mientras tanto, la incidencia de la enfermedad entre los adultos jóvenes está decreciendo.

Las manifestaciones clínicas de sida se caracterizan por conteos de células T CD4+ menores de 200 cél/ μ L y la presencia de alguna de las llamadas enfermedades marcadoras de sida. Cuando estas manifestaciones clínicas se presentan como inicio de la infección en personas sin serologías VIH anteriores, se clasifican como debut de sida. Esta forma de presentación de la enfermedad, se caracteriza por una profunda alteración del estado general del paciente, síndrome de desgaste, aparición de infecciones oportunistas, ciertas neoplasias y alteraciones neurológicas. El desarrollo de infecciones oportunistas se correlaciona con la pérdida de linfocitos T CD4+. El pronóstico de supervivencia es variable, depende de la edad, la vía de transmisión y la forma de presentación de la enfermedad. El tratamiento con antirretrovirales ha aumentado la esperanza de vida de estos pacientes (12).

En la actualidad ha cobrado gran importancia la neurología del paciente con infección por VIH ya que se sabe que más del 50% de ellos presentan un síndrome neurológico ya sea por el propio virus el cual es neurotrópico, como oportunismo por inmunosupresión o derivado de los tratamientos antirretrovirales. A diferencia del paciente inmunocompetente en el caso del paciente con VIH además de considerar la presentación clínica predominante se debe tomar en cuenta el conteo de células CD4, el apego a antirretrovirales, uso de profilaxis y factores de riesgo específicos como visita a cuevas, consumo de alimentos poco cocidos, etc.

En el caso del paciente con VIH y síndrome encefalopático con o sin síntomas focales es fundamental obtener el líquido cefalorraquídeo (LCR) para cultivos y estudios especiales según el caso, sin olvidar que la infección por VIH es indicación absoluta de realizar neuroimagen previa realización de punción lumbar, independientemente del conteo de CD4.

La citoquímica del LCR suele ser muy similar a la encontrada en pacientes inmunocompetentes, pero siempre hay que considerar que la respuesta inflamatoria puede ser menor. Aunque siempre se debe tener en mente la posibilidad de neuroinfección por oportunismo.

La infección producida por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) constituyen la tercera causa de ingreso a los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, solamente detrás de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones, el Alcoholismo y sus complicaciones. Una situación similar se vive en el Departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios.

Una visión unificada de los criterios diagnósticos, terapéuticos y de prevención en los Servicios de Medicina se hace necesaria ofrecer un manejo adecuado a nuestra realidad, basados en los datos publicados tanto a nivel internacional como local, buscando una coordinación óptima entre los médicos que ofrecen el tratamiento intrahospitalario y el equipo médico que ofrece el manejo integral de manera ambulatoria a las personas con VIH.

Es importante mencionar que se encontrarán algunos eventos oportunistas y relacionados con la infección VIH que pueden ser diagnosticados en base puramente clínica como la Candidiasis Oral, la Leucoplaquia Velloso, el Herpes Zoster y Herpes Simplex, así como, la Escabiosis Noruega, en tanto otros eventos, requieren confirmación de microbiología, patología, endoscopía o tomografía (13).

2.1. Toxoplasmosis cerebral

Aunque la toxoplasmosis cerebral se ha tornado rara, y la incidencia en Europa se ha reducido a una cuarta parte, como resultado de la terapia antirretroviral aún es de las infecciones oportunistas neurológicas más importante en pacientes con HIV. La toxoplasmosis cerebral se diagnostica en la actualidad típicamente en pacientes

con HIV con una infección por HIV hasta entonces desconocida, o en aquéllos sin una atención regular de rutina. La toxoplasmosis cerebral casi siempre es el resultado de la reactivación de una infección latente con *Toxoplasma gondii*, un parásito intracelular que infecta a aves, mamíferos y a seres humanos. Las frecuencias varían considerablemente en todo el mundo. Mientras que el *Toxoplasma gondii* es relativamente raro en los EUA, las frecuencias en Europa central son tan altas como 90%. El *Toxoplasma* tiene afinidad por el CNS.

Las manifestaciones de órganos distintos del cerebro (corazón, músculos esqueléticos, hígado, intestino, pulmón) son muy raras y con frecuencia se detectan sólo con autopsia.

La toxoplasmosis cerebral es potencialmente amenazante para la vida, y el tratamiento es complicado. En los casos graves puede haber síndromes neurológicos residuales con discapacidades importantes. Debe hacerse notar que las recurrencias pueden presentarse incluso después de mucho tiempo, debido a una persistencia intracerebral.

Signos y síntomas

Los síntomas clínicos dependen de la localización de las lesiones, con un inicio agudo o muy agudo en cuestión de pocos días. Los signos principales incluyen déficits neurológicos focales, tales como paresia, perturbaciones del habla o pérdida sensorial. Un psicossíndrome febril con confusión también es frecuentemente un signo temprano. No es raro observar convulsiones como presentación inicial, en ausencia de otros síntomas. Las cefaleas con fiebre o con temperaturas subfebriles siempre son sospechosas. No obstante, los signos meníngeos son menos típicos. Se han descrito manifestaciones atípicas en pacientes con reconstitución inmune que reciben terapia antirretroviral.

Una manifestación más o menos rara, pero importante, es la coriorretinitis por *Toxoplasma*. Es un diagnóstico diferencial importante de la retinitis por CMV y puede presentarse por sí sola.

Diagnóstico

La toxoplasmosis cerebral es extremadamente rara con un conteo de células T CD4 por arriba de 100 células/ μ l. Siempre debe esperarse que se presente por debajo

de 100 células T CD4/ μ l. Debe realizarse pronto un barrido de tomografía o resonancia magnética cerebral, en todos los casos de déficit neurológico focal, pero también si los ataques se presentan en pacientes significativamente inmunocomprometidos. Una MRI es superior a una CT y casi siempre muestra lesiones más visibles. Una tercera parte de los casos tiene ya sea una lesión solitaria, varias (2-5) o múltiples lesiones, respectivamente. En nueve de cada diez casos aproximadamente, se encuentra contraste en forma de anillo alrededor de las lesiones, acompañado con frecuencia de edema. Puede presentarse hemorragia ocasionalmente. El diagnóstico más probable para todas las lesiones detectadas mediante radiografías es toxoplasmosis cerebral. Además, el diagnóstico diferencial más importante es una toxoplasmosis cerebral atípica. A mayor cantidad de lesiones que se encuentren, más probable será el diagnóstico de toxoplasmosis. Sin embargo, distinguirla de un absceso bacteriano o de un linfoma cerebral no siempre es simple mediante imágenes. Otros diagnósticos diferenciales raros incluyen PML, infartos, tuberculomas y criptocomas. También deben considerarse enfermedades .no relacionadas con el HIV., como tumores cerebrales o una enfermedad vascular.

Antes de realizar una biopsia cerebral, la sospecha de toxoplasmosis siempre justifica iniciar un tratamiento. La respuesta a la terapia confirmará entonces el diagnóstico. El líquido cefalorraquídeo (CSF), el cual no necesariamente debe analizarse, si existen hallazgos radiológicos claros (varias lesiones con aumento del contraste), en general muestra una pleocitosis moderada y un ligero aumento de las proteínas totales. Un resultado negativo (frecuente) nunca excluye a la toxoplasmosis.

Debe disponerse de una serología actualizada de todos los pacientes. Hasta el 97% de los pacientes con toxoplasmosis cerebral tiene anticuerpos IgG y por ende, un resultado negativo, el cual debe repetirse en otro laboratorio si existe alguna duda, hace improbable la toxoplasmosis. Algunos médicos usan los títulos de IgG o los títulos elevados como indicadores, pero esta estrategia no se ha validado adecuadamente. Las IgM rara vez son positivas y por consiguiente, en general no brindan apoyo. La PCR a partir de sangre también tiene poco valor (14).

Diagnostico Presuntivo

- Criterios Clínicos: Cefalea, signos de focalización neurológica, con o sin signos de hipertensión endocraneana o convulsiones
- Criterios Tomográficos: Lesiones únicas o múltiples que se enriquecen en su periferia con la administración de medio de contraste, con edema cerebral focal. Las lesiones son de apariencia hipodensa.

Diagnóstico Definitivo

Hallazgo de microorganismos en biopsia cerebral. No se utiliza de rutina. La biopsia cerebral indicada solamente en casos de no respuesta al tratamiento empírico inicial y se sospecha otra potencial patología.

Anticuerpos IgG en suero presentes en 85 – 95 % casos, su ausencia no excluye el diagnóstico

La punción lumbar (PL) y anticuerpos (Ac) IgM en suero o LCR: no tienen valor diagnóstico.

Tratamiento de elección

Pirimetamina + Sulfadoxina tabletas en combinación fija (25 mg/500 mg) 3 tabletas el primer día de terapia y luego 2 tabletas c/24 horas de lunes a sábado más Ácido Fólico 15-25 mg c/24 horas. Duración: 6 – 8 semanas.

Si: No disponible ácido fólico, neutrófilos < 1000, hemoglobina < 8 o plaquetas < 50,000: Dar tratamiento alternativo.

Tratamiento alternativo: TMP-SMX 2 tabletas (800/160 mg) PO BID o TID por 4 semanas o Clindamicina 600 mg IV cada 6 horas o 900 mg IV cada 8 horas. Más pirimetamina 75 mg en la primera dosis luego 50 mg PO c/24 horas. Mas ácido fólico 15-25 mg PO c/24 horas. Duración 6- 8 semanas.

Profilaxis primaria es igual que para P. jiroveci se indica cuando el Cd4 < 100 y la profilaxis secundaria TMP-SMX 2 tabletas de 800/160 mg c/24 horas o Pirimetamina + Sulfadoxina 2 tabletas una vez por semana.

Si alergia a Sulfas: Dapsona 100 mg c/24 horas y Pirimetamina 50 mg una vez por semana acompañada de Ácido fólico 30 mg una vez por semana. La respuesta

al tratamiento empírico se hace notar en los primeros 7 días si hay pirimetamina en el esquema. La respuesta es más lenta con otros esquemas.

Existe una combinación fija de Pirimetamina + Sulfadiazina (25mg/1000 mg) que puede utilizarse en la misma dosis en tabletas que la primera elección (13).

2.2. Tuberculosis Meníngea

La forma más común de tuberculosis del sistema nervioso central es la meningitis tuberculosa. La propagación del *M. tuberculosis* a las meninges ocurre debido a diseminación hematológica o ruptura de un tuberculoma cerebral al espacio subaracnoideo.

Manifestaciones clínicas

Un alto índice de sospecha es necesario para hacer diagnóstico y tratamiento tempranos. Inicialmente se da una fase de malestar, cefalea y fiebre, seguida en dos o tres semanas de cefalea persistente, meningismo, vómitos, confusión y signos neurológicos focales. La parálisis de pares craneales, más comúnmente el III pero también el IV y el VI, que resulta de la formación de exudados e inflamación en la base del cráneo debe hacer pensar en meningitis tuberculosa. Los tuberculomas y la oclusión vascular pueden causar déficits neurológicos focales y convulsiones. El deterioro clínico rápido está asociado al desarrollo de hidrocefalia comunicante.

Diagnóstico

El diagnóstico se hace a partir de las manifestaciones clínicas y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), que permitirá el diagnóstico diferencial con otros tipos de meningitis. En la mayor parte de los casos en que se sospecha de meningitis tuberculosa, la realización de una punción lumbar es segura y debe intentarse para descartar otros diagnósticos graves como meningitis bacteriana o por criptococo. Si el paciente tiene un déficit neurológico focal (lesión cerebral ocupante de espacio) o si el fondo de ojo muestra papiledema (aumento de la presión intracraneana), se recomienda una tomografía cerebral antes de la punción lumbar, si esta está disponible. Si hay indicios claros de hipertensión intracraneana, el estudio radiológico no es factible y la tuberculosis meníngea es una posibilidad, el tratamiento antituberculoso empírico es aconsejable en vez de arriesgar la vida

del paciente con la punción lumbar o demorando el tratamiento. En la meningitis tuberculosa la presión de apertura del LCR es alta. El aspecto del LCR es claro o en ocasiones levemente turbio. Usualmente, el conteo de leucocitos revela linfocitos predominantes, proteínas aumentadas y glucosa disminuida. La microscopía del LCR rara vez revela BAAR. El cultivo del LCR demora y con frecuencia es negativo. Una adenosina desaminasa (ADA) del líquido cefalorraquídeo elevado contribuye al diagnóstico. Es importante que los rangos de positividad se validen para cada país o población a través de la investigación. El PCR del LCR aunque tiene alta especificidad tiene una sensibilidad baja por lo que un resultado negativo no descarta el diagnóstico.

En las personas con VIH siempre hay que ordenar, además de Gram y Ziehl-Neelsen, una tinción de tinta china del LCR debido a la necesidad de diferenciar la tuberculosis meníngea de la meningitis bacteriana y sobre todo de la meningitis por criptococo, que podría tener manifestaciones clínicas y características del LCR muy similares. La infección por el hongo *Cryptococcus neoformans* se adquiere del ambiente por inhalación, pero rara vez produce síntomas respiratorios

En el examen físico menos del 20% de los enfermos presentan rigidez nuchal u otros signos neurológicos focales. Dadas las similitudes con la meningitis tuberculosa, en cuanto a las alteraciones en el LCR y la frecuencia con que la tinta china es negativa en las meningitis por criptococo (20–40%), estas dos entidades solo pueden diferenciarse definitivamente mediante la determinación de antígeno del criptococo o el cultivo del líquido cefalorraquídeo.

El tratamiento antituberculoso debe iniciarse tan pronto como las manifestaciones clínicas y los hallazgos en el LCR sugieran meningitis tuberculosa. El retraso del tratamiento está asociado a mayor mortalidad. Aunque puede obtenerse curación con 6 meses de tratamiento antituberculoso con o sin VIH, algunos expertos recomiendan en general 9 a 12 meses de tratamiento para la tuberculosis meníngea dado el riesgo serio de discapacidad y mortalidad. Aunque la terapia con corticoesteroides es inmunosupresora, el tratamiento coadyuvante y por tiempo limitado ha sido asociado a menor mortalidad y secuelas. Se pueden utilizar esteroides como la prednisona (1mg/kg/día) o dexametasona, que pueden ser gradualmente reducidos después de una a dos semanas de acuerdo con los

síntomas y ser discontinuados a las cuatro a seis semanas de iniciados. Debido a las similitudes clínicas y de LCR con la meningitis por criptococo, así como las dificultades diagnósticas ya mencionadas, el tratamiento secuencial o simultáneo para meningitis tuberculosa y meningitis por criptococo puede salvar la vida a muchos pacientes. (15)

La infección por el hongo *Cryptococcus neoformans* se adquiere del ambiente por inhalación, pero rara vez produce síntomas respiratorios y nunca es contagiosa de persona a persona. En las personas con VIH, es la forma más común de meningitis, su instalación es insidiosa y los síntomas son inespecíficos. Los síntomas más comunes son fiebre y cefalea persistente. En el examen físico menos del 20% de los enfermos presentan rigidez de nuca u otros signos neurológicos focales. Dadas las similitudes con la meningitis tuberculosa, en cuanto a las alteraciones en el LCR y la frecuencia con que la tinta china es negativa en las meningitis por criptococo (20-40%), estas dos entidades solo pueden diferenciarse definitivamente mediante la determinación de antígeno del criptococo o el cultivo del líquido cefalorraquídeo (16).

2.3. Criptococosis cerebral

La mayoría de las infecciones asociadas a criptococo en pacientes con VIH son causadas por *Cryptococcus neoformans*, y ocasionalmente por *Cryptococcus gatti*. Antes de la era de terapia antirretroviral efectiva, de 5 a 8% de los pacientes con VIH presentaban criptococosis diseminada. Actualmente se estima que cada año, un millón de casos de meningitis por criptococo son diagnosticadas, conllevando esta enfermedad más de 600,000 muertes por esta causa. La mayoría de los casos son reportados en pacientes con menos de 100 CD4.

Manifestaciones clínicas

Comúnmente se presenta como una meningitis subaguda o meningoencefalitis con fiebre, cefalea y malestar general. Los signos meníngeos clásicos solo ocurren en un cuarto a un tercio de los pacientes. Algunos pacientes presentan síntomas de encefalopatía, como letargia y alteración de la conciencia.

Diagnostico

El análisis del líquido cefalorraquídeo demuestra moderada elevación de las proteínas, glucosa de normal a baja, y pleocitosis consistente en linfocitosis. La presión de apertura generalmente esta elevada, en 60 a 80% de los pacientes es mayor a 25 cmH₂O.

La meningitis criptococica es diagnosticada en 55% de los casos por cultivos en sangre y 95% por cultivos de LCR (17). El diagnóstico definitivo se realiza con cultivo, determinando la presencia de *Cryptococcus neoformans* en LCR.

¿Por qué es necesario el diagnóstico temprano de la criptococosis en los pacientes con SIDA?

- La criptococosis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados con el VIH
- Las cifras de mortalidad y de secuelas neurológicas de la criptococosis meníngea siguen siendo elevadas, a pesar de un tratamiento óptimo
- Los costos económicos de los tratamientos intrahospitalarios de la criptococosis meníngea son altos
- El pronóstico de la criptococosis mejora cuando el tratamiento se instaura tempranamente
- En Colombia, la criptococosis meníngea es la segunda infección oportunista más frecuente del sistema nervioso central en los pacientes VIH positivos (18).

Tratamiento

Anfotericina B: Dosis de prueba: 1 mg en 50 a 100 cc de DA al 5%. IV en una hora, si es tolerada: 1er día: 0.4 ml/kg en 500 cc de DA al 5% IV en 4 horas. A partir del 2do día 0.7 mg/kg diluido en 500 cc de D/A 5% IV en 4 horas cada 24 horas por 7-14 días. No más de 50mg/día.

Si la respuesta es incompleta al 7º día, aumentar a la dosis máxima de 1 mg/ kg (máximo 50mg c/24 horas). Descartar otras coinfecciones: toxoplasmosis o tuberculosis, así como neurosífilis o Enfermedad de Chagas en el SNC.

Seguido de Fluconazol 400 mg PO c/24 horas por 8 semanas. La profilaxis primaria no está indicada y la profilaxis secundaria se realiza con Fluconazol 200 mg PO cada 24 horas a partir de la novena semana (13).

2.4. Neurosífilis

Con la introducción de la penicilina cerca un siglo atrás, los casos de sífilis y Neurosífilis (NS) se redujeron significativamente; sin embargo, en la era del VIH más casos de sífilis y sus complicaciones se han reportado. Un comunicado de la Organización Mundial de Salud indica aproximadamente 10,6 millones de casos de sífilis a nivel mundial. Un reporte de la OMS – Salud en Américas del 2009 - reporta una tasa de morbilidad de 43,7 por 100 000 habitantes y un reporte del 2007 una incidencia del 2,6% de sífilis en Bolivia. La incidencia de NS es aún más difícil de estimar debido a que su reporte a autoridades de salud no es obligatorio en varios países incluido Estados Unidos. Un estudio retrospectivo realizado en Los Ángeles, California del 2001 al 2004 muestra una incidencia del 2,1% de NS en pacientes VIH (+) y del 0,6 % en VIH (-)5.

Manifestaciones clínicas

La NS puede manifestarse en cualquier etapa de la infección por *treponema pallidum* desde los primeros meses post-exposición hasta décadas después. Por tanto, no debe ser considerada únicamente como presentación de sífilis terciaria. Debido a la significativa reducción del número de casos después de la introducción de antibióticos la mayor parte del conocimiento sobre NS es obtenido de investigaciones y publicaciones de mediados de 1900. La NS se clasifica en: NS temprana presentándose como: meningitis asintomática, meningitis sintomática y sífilis meningovascular. NS tardía observándose como demencia o tabes dorsal.

Neurosífilis temprana

La meningitis asintomática; como su nombre lo indica, no manifiesta ningún síntoma neurológico y su diagnóstico será basado en serología, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo y presencia de VDRL (+) en LCR, estos pacientes generalmente exhibirán otras manifestaciones de sífilis generalmente secundaria y el hallazgo de inflamación meníngea será incidental. La meningitis sintomática; se presentará con fiebre, cefalea, náusea y vómitos; al examen físico los pacientes presentaran signos

típicos de irritación meníngea como rigidez de nuca, signos de Kernig y Brudski. Otras posibles manifestaciones clínicas son convulsiones, estado confusional, afectación de pares craneales como II, VII y VIII. En otros casos usualmente en estados avanzados de la enfermedad sifilítica la inflamación meníngea puede ser más localizada emergiendo de la piamadre y formar granulomas llamados gomas sifilíticas. Estos pueden estar localizados en cualquier parte del sistema nervioso central y pueden ser confundidos con tumores neoplásicos. Estas gomas sifilíticas se pueden localizar también en el canal raquídeo y comprimir la medula espinal o causar compresión local de raíces nerviosas produciendo una cuadriparesia/plejía si la lesión está a nivel de la medula cervical, paraparesia/plejía si se localiza en la medula torácica o lumbar; monoparesia/plejía si afecta una o más raíces nerviosas⁸. En otros casos de NS la invasión por treponemas causara una arteritis cerebral llamada neurosífilis meningo-vascular que se manifestara por déficits neurológicos agudos típicos de un evento vascular cerebral (EVC) agudo como hemiparesia, pérdida sensorial del hemicuerpo, afasias, apraxias etc.; síntomas prodrómicos reportados en estos casos son cefalea, náuseas y fiebre⁹. Será necesario un alto índice de sospecha ante un paciente generalmente joven sin factores de riesgo cardiovascular que manifieste signos claros de un EVC por ejemplo un paciente con VIH, o una persona con conductas sexuales riesgosas.

Neurosífilis tardía La demencia sifilítica (DS) llamada también demencia parálitica o paresia generalizada se presenta varios años después de la infección del sistema nervioso por treponema pallidum. Esta es una causa de demencia de rápida progresión en pacientes jóvenes que debe ser considerada. La DS puede manifestarse inicialmente con defectos mínimos de memoria o atención y progresar a déficits cognitivos más severos como demencia franca, problemas de orientación, confusión solos o en combinación con alteraciones del comportamiento y psiquiátricos como agitación psicomotriz, depresión, delirium, manía, etc. La tabes sifilítica o tabes dorsalis es otra manifestación tardía de la NS; el compromiso en este caso es de la medula espinal; predominantemente las vías sensoriales causando dolor neuropático lancinante usualmente de extremidades inferiores, parestesias de manos y pies; el examen físico puede evidenciar pérdida de propiocepción, dolor y vibración, hipo o arreflexia, marcha atáxica o ataxia sensorial debido a la pérdida de propiocepción por lesión de las columnas posteriores de la medula espinal; signo de Romberg positivo (paciente parado con los pies juntos y

los ojos cerrados, la prueba será positiva si el paciente pierde el equilibrio al cerrar los ojos). Tanto en la tabes como en la DS un hallazgo interesante es la presencia de pupila de Argyl-Robertson clásicamente descrita como ausencia de reflejo fotomotor con reflejo de acomodación preservado (en estos casos las pupilas son usualmente pequeñas, no se constriñen al estímulo luminoso pero si cuando un objeto cercano se presenta en el campo visual del paciente).

Diagnóstico

El acercamiento diagnóstico de NS será guiado por la obtención de una buena historia clínica, examen físico y alta sospecha diagnóstica. Los estudios serológicos son indispensables para su diagnóstico; existen pruebas serológicas treponémicas y no treponémicas. Las primeras son el RPR (Rapid Plasma Reagin); VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) y menos frecuente TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test) todas estas miden anticuerpos IgG e IgM contra antígenos de cardiolipina - lecitina – colesterol ubicados en las paredes del treponema pallidum. Sin embargo, existen ciertas condiciones que pueden resultar falsos positivos en pacientes de edad avanzada, mujeres embarazadas, enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso o síndrome antifosfolipídico que deben ser considerados. Los resultados de estas pruebas son expresados en títulos siendo proporcional con la gravedad de la enfermedad (a mayor título de estos anticuerpos mayor actividad de la enfermedad). Después del tratamiento e incluso en pacientes con enfermedad sifilítica prolongada estos títulos disminuirían progresivamente. Ante la presencia de una prueba no treponémica positiva es imprescindible la confirmación a través de ensayos treponémicos siendo los más comunes FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption) TPPA (Treponema Pallidum Particle Agglutination Assay) y ELISA entre otros. De lejos el más utilizado es FTA-ABS que expresa resultados cualitativos ya sea positivo o negativo. Esta prueba confirmará la presencia de sífilis pero permanecerá positiva incluso después del tratamiento y curación de la enfermedad. Por tanto, el seguimiento de eliminación de la infección será a través de la medición de títulos de pruebas no-treponémicas. La sola presencia de RPR/VDRL y FAT-ABS positivos en el contexto clínico adecuado no es diagnóstico de NS; es importante realizar una punción lumbar en búsqueda de: pleocitosis con predominio linfocítico, proteinorraquia (elevación anormal de proteínas en líquido cefalorraquídeo) y VDRL

positivo en líquido cefalorraquídeo; la presencia de uno o los tres puede ser diagnóstico de NS. Cabe destacar que la pleocitosis será mayor en las etapas tempranas de la enfermedad y disminuye en los casos de NS tardía como en la tabes dorsalis en los que el LCR puede ser totalmente normal y el diagnóstico en este caso será guiado por la sospecha diagnóstica en un paciente con serologías positivas para sífilis. Por otro lado, el VDRL en LCR no está disponible en muchos países incluidos Bolivia pudiendo usarse RPR en LCR con igual validez. En el caso de no contar con ninguna prueba sifilítica en LCR la presencia de pleocitosis o proteinorraquia.

Tratamiento

Afortunadamente la penicilina sigue siendo el antibiótico de primera línea en el tratamiento de sífilis y NS. La penicilina cristalina sódica o potásica por su buena penetración a través de la barrera hemato-encefálica es el tratamiento de elección. La dosis es de 3-4 000 00 000 UI vía intravenos (IV) cada 4 horas por 10-14 días. En caso de antecedentes de alergia a la penicilina, la terapia de desensibilización está indicada. Si esta no es posible, doxiciclina 200 mg cada 12 horas por 28 días es otra opción. Otra alternativa con meno soporte de guías internacionales es ceftriaxona 1 g IV cada 12 horas por 14 días¹³. La respuesta terapéutica es evaluada a través de la reducción de los títulos de RPR o VRDL y a reevaluación del LCR. Se espera una resolución de la pleocitosis al sexto mes del tratamiento y declinación del título de VDRL-LCR y normalización de proteinorraquia a los 12 meses de tratamiento. Por tanto, es recomendable repetir la punción lumbar a los 6 meses; en caso de persistir pleocitosis está indicado repetir el tratamiento antibiótico^{14,15}. Es necesario recordar la reacción de Jarisch-Herxheimer que consiste en fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, leucocitosis y linfopenia. Esta reacción se produce aproximadamente 4-12 horas después de iniciado el tratamiento antibiótico y dura entre 12 a 24 horas; esta es una reacción inflamatoria ante la presencia de antígenos fosfolípidicos liberados de la pared de las espiroquetas al ser destruidas; su tratamiento será sintomático. Actualmente la NS es una condición poco común pero aun presente sobre todo en pacientes con factores de riesgo como portadores de VIH o conductas sexuales riesgosas. Debe considerarse el diagnóstico de NS en casos atípicos de meningitis aséptica, evento vascular agudo sin factores de riesgo

cardiovascular y contexto clínico adecuado, pacientes con deterioro cognitivo rápido o ataxia sensorial. El diagnóstico se hará con la presencia de pruebas no treponémicas positivas y con la confirmación con pruebas treponémicas y alteraciones de LCR como pleocitosis, proteinorraquia y VDRL-LCR (+). La penicilina sigue siendo el tratamiento de elección, pero otras alternativas incluyen doxicilina y ceftriaxona. El monitoreo a la respuesta terapéutica será observando la reducción de títulos de pruebas serológicas y la resolución de los hallazgos de LCR principalmente pleocitosis a los 6 meses post tratamiento (19).

2.5. Citomegalovirus

El Citomegalovirus es un género de virus en el orden de Herpesvirales en la familia Herpesviridae. Los humanos y los monos son sus huéspedes habituales. El Citomegalovirus humano (HHV-5) es el responsable de la infección en el ser humano.

La enfermedad neurológica causada por el citomegalovirus es rara, sin embargo, es debilitante y potencialmente fatal. La infección causa encefalitis, polirradiculitis o retinitis. Estas manifestaciones son generalmente exclusivas de pacientes con un sistema inmune suprimido, generalmente con conteo de CD4+ <50 cel/mm³. (20) Desde la introducción de la terapia antirretroviral la incidencia de la infección por este virus se ha disminuido considerablemente, con reportes de incidencia de <0.50 por 100 personas por año(21).

Diagnostico

Se realiza través del PCR del líquido cefalorraquídeo de los pacientes que muestran la sintomatología asociada a la infección. La sensibilidad del PCR es de 95% y la especificidad del 85%(22).

Presentación Clínica

Encefalitis: Se presenta de forma subaguda, con letargia, confusión, dificultad para la deambulación y cefalea. En otras instancias puede estar acompañado de convulsiones, parálisis de los pares craneales o ataxia. La RMN tras el uso de gadolinio revela hiperintensidad periventricular lineal generalmente simétrica. Y el líquido cefalorraquídeo solo revela pleocitosis neutrofílica(23).

Polirradiculitis: Se presenta como una pérdida sensorial en miembros inferiores combinado con debilidad muscular, arreflexia y retención urinaria. La presentación generalmente es aguda o subaguda, con sintomatología severa con paraplejía siendo muy común. La RMN tras el uso de gadolinio muestra realce de las raíces nerviosas, lo cual se asocia a involucramiento leptomeníngeo.

Tratamiento

Los antirretrovirales intravenosos como ganciclovir, foscarnet o valganciclovir oral se utilizan como tratamiento de la infección. El uso de valganciclovir en la encefalitis no se ha estudiado de forma específica, pero la administración en pacientes con glioblastoma multiforme muestra mejoría de la supervivencia(24). El manejo de la encefalitis está basado en información publicada durante la era de previa al uso activo de la terapia antirretroviral en pacientes con VIH(25).

La mayoría de los expertos recomienda una terapia combinada (foscarnet más ganciclovir) en las enfermedades del citomegalovirus del sistema nervioso central, especialmente durante la terapia de inducción. Posteriormente se inicia la terapia antirretroviral(26).

III. OBJETIVOS

1. Objetivo General

Caracterizar clínica y epidemiológicamente a pacientes VIH positivos que cursan con una infección oportunista del SNC atendidos en la Unidad de Atención Integral del VIH “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” Hospital Roosevelt en los años 2014 a 2018.

2. Específicos

- Determinar el tipo de infección oportunista más frecuente del SNC durante este periodo de tiempo.
- Determinar la mortalidad total y específica de las infecciones oportunistas del SNC durante este periodo de tiempo.
- Definir el rango del conteo de CD4 y carga viral al presentar la infección oportunista.

IV. METODOLOGÍA

1. Tipo y diseño de la investigación

Se realizó un estudio descriptivo transversal.

Unidad de análisis

i. Unidad primaria de muestreo: Expedientes clínicos de los pacientes atendidos entre enero de 2014 a diciembre de 2018 en la Clínica de Enfermedades infecciosas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”, que presentaron infecciones oportunistas del SNC.

ii. Unidad de análisis: Valores obtenidos mediante el uso del instrumento de recolección de datos diseñado para este estudio.

iii. Unidad de información: Expedientes clínicos de los pacientes atendidos entre enero de 2014 a diciembre de 2018 en la Clínica de Enfermedades infecciosas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”, que presentaron infecciones oportunistas del SNC.

2. Población y muestra

Población o universo

Pacientes VIH positivos que reciben atención en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas del Hospital Roosevelt “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” que presentan las siguientes infecciones oportunistas del sistema nervioso central:

- Criptococosis meníngea
- Tuberculosis meníngea
- Neurosífilis
- Encefalitis por toxoplasma
- Encefalitis por citomegalovirus

Muestra

Se tomará la totalidad de los casos para su evaluación (477 pacientes)

3. Selección de los objetos de estudio

Inclusión

- Casos incidentes de Neuroinfección en el periodo de 2014-2018 en pacientes VIH positivos.

Exclusión

- El diagnóstico de neuroinfección se haya realizado en una institución ajena al Hospital Roosevelt y no exista evidencia objetiva del diagnóstico en el expediente.

4. Definición y operacionalización de las variables

Macrovariable	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Características epidemiológicas	Género	es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en hombres y mujeres.	Dato obtenido de la hoja de datos generales del paciente.	Cualitativa	Nominal	Masculino o femenino
	Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Dato obtenido de la hoja de datos generales del paciente, según la fecha de nacimiento brindada	Cuantitativa discreta	Razón	Años

	Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto	Dato obtenido de la hoja de datos generales del paciente.	Cualitativa	Nominal	Soltero, casado, divorciado, viudo, unión libre.
	Escolaridad	Grado académico de un individuo donde obtiene conocimientos sobre diversas áreas de las ciencias.	Dato obtenido de la hoja de datos generales del paciente.	cuantitativa	Ordinal	Preescolar, primaria, básico, diversificado, universitario, post grado.
	Infección Oportunista SNC	Enfermedades clínicas del sistema nervioso central,	Dato obtenido del expediente clínico.	Cualitativa	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> •Criptococosis meníngea •Tuberculosis meníngea •Neurosífilis •Encefalitis por toxoplasma

		secundario a un estado de inmunosupresión orgánica.					•Encefalitis citomegalovirus por
Características clínicas	Carga viral	cuantificación de la infección por virus que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales, como por ejemplo ARN viral por mililitros de sangre	Dato obtenido del expediente clínico donde especifica número de copias.	Cuantitativa Discreta	Razón	Indetectable o el número de copias.	
	Conteo de CD4	Prueba que mide la cantidad de linfocitos CD4 en la sangre	Dato obtenido del expediente clínico donde se documenta el	Discreta	Razón	Cero o el número de células CD4.	

TAR	Medicamentos antivirales específicos para el tratamiento de infecciones por retrovirus.	Dato obtenido del expediente clínico donde se especifica de esquema de tratamiento.	Cualitativa	Nominal	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (AN). Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NN), inhibidores de la proteasa, Inhibidores de fusión, integrasa, receptor CCR5.				

5. Procesamiento y análisis de datos

Procedimientos

Previo a la autorización del departamento de Infectología, se tomó la totalidad de los casos de pacientes con VIH/SIDA que presentaron una neuroinfección (tuberculosis meníngea, criptococosis cerebral, Neurosífilis, encefalitis por CMV y toxoplasmosis) en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2014 a 2018, completando la información requerida en la boleta recolectora de datos (ver anexo) obteniendo los datos de la base de datos de la clínica de enfermedades infecciosas y de los expedientes en físico ubicados en el archivo de dicha clínica.

6. Plan de procesamiento y análisis de los datos

Para la caracterización de los pacientes se calcularán frecuencias absolutas, porcentajes, medias y desviación estándar según el tipo de variable. La presentación de los datos se realizará en tablas y gráficas. Se estimará un intervalo de confianza del 95%. Se utilizó en la tabulación de los datos el software: Microsoft Excel y el IBM SPSS.

7. Alcances y límites de la investigación

Alcances

La presente investigación servirá para establecer la incidencia de las infecciones oportunistas del SNC en pacientes con VIH/SIDA, esto nos permitirá obtener conclusiones para poder establecer un plan concreto de prevención y diagnóstico de este tipo de complicaciones.

Límites

- Debido a que la investigación requiere los datos obtenidos durante la consulta de los pacientes con VIH/SIDA, esto puede causar un subregistro ya que se depende del ingreso correcto de los datos por parte del personal.
- Pérdida de pacientes por abandono a su tratamiento o seguimiento.

8. Cuestiones éticas

El presente trabajo fue aprobado por el comité de docencia e investigación.

Por ser Categoría I, no requiere consentimiento informado.

Respetando los cuatro principios básicos de la bioética.

V. RESULTADOS

A continuación, se muestran los resultados de la evaluación de 477 expedientes clínicos, de pacientes que presentaron infecciones oportunistas del SNC, en pacientes con VIH/SIDA durante el periodo de tiempo comprendido entre enero 2014 a diciembre 2018 en la Clínica de Enfermedades Infecciosas y Enfermedades Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”.

Tabla 1

Características Demográficas en pacientes con VIH/SIDA que presentaron infecciones oportunistas del SNC

		<i>f</i>	%
Sexo	Masculino	348	73.0%
	Femenino	120	25.2%
	Transexual	9	1.9%
Estado Civil	Soltero	45	60.8%
	Casado	22	29.7%
	Viudo	7	9.5%
Escolaridad	Ninguna	59	13.4%
	Primaria	199	45.1%
	Básicos	64	14.5%
	Diversificado	90	20.4%
	Universidad	29	6.6%
Conducta sexual	Heterosexual	330	80.9%
	Homosexual	49	12.0%
	Bisexual	29	7.1%
		Media	DE
Edad (años)		41.6	11

Fuente: Base de datos del estudio

En la tabla 1 se observa que el género predominante dentro de la población estudiada, es masculino (73%), con estado civil soltero (60.8%), de escolaridad primaria (45.1%) y de conducta hetero sexual (80.9%). La media de la edad fue de 41.6 años.

Tabla 2

Evolución de conteo de células CD4 y carga viral durante el primer año de tratamiento con TAR

	Mediana	Q1	Q3	valor p
CD4 Basal	58	24	152	
CD4 6 meses	168	103	279	
CD4 12 meses	207	138	301	<0.001
CV Basal	101483	29293	349709	
CV 6 meses	19	19	106	
CV 12 meses	19	2	168	<0.001

Fuente: Base de datos del estudio

En esta tabla se observa la progresión de las células CD4 y carga viral durante un año, presentando una progresión hacia mejoría, notando un ascenso en el conteo de CD4 y un descenso en los valores de la carga viral, los cuales se mantiene indetectables a partir de los 6 meses tras el inicio del tratamiento, con un valor de p, estadísticamente significativo.

Tabla 3

Incidencia de infecciones oportunistas del SNC en pacientes con VIH/SIDA durante el periodo de 2014 a 2018

Infecciones oportunistas	<i>f</i>	%
Criptococosis meníngea	242	50.7%
Toxoplasmosis cerebral	131	27.5%
Tuberculosis meníngea	98	20.5%
Encefalitis por citomegalovirus	52	10.9%
Neurosífilis no especificada	4	0.8%

Fuente: Base de datos del estudio

En esta tabla se observa que la infección oportunista del SNC con mayor frecuencia durante el periodo estudiado, fue Criptococosis meníngea con un 50.7%, seguido de Toxoplasmosis cerebral (27.5%), representando entre ambas más del 75% de los casos estudiados.

Tabla 4

Comparación de células CD4 y carga viral según tipo de infección oportunista del SNC

Infecciones oportunistas	CD4			valor p	Carga viral			valor p
	Mediana	Q1	Q3		Mediana	Q1	Q3	
Encefalitis por citomegalovirus	24	7	72		116652	14666	363145	
Criptococosis meníngea	34	13	83		111062	33160	373446	
Toxoplasmosis cerebral	39	13	100		86888	17681	254876	
Tuberculosis meníngea	60	26	144		63300	113	311412	
Neurosífilis	474	2	708	<0.001	48	2	62477	0.058

Fuente: Base de datos del estudio

En esta tabla se observa que las infecciones por Criptococosis meníngea y encefalitis por citomegalovirus se presentaron con los conteos de CD4 más bajos y cargas virales más altas, respecto a neurosífilis se puede concluir que los valores no son representativos ya que solo se diagnosticaron 4 casos durante el periodo de estudio.

Tabla 5

Mortalidad total secundaria infecciones oportunistas

Fallecido	f	%	IC95%
No	368	77.1%	
Sí	109	22.9%	19.0 a 26.7

Fuente: Base de datos del estudio

Se observa en esta tabla la mortalidad de los casos estudiados durante el periodo de 2014 a 2018, que contrajeron una infección oportunista del SNC. La mortalidad mostrada en este estudio se aproxima al 23%; la cual se encuentra dentro del intervalo de confianza que es de 19% al 26.7%. Siendo un intervalo estrecho, lo cual hace ver la precisión de su cálculo.

Tabla 6

Mortalidad secundaria a las diferentes infecciones oportunistas

Infecciones oportunistas	Falleció			
	No		Sí	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Criptococosis meníngea	77	78.6%	21	21.4%
Toxoplasmosis cerebral	96	73.3%	35	26.7%
Tuberculosis meníngea	184	76.0%	58	24.0%
Encefalitis por citomegalovirus	41	78.8%	11	21.2%
Neurosífilis	4	100.0%	0	0.0%

Valor $p = 0.652$

Fuente: Base de datos del estudio

Se observa en esta tabla la mortalidad específica para cada enfermedad estudiada. No hay una diferencia significativa entre las primeras 4 patologías. Nótese que en Neurosífilis ningún paciente falleció, sin embargo, no es concluyente ya que solo se obtuvieron 4 casos.

VI. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El objetivo principal de este estudio fue caracterizar las Infecciones Oportunistas del SNC en pacientes con VIH/SIDA que fueron atendidos durante el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2018, contando con un total de 477 expedientes evaluados.

De la población de estudiada el 73% corresponde al sexo masculino, siendo los solteros (60.8%) los más afectados, posiblemente debido a presentar diversas parejas sexuales. Como se sabe estos factores se ven afectados por la cultura de la sociedad, el machismo, el nivel de escolaridad, que en este estudio la mayoría solo presentaba estudios de primaria (45.1%). Finalmente, la mayor afectación por VIH/SIDA en este estudio se encontró en los pacientes heterosexuales (80.9%).

La mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico presento un conteo de células CD4 <60, lo cual corresponde con el diagnóstico de SIDA (<200 CD4+). Acompañado de una alta carga viral basal >100,000 copias.

Las infecciones oportunistas que presentaron conteos más bajos de CD4 en este estudio fueron: encefalitis por citomegalovirus, criptococosis meníngea. Esto coincide con que estos mismos pacientes presentaron las mayores cargas virales respectivamente.

Se encontró en este estudio que la enfermedad oportunista más común fue la Criptococosis meníngea que se presentó en el 50.7% del total de casos estudiados. Esto concuerda con la literatura actual respecto al tema, la cual coloca a esta enfermedad como la más común entre los adultos con alta seroprevalencia de VIH (27). Globalmente la Criptococosis meníngea es causante del 15% de las muertes en pacientes con SIDA, y anualmente se estima que cause 181,100 muertes(28).

Seguida de la Toxoplasmosis cerebral con el 27.5% del total de los casos. Se estima que alrededor del 30% de la población del mundo tiene anticuerpos contra el parásito(29). La causa más común de la infección en pacientes con VIH es la

reactivación de la infección latente(30). Se estima que la prevalencia para la infección por *T. gondii* en pacientes con VIH es del 35.8% en el mundo y para Latinoamérica y el caribe es del 49.1.%(31).

Finalmente, la mortalidad total encontrada en este estudio para estas infecciones fue del 22.9% (IC95% 19.0-26.7), de forma específica el porcentaje de mortalidad más alto que se encontró en este estudio fue para la Toxoplasmosis cerebral (26.7%) seguido de la Tuberculosis meníngea (24%).

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 El sexo masculino (73%) con estado civil de solteros (60.8%) y heterosexuales (80.9%) son los más afectados por infecciones oportunistas del SNC. Seguido del sexo femenino (25.2%) y los pacientes transexual (1.9%). La baja escolaridad (ninguna 13.45% y primaria 45.1%) es un factor de riesgo para que los pacientes contraigan una infección por VIH y una posterior complicación por una infección oportunista del SNC. La conducta sexual predominante fue la heterosexual (80.9%).

6.1.2 La infección oportunista del SNC en pacientes con VIH/SIDA más común que se encontró fue la Criptococosis meníngea (50.7%), seguida de: Toxoplasma cerebral (27.5%) y Tuberculosis meníngea (20.5%).

6.1.3 La mortalidad más alta se presentó con los casos de toxoplasmosis cerebral (26.7%), seguido de la Tuberculosis meníngea (24%) y la Criptococosis meníngea (21.4%).

6.1.4 Se presentó un conteo de CD4+ basal con una mediana de 58 y una carga viral con una mediana de 101,483 copias al momento de que se realizó diagnóstico inicial. Siendo la Encefalitis por Citomegalovirus la que presentó el conteo de CD4+ más bajo y la carga viral más alta, al momento que se realizó el diagnóstico; seguido de la Criptococosis meníngea.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Mejorar las estrategias de prevención y educación social sobre el contagio del VIH en el grupo poblacional en riesgo, es decir los hombres solteros, heterosexuales.
- 6.2.2 Continuar la estandarización de los métodos de seguimiento en la Clínica de Infectología y Enfermedades Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro”.
- 6.2.3 Construir nuevas estrategias para realizar el diagnóstico de VIH de manera rápida y oportuna, evitando de esta forma captar a los pacientes ya en estadios avanzados de la enfermedad.
- 6.2.4 Reforzar en la educación médica continua sobre las patologías con mayor incidencia (Criptococosis meníngea, Toxoplasmosis cerebral y Tuberculosis meníngea) para que de esta forma se realicen diagnósticos oportunos y tratamientos certeros.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. OMS/ VIH [Internet]. 10 Datos sobre el VIH. 2019 [cited 2019 Sep 3]. Available from: <https://www.who.int/features/factfiles/hiv/es/>
2. AID. ONU/SIDA [Internet]. 2019. Available from: <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/guatemala>
3. alle-Murillo, M., & Amparo-Carillo M. neuroinfecciones en pacientes con VIH. *Rev Mex Neurocienc.* 2017;18.
4. Lauren N. Bowen¹, Bryan Smith¹, Daniel Reich² MQ and AN. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. 2016;12.
5. Albarillo F, O'Keefe P. Opportunistic Neurologic Infections in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2016 Jan 8;16(1):10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11910-015-0603-8>
6. Akhaddar A. Central Nervous System Infections in HIV Patients. In: *Atlas of Infections in Neurosurgery and Spinal Surgery* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 325–37. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-60086-4_30
7. Morgan D, Ruscetti F, Gallo R. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science* (80-) [Internet]. 1976 Sep 10;193(4257):1007–8. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.181845>
8. Santiago ML, Lukasik M, Kamenya S, Li Y, Bibollet-Ruche F, Bailes E, et al. Foci of Endemic Simian Immunodeficiency Virus Infection in Wild-Living Eastern Chimpanzees (*Pan troglodytes schweinfurthii*). *J Virol* [Internet]. 2003 Jul 1;77(13):7545–62. Available from: <http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.77.13.7545-7562.2003>
9. van Kooyk Y, Geijtenbeek TBH. DC-SIGN: escape mechanism for pathogens. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2003 Sep;3(9):697–709. Available from: <http://www.nature.com/articles/nri1182>

10. Haase AT. POPULATION BIOLOGY OF HIV-1 INFECTION: Viral and CD4 + T Cell Demographics and Dynamics in Lymphatic Tissues. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 1999 Apr;17(1):625–56. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.immunol.17.1.625>
11. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* [Internet]. 2002 May;417(6884):95–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/417095a>
12. MSc. Daymé Hernández Requejo, MSc. Jorge Pérez Ávila DAC, Pérez. Enfermedades oportunistas en pacientes VIH/sida con debut de sida que reciben tratamiento antirretroviral. 2015;34.
13. Veras DJAVÁWESPMVA. Guía de TAR y de Infecciones Oportunistas en Guatemala. 2013;
14. AI DGR-T et. HIV Medicine 2005. 2005.
15. Organización Panamericana de la Salud. Coinfección TB/VIH: Guía Clínica. 2010.
16. Organización Panamericana de la Salud. Coinfección TB/VIH. 2017.
17. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports* [Internet]. 2009 Apr 10;58(RR-4):1–207; quiz CE1-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357635>
18. Lizarazo J, Castañeda E. Consideraciones sobre la criptococosis en los pacientes con sida. *Infectio* [Internet]. 2012 Dec;16:94–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0123939212700322>
19. Ariel O. Antezana¹, Alejandro N. Antezana² CGT. Neurosífilis. *Rev medica Boliv.* 2017;
20. Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated

- opportunistic CNS infections: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(11):662–74.
21. Mirani G, Williams PL, Chernoff M, Abzug MJ, Levin MJ, Seage GR, et al. Changing Trends in Complications and Mortality Rates Among US Youth and Young Adults With HIV Infection in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2015 Dec;61(12):1850–61.
 22. Isaac Kirubakaran S. Update: cytomegalovirus infection in HIV-infected patients – a review. *Clin Microbiol Newsl*. 2004 Sep;26(18):137–44.
 23. Silva CA, Oliveira ACP de, Vilas-Boas L, Fink MCDS, Pannuti CS, Vidal JE. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: retrospective review of 13 cases and review of the literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2010 Dec;52(6):305–10.
 24. Söderberg-Nauclér C, Rahbar A, Stragliotto G. Survival in Patients with Glioblastoma Receiving Valganciclovir. *N Engl J Med*. 2013 Sep;369(10):985–6.
 25. Anduze-Faris BM, Fillet AM, Gozlan J, Lancar R, Boukli N, Gasnault J, et al. Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. *AIDS*. 2000 Mar;14(5):517–24.
 26. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug;47(3):303–27.
 27. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol [Internet]*. 2017 Jan 25;13(1):13–24.
 28. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis [Internet]*. 2017 Aug;17(8):873–81.
 29. Montoya J, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet [Internet]*. 2004 Jun;363(9425):1965–76.
 30. Barratt JLN, Harkness J, Marriott D, Ellis JT, Stark D. Importance of

- Nonenteric Protozoan Infections in Immunocompromised People. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2010 Oct 1;23(4):795–836.
31. Wang Z-D, Wang S-C, Liu H-H, Ma H-Y, Li Z-Y, Wei F, et al. Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* [Internet]. 2017 Apr;4(4):e177–88.

VIII. ANEXOS

Boleta Recolectora de Datos

Código: _____

Sexo: M: _____ F: _____

Orientación sexual: Heterosexual: ____ HSH____ Transexual: ____ Bisexual: ____


Edad: _____

Estado Civil: Casado: ____ Soltero: ____ Unido: ____ Viudo: ____

Separado/Divorciado: _____

Escolaridad: Analfabeto: ____ Primaria: ____ Secundaria: ____ Diversificado: ____

Universitario: ____

 Fecha Diagnóstico de VIH: _____

	BASAL	6 MESES	12 MESES
Conteo de CD4 (mm3)			
Carga Viral (copias/ml)			

Terapia ARV: Si: _____ No: _____

Esquema de Tratamiento:

Primera Línea	
Segunda Línea	
Tercera Línea	

Patología Documentada en SNC:

PATOLOGIA	VIVO	MUERTO	ABANDONO
Toxoplasmosis			
Criptococosis			
Tuberculosis			
Neurosífilis			
CMV			

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada “**CARACTERIZACION DE INFECCIONES OPORTUNISTAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON VIH/SIDA**” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.