

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Autor: Jorge Sánchez Portocarrero

Título: COMPLICACIONES NEUROLOGICAS ASOCIADAS A LA
INFECCION POR VIH

Director: Profesor D. Eduardo Varela de Seijas Slocker
Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad Complutense

Madrid, Enero 1994.

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

E. Varela de Seijas Slocker, Profesor Asociado de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Certifica: Que el trabajo titulado " **Complicaciones neurológicas asociadas a la infección por VIH**", realizado por D. **Jorge Sánchez Portocarrero**, bajo mi dirección, reúne las condiciones necesarias y es apto para ser presentado como Tesis Doctoral ante el Tribunal calificador.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis



Fdo.: _____
(fecha y firma)

Fdo.: 17 de Enero del 94
(fecha y firma)

D.N.I.:

D.N.I.: 476145

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

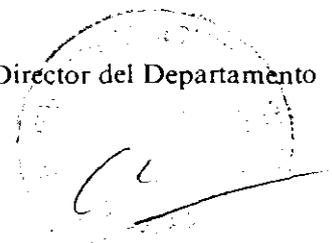
Prof. Dr. Carlos Perezagua Clamagirand, Director del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la UCM

Informa: que una vez examinado el Trabajo presentado por D. Jorge Ignacio Sánchez Portocarrero, titulado: "Complicaciones neurológicas asociadas a la infección por VIH", dirigido por el Prof. Dr. Eduardo Varela de Seijas Slock, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

22 de febrero de 1994

El Director del Departamento



Fdo.: D. Carlos Perezagua Clamagirand
(fecha y firma)

25-2-1994

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. E. Varela de Seijas, Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Universitario San Carlos y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense, por haber dirigido esta Tesis Doctoral y fomentado en mí, tanto en el período de formación de la residencia, como posteriormente, en el papel de adjunto del Servicio de Neurología, una especial dedicación a las enfermedades infecciosas.

Al Dr. A. Jiménez-Escrig por su inestimable colaboración en la estructuración de esta Tesis Doctoral, así como en el estudio estadístico que ella contiene.

A los Drs. V. Roca Arbones, M. Ruiz Yague, E. Pérez-Cecilia Carrera y P. Martín-Rabadán Caballero, por haberme introducido en el campo de las enfermedades infecciosas y remitido la mayoría de los pacientes incluidos en esta Tesis Doctoral.

A la Dra. M. Barquero Jiménez por haber hecho una lectura crítica de este escrito.

A C. Ramírez Ramos, ATS de la Unidad de Día del Servicio de Neurología, por su magnífica colaboración y exquisita entrega en el estudio y seguimiento de los pacientes incluidos en esta Tesis Doctoral.

A todo el personal sanitario del Hospital Universitario San Carlos por su colaboración, en especial a los miembros de la Unidad de Aislamiento de Enfermedades Infecciosas.

Finalmente, a los pacientes infectados por el VIH y a sus familiares, sin cuya entrega y paciencia, este estudio no se hubiese realizado.

ABREVIATURAS

ACV : Accidente cerebro vascular

ADA : Adenosina deaminasa

ADVP : Adicción a drogas por vía parenteral

B2M : Beta 2-microglobulina

d.t. : Desviación típica

CMV : Citomegalovirus

EEG : Electroencefalograma

EM : Encefalopatía metabólica

EN : Encefalopatía relacionada con neurolépticos

IgG : Inmunoglobulina G

IgM : Inmunoglobulina M

IO : Infección oportunista

LCNF : Lesión cerebral no filiada

LCR : Líquido cefalorraquídeo

LMP : Leucoencefalopatía multifocal progresiva

LP-SNC : Linfoma primario del Sistema Nervioso Central

MC : Meningitis criptocócica

Mg Tb : Meningitis tuberculosa

n.s. : No significativo

PCR : Reacción en cadena de la polimerasa

PDCI : Polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria

PDI : Polineuropatía desmielinizante inflamatoria

PL : Punción lumbar

PSD : Polineuropatía simétrica distal

RIND : Déficit neurológico isquémico reversible

RM : Resonancia magnética

SGB : Síndrome de Guillain-Barré

SIADH : Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

SIDA : Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SNC : Sistema Nervioso Central

SNP : Sistema Nervioso Periférico

TAC : Tomografía axial computerizada

Tb : Tuberculosis

TIA : Accidente isquémico transitorio

TNF : Factor de Necrosis Tumoral

VCM : Volumen corpuscular medio

VIH : Virus de la Inmunodeficiencia Humana

V-Z : Varicela-Zoster

INDICE

1.- INTRODUCCION	1
1.1.- Infección por el VIH y Sistema Nervioso Central	1
1.2.- Mecanismos de producción de las manifestaciones neurológicas relacionadas con el VIH	3
1.3.- Manifestaciones neurológicas relacionadas con el propio VIH	5
1.3.1.- Demencia-SIDA	5
1.3.2.- Mielopatía vacuolar	10
1.3.3.- Meningitis VIH	11
1.3.4.- Leucoencefalopatía por VIH	12
1.4.- Afecciones del sistema nervioso periférico y músculo	12
1.4.1.- Polineuropatía simétrica distal	12
1.4.2.- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria	14
1.4.3.- Mononeuropatía múltiple	15
1.4.4.- Unión neuromuscular	15
1.4.5.- Miopatía	16
1.4.6.- Piomiositis	17
1.5.- Infecciones oportunistas del Sistema Nervioso Central	17
1.5.1.- Parásitos	17
1.5.1.1.- <i>Toxoplasma gondii</i>	17
1.5.1.2.- <i>Trypanosoma cruzi</i>	25
1.5.1.3.- <i>Cysticercus cellulosae</i>	25
1.5.2.- Hongos	26
1.5.2.1.- <i>Cryptococcus neoformans</i>	26
1.5.2.2.- <i>Mucorales</i>	30
1.5.2.3.- <i>Candida sp</i>	31
1.5.2.4.- Otros hongos	31
1.5.3.- Algas	32
1.5.4.- Bacterias	32
1.5.4.1.- <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	32
1.5.4.2.- <i>Listeria monocytogenes</i>	34
1.5.4.3.- <i>Nocardia asteroides</i>	35
1.5.4.4.- <i>Treponema pallidum</i>	36
1.5.4.5.- Otras bacterias	37
1.5.5.- Virus	38
1.5.5.1.- Papovavirus	38
1.5.5.2.- Citomegalovirus	40
1.5.5.3.- Herpes simplex	41
1.5.5.4.- Varicela-Zoster	42
1.6.- Neoplasias del Sistema Nervioso Central	42
1.6.1.- Linfoma primario	42
1.6.2.- Linfoma no Hodgkin sistémico	44
1.6.3.- Sarcoma de Kaposi	45
2.- JUSTIFICACION DEL TRABAJO	46
3.- OBJETIVOS	47
4.- PACIENTES Y METODOS	48
4.1.- Criterios de inclusión	48

4.2.- Protocolo de recogida de datos	49
4.3.- Método estadístico	52
5.- RESULTADOS	53
5.1.- Análisis de población	53
5.2.- Frecuencia de las diferentes complicaciones neurológicas	54
5.3.- Toxoplasmosis	67
5.3.1.- Toxoplasmosis primer episodio	67
5.3.2.- Toxoplasmosis recaída	83
5.3.3.- Toxoplasmosis diagnóstico mixto	88
5.3.4.- Toxoplasmosis resultados finales	88
5.4.- Leucoencefalopatía multifocal progresiva	89
5.4.1.- LMP diagnóstico principal	89
5.4.2.- LMP diagnóstico mixto	99
5.4.3.- LMP resultados finales	99
5.5.- Toxoplasmosis versus Leucoencefalopatía multifocal progresiva	100
5.6.- Lesión cerebral no filiada	102
5.6.1.- LCNF diagnóstico principal	102
5.6.2.- LCNF diagnóstico mixto	107
5.6.3.- LCNF resultados finales	108
5.7.- Neoplasias del Sistema Nervioso Central	109
5.7.1.- Linfoma primario	109
5.7.2.- Linfoma no Hodgkin sistémico	110
7.7.2.1.- Clínica parenquimatosa	110
7.7.2.2.- Meningitis linfomatosa	111
5.7.3.- Neoplasias del SNC resultados finales	112
5.8.- Meningitis tuberculosa	112
5.9.- Meningitis criptocócica	130
5.10.- Meningitis tuberculosa versus meningitis criptocócica	138
5.11.- Otras causas de meningitis	139
5.11.1.- Meningitis bacteriana	139
5.11.2.- Meningitis VIH (seroconversión)	143
5.11.3.- Meningitis por <i>Candida albicans</i>	143
5.11.4.- Meningitis luética	144
5.11.5.- Meningitis no filiada	144
5.11.6.- Otras causas de meningitis resultados finales	145
5.12.- Demencia-SIDA	145
5.12.1.- Demencia-SIDA diagnóstico principal	146
5.12.2.- Demencia-SIDA diagnóstico mixto	158
5.12.3.- Demencia-SIDA resultados finales	158
5.13.- Otras causas de deterioro cognitivo	159
5.14.- Psicosis aislada	160
5.15.- Encefalopatía tóxico-metabólica	162
5.15.1.- Encefalopatía metabólica	162
5.15.2.- Encefalopatía relacionada con neurolépticos	165
5.16.- Vasculitis aislada del Sistema Nervioso Central	167
5.17.- Afectación medular	168
5.17.1.- Mielopatía vacuolar	168
5.17.2.- Mielopatía como manifestación de seroconversión	169
5.17.3.- Enfermedad de Hodgkin	170

5.18.- Polineuropatía simétrica distal	170
5.19.- Otras afecciones del Sistema Nervioso Periférico	175
5.19.1.- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria	175
5.19.2.- Plexitis braquial	177
5.19.3.- Neuropatía craneal	178
6.- DISCUSION	179
6.1.- Análisis de población	179
6.2.- Neuroepidemiología de las complicaciones del VIH	181
6.3.- Toxoplasmosis	187
6.4.- Leucoencefalopatía multifocal progresiva	201
6.5.- Lesión cerebral no filiada	209
6.6.- Neoplasias del Sistema Nervioso Central	213
6.7.- Meningitis tuberculosa	215
6.8.- Meningitis criptocócica	229
6.9.- Otras causas de meningitis	236
6.10.- Demencia-SIDA	239
6.11.- Otras causas de deterioro cognitivo	247
6.12.- Psicosis aislada	249
6.13.- Encefalopatía tóxico-metabólica	251
6.14.- Vasculitis aislada del Sistema Nervioso Central	253
6.15.- Afectación medular	254
6.16.- Polineuropatía simétrica distal	256
6.17.- Otras afecciones del Sistema Nervioso Periférico	258
7.- CONCLUSIONES	261
8.- FIGURAS	265
9.- BIBLIOGRAFIA	285
10.- APENDICE	318

INTRODUCCION

1.- INTRODUCCION

1.1.- INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Relativamente poco tiempo después de la descripción clínica de los primeros casos de una entidad que posteriormente sería definida como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (Masur et al,1981; Friedman-Klein et al,1982), se consiguió aislar el agente causal: el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (Bare-Sinoussi et al,1983; Gallo et al,1983). Ese mismo año se publicó la primera serie importante de enfermos con SIDA y complicaciones neurológicas (Snider et al,1983), como un anticipo de lo que posteriormente se convertiría en una sólida realidad: la elevada frecuencia con la cual el Sistema Nervioso Central (SNC) se ve implicado en esta nueva enfermedad (Harrison et McAllister,1991). Pasados más de 10 años desde el inicio de la epidemia, se han realizado grandes avances tanto desde el punto de vista virológico (Reitz et Gallo,1990) como clínico (Chaisson et Volberding,1990; Gatell Artigas et al,1992).

El VIH es un virus con envoltura, contiene como material genómico ARN de cadena única que igual que en otros retrovirus tiene como característica principal la enzima transcriptasa inversa (Temin et Mizutani,1970) que cataliza el paso de ARN a ADN; este último puede así integrarse en el genoma de la célula infectada. Igual que el virus visna ovino el VIH pertenece a la subfamilia de los retrovirus llamada lentivirus, un grupo de retrovirus no oncogénicos, cuya principal característica como dice su nombre, es un curso lentamente progresivo (González-Scarano,1993). Sin duda el prototipo de los lentivirus es el virus visna, enfermedad epidémica de las ovejas con afectación del SNC. Fue descrita inicialmente en Islandia (Sigurdsson et al,1957), definiéndose entonces como una infección viral lenta, caracterizada por un período de incubación prolongado, un debut insidioso de la enfermedad y un carácter mortal. Muchos años después de la infección aparecen focos de desmielinización en el SNC responsables de la clínica de la enfermedad. La coexistencia de lesiones actuales y antiguas sugiere alguna relación con la esclerosis múltiple del ser humano (Hoffman et Panitch,1989).

Si bien el virus visna puede ser un excelente modelo animal de la afectación del SNC por el VIH, pues de hecho cada vez se encuentran entre ellos mayores similitudes genéticas, existen diferencias entre ambos virus, la más importante sin duda es la ausencia en la infección por el virus visna de destrucción de los linfocitos T (Hoffman et Panitch,1989). Comparten, eso sí, las características generales de los lentivirus que los hacen tan difícilmente accesibles al tratamiento y también a las vacunas. Este grupo de virus, entre otras características, posee la capacidad de incorporarse a los monocitos, evitando así los mecanismos de defensa del huésped y siendo transportados al SNC. Tiene además una gran variabilidad en cuanto a su expresión genética, lo que da una gran plasticidad al período de incubación y manifestaciones clínicas (Haase,1990).

No está aún establecido el mecanismo por el cual el VIH se instala en el SNC. Sí es conocido que antes de que los anticuerpos neutralizantes cumplan su cometido (seroconversión), existe un prolongado período de viremia. El virus podría entonces acceder directamente desde el plasma o, más probablemente, introducirse en el SNC por células monocitarias (Pérez Alvarez,1989; Johnson,1993). Sea o no sintomática la seroconversión, desde el punto de vista neurológico, se ha demostrado la presencia del VIH en el SNC en estadios muy precoces de la infección (Appleman et al,1988).

Una vez en el SNC el VIH se encuentra prácticamente siempre en el sistema monocitario-macrofágico o la microglia. Sólo muy ocasionalmente se han encontrado infectadas otras estirpes celulares, como astrocitos y oligodendrocitos y prácticamente nunca neuronas. Estos conceptos probablemente cambien con la aplicación de métodos de estudio más sensibles como el de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (González-Scarano,1993).

El mecanismo patogénico del daño cerebral en la infección por el VIH aún no está establecido. Se sabe que el virus no tiene un efecto citopático directo sobre las neuronas. Muy probablemente la lesión se produzca en forma indirecta. En este sentido se ha descrito una nueva linfoquina, la neuroleuquina (Gurney et al,1986), importante para el trofismo de las neuronas, que se vería bloqueada en su actividad por su similitud con productos de la envoltura del virus (gp 120) (Harris et al,1989; Hamburg et al,1990).

Se ha visto incriminado el factor de necrosis tumoral (TNF) en el proceso de destrucción de la sustancia blanca asociado a la demencia-SIDA. El VIH activaría

macrófagos y microglia, elevando éstos la producción de TNF, el cual sería tóxico para el oligodendrocito y condicionaría desmielinización. Estudios recientes (Mastroianni et al, 1992) han restado base a estos conceptos ya que demuestran mayor aumento del TNF en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes VIH con meningitis criptocócica (MC) que en aquellos con demencia-SIDA.

1.2.- MECANISMOS DE PRODUCCION DE LAS MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS RELACIONADAS CON EL VIH

Dos son los mecanismos principales a través de los cuales el VIH produce diversas manifestaciones neurológicas. Ambos están relacionados con trofismos especiales que presenta este virus. Por un lado su neuroafinidad que se ha desarrollado en el capítulo anterior y que en la clínica puede ser responsable, entre otras entidades, de la demencia-SIDA. Por otro lado, su ataque al sistema inmunitario, que al producir inmunosupresión condiciona la aparición de infecciones oportunistas (IO), que con una elevada frecuencia asientan en el propio SNC (Levy et Bredesen, 1988).

Ambos hechos aunque simultáneos no son sincrónicos en la clínica, de manera tal que un sujeto puede presentarse con clínica sugerente de demencia-SIDA sin historia previa de IO alguna y otro puede desarrollar una toxoplasmosis cerebral y no presentar nunca, a lo largo de su evolución, clínica sugerente de afectación directa del SNC por el VIH.

Añade complejidad la posibilidad de que exista patología múltiple neurológica, que en los estudios clínicos es del 13% y en los de necropsias puede llegar al 30% (Levy et Bredesen, 1988). De hecho, si se toman en cuenta series de necropsias, la incidencia de patología neurológica puede llegar incluso a un 80% (Petito et al, 1986; Nielsen et Davis, 1988; Gutiérrez Molina et al, 1989), no coincide esta última cifra con la incidencia de la misma en las series clínicas, que es sólo del 30-40% de los enfermos (Snider et al, 1983; Levy et al, 1985), encontrándose la afectación neurológica como primera manifestación del SIDA en un 10% de los casos.

Lo expuesto lleva a pensar en un infradiagnóstico clínico o, lo que es más probable, a una patología neurológica subclínica debida a la poca expresividad de la afectación del SNC relacionada con fenómenos inmunológicos de defensa atenuados por

la inmunosupresión (Bredesen,1988).

Un sólo síntoma neurológico en un paciente con infección por el VIH puede responder a un sinfín de etiologías. La afectación neurológica en el SIDA abarca prácticamente todas las posibilidades de alteración del sistema nervioso. Esta multiplicidad tanto clínica como etiológica ha estimulado la confección de distintas clasificaciones para facilitar el diagnóstico diferencial. Las hay neuroanatómicas, que clasifican las enfermedades según su localización: músculo, nervio, médula, cerebro, en este último caso con afectación difusa o focal, con estado de alerta normal o disminuido, etc. Las hay taxonómicas según el agente implicado (virus, hongos, bacterias, parásitos). También puede ser fisiopatológica, ordenando las enfermedades según su posible origen: relacionadas con infección VIH, IO, trastornos funcionales (psiquiátricos), trastornos metabólicos o autoinmunes, etc. Tal vez la mejor sea aquella estructurada según el estado inmunológico del paciente (Price,1990).

Las infecciones del SNC en el paciente con SIDA, así como en otros pacientes inmunodeprimidos, están sujetas a una serie de principios. Los microorganismos implicados generalmente están presentes en el sujeto en estado latente y la inmunodepresión condiciona su manifestación clínica en el SNC, pero con unas particularidades que hacen de esta clínica en el sujeto inmunodeprimido prácticamente una "nueva enfermedad", muy diferente a aquella que se produciría en un sujeto inmunocompetente. Los síntomas pueden ser discretos e incluso dado el mal estado general del enfermo pueden pasar desapercibidos (Price et Navia,1987). La reactivación de una infección latente hace que la incidencia de la misma esté muy condicionada por hechos de tipo epidemiológico, buen ejemplo es la toxoplasmosis cerebral en pacientes con SIDA, cuya incidencia geográfica varía enormemente en función de determinados hábitos nutricionales (Levy et al,1988a).

Aunque la mayoría de las IO en sujetos con infección por el VIH aparecen en estados de inmunodeficiencia severa (menos de 200 linfocitos CD4/mm³) y están, como es lógico, relacionadas con déficit de la inmunidad celular, es importante no olvidar que estos pacientes pueden sufrir, en algún momento de su evolución, déficit inmunológico relacionado con neutropenia debido a quimioterapia o tratamiento con zidovudina (Price,1990). Son muy infrecuentes las IO derivadas de un déficit de inmunoglobulinas en pacientes con infección por el VIH.

Para el ordenamiento de esta introducción hemos elegido una clasificación mixta de las manifestaciones neurológicas relacionadas con el VIH, que es la habitualmente empleada (Price et Navia, 1987; Levy et Bredesen, 1988; Graus et al, 1991; Harrison et McAllister, 1991). Inicialmente desarrollamos las entidades directamente relacionadas con el VIH y posteriormente las afecciones medulares y del Sistema Nervioso Periférico (SNP) en su conjunto. Finalmente desarrollamos las IO y las neoplasias asociadas al VIH.

1.3.- MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS RELACIONADAS CON EL PROPIO VIH

1.3.1.- DEMENCIA-SIDA

La demencia-SIDA es considerada la manifestación neurológica más frecuente de la infección por el VIH (Navia et al, 1986a; Price et al, 1988a). En las primeras series clínicas (Snider et al, 1983) se pensó que esta entidad podía estar producida por citomegalovirus (CMV). Hoy en día se asume que el principal responsable es el VIH y que CMV sólo muy ocasionalmente puede jugar un papel a manera de coinfección.

El complejo demencia-SIDA es un síndrome clínico. Se presupone un principal protagonismo del VIH pero la patogenia del mismo aún no está aclarada. El término engloba una clínica específica y no una etiopatogenia uniforme, ya que no se ha podido establecer con claridad una relación estrecha entre infección activa del SNC por el VIH, alteraciones neuropatológicas específicas y clínica compatible (Price, 1992). En la práctica podemos encontrarnos con escasos datos clínicos y muchos cambios anatomopatológicos, y con la situación inversa.

Los términos empleados para definir esta entidad han sido: demencia relacionada con VIH, encefalitis subaguda, encefalopatía SIDA y complejo demencia-SIDA. Recientemente, y con el objeto de mejorar el diagnóstico y la investigación, se ha propuesto una nueva nomenclatura para definir la demencia-SIDA (Janssen et al, 1991). Asumiendo que el espectro clínico es amplio, se propone un primer grupo de enfermos con formas clínicas severas denominado complejo demencia asociada al VIH-1 y un segundo grupo de enfermos con formas clínicas discretas: trastorno cognitivo y motor

menores asociados al VIH-1. Esta distinción es de capital importancia, ya que los enfermos del primer grupo pueden ser diagnosticados de SIDA, con importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas, mientras que los enfermos del segundo grupo no.

Algunos de los conceptos del primer capítulo de esta introducción son aplicables a la etiopatogenia de la demencia-SIDA. Sin duda los aspectos mas discutidos de la misma están relacionados con la relativamente escasa presencia del virus en el SNC y la severidad de la clínica, especulandose con la posible liberación de citoquinas por los macrófagos infectados y su toxicidad sobre el metabolismo cerebral (McArthur,1993). Esto podría explicar el motivo por el cual aproximadamente el 50% de los sujetos demenciados necropsiados no tienen los hallazgos típicos: células gigantes multinucleadas y afectación difusa de la mielina. Ante hallazgos anatomopatológicos tan distintos no sorprende que se esboce la hipótesis de un síndrome clínico, pero probablemente más de una enfermedad o fisiopatología responsable (Price,1992).

Una respuesta parcial al ultimo párrafo la puede dar el hallazgo de cepas de VIH con distinto neurotropismo y neurovirulencia (Cheng-Mayer et al,1989), como resultado de una afinidad del VIH por el macrófago; de hecho las cepas de VIH aisladas de pacientes con demencia-SIDA tendrían mayor afinidad por los macrófagos que por los linfocitos.

Añade complejidad la interpretación según la cual la demencia-SIDA sería una IO, dado que su aparición siempre coincide con inmunodeficiencia severa (Price,1992). En los estadios iniciales de la enfermedad el VIH "colonizaría" el SNC, posteriormente a medida que se produce inmunosupresión por el ataque al sistema inmunitario, la replicación descontrolada del virus en el SNC daría lugar a la demencia-SIDA.

El hallazgo macroscópico de la anatomía patológica más típico es la atrofia cerebral, generalmente con una distribución frontotemporal. A nivel microscópico destacan los nódulos microgliales, que contienen macrófagos, linfocitos y microglia, distribuidos tanto en la sustancia gris como en la blanca, predominando en esta última, así como en la sustancia gris subcortical del tálamo, ganglios basales y tronco cerebral (De la Monte et al,1987). Estos nódulos inflamatorios no son específicos de infección por VIH, pueden verse también en casos de toxoplasmosis cerebral o encefalitis por CMV. Se correlaciona mejor con el grado de demencia, y con el hallazgo de material

genético del VIH, la presencia de células multinucleadas gigantes, originando lesiones de apariencia granulomatosa distribuidas por la sustancia blanca y gris, más densamente a nivel de protuberancia, sustancia blanca cerebral y núcleos basales (Budka,1986; Gutiérrez Molina et al,1989). Otro hallazgo frecuente pero no universal, es la desmielinización de la sustancia blanca profunda cerebral. Recientemente se ha relacionado el VIH con aparición de lesiones en dendritas y sinapsis del neocórtex, no se ha aclarado si producidas por mecanismos directos o indirectos (Masliah et al,1992). En niños es frecuente la presencia de calcificación vascular a nivel de los ganglios basales (Belman et al,1986; Epstein et al,1988).

Desde el punto de vista evolutivo, se asume que aproximadamente un tercio de los pacientes con SIDA desarrollan algún grado de demencia en la etapa final de la enfermedad y que se encuentran datos compatibles con afectación del SNC por el VIH en aproximadamente dos tercios de los casos necropsiados (McArthur,1993). Entre un 5 y un 25% de los casos la demencia aparece antes que otras manifestaciones y establece el diagnóstico de SIDA (Navia et al,1986a; Levy et Bredesen,1988; Abós et al,1989a; Graus et al,1991), apareciendo siempre con estados de inmunodeficiencia severa.

Las manifestaciones clínicas se corresponden con la instauración subaguda-crónica de un deterioro de tipo subcortical. Típicamente los pacientes, o más a menudo sus familiares, refieren una apatía progresiva, con desinterés e incapacidad para desarrollar sus tareas habituales. Es frecuente la pérdida progresiva de la memoria para hechos recientes y el enlentecimiento global de las funciones cognitivas. Ocasionalmente el cuadro puede presentarse con francas alteraciones de tipo psicótico, que una vez superadas permiten objetivar el estado de demencia. Simultáneamente aparecen alteraciones de tipo motor: trastorno de la marcha, debilidad de miembros inferiores y temblor (Abós et al,1989a; Graus et al,1991; Janssen et al,1991; McArthur 1993). Menos frecuentes en el momento de presentación son los trastornos del lenguaje, las crisis comiciales y la hemiparesia (Levy et Bredesen,1988). A medida que la enfermedad progresa se instaura un déficit psicomotor severo y mutismo.

La exploración neurológica puede ser normal en las fases iniciales de la enfermedad, o manifestar solamente lentificación de los movimientos alternantes de las manos e hiperreflexia, posteriormente aparece franca alteración de vías largas, ataxia

e incontinencia esfinteriana. Es frecuente que sea muy protagonista una paraparesia espástica, sintomática de mielopatía vacuolar asociada (Price et al,1988b; Graus et al,1991). Se ha diseñado una escala de incapacidad funcional para poder precisar la situación clínica del enfermo y su evolución (Price et Brew,1988). Se puntúa de 0 a 4, siendo 0 un estado normal, 0.5 un estado subclínico y de 1 a 4: leve, moderado, severo y vegetativo. Es de aplicación sencilla, ya que uno de los ejes de la misma es la pérdida progresiva de la capacidad para la vida independiente.

Dado el diagnóstico fundamentalmente clínico de esta entidad, son necesarias pruebas complementarias, sobre todo neuroimagen y punción lumbar (PL), para descartar otras entidades que puedan semejar la demencia-SIDA, como la toxoplasmosis cerebral y la MC (Price et al,1988b). En el estudio de neuroimagen el hallazgo típico es la atrofia cerebral, la cual se aprecia con mayor frecuencia en sujetos con SIDA, con o sin patología neurológica asociada, que en individuos asintomáticos (Moeller et Backmund,1990). La resonancia magnética (RM) craneal puede mostrar áreas parcheadas hiperintensas en T2 a nivel de sustancia blanca subcortical, que en casos más evolucionados puede ser difusa (Levy et al,1986).

El principal papel de la PL es descartar IO. Múltiples autores han demostrado la incapacidad del estudio del LCR para establecer el diagnóstico de demencia-SIDA, debido a que sus hallazgos, elevación de las proteínas y de la inmunoglobulina G (IgG), bandas oligoclonales, anticuerpos anti-VIH, antígeno VIH y pleocitosis, pueden aparecer en sujetos VIH positivos asintomáticos (Bukasa et al,1988; McArthur et al,1988; McArthur et al,1989). Tal vez sí tenga utilidad como marcador de activación inmune la medición de la Beta 2-microglobulina (B2M) en el LCR. Una vez descartadas IO y linfoma del SNC, la B2M se correlaciona bien con la severidad de la demencia-SIDA (Brew et al,1989; Elovaara et al,1989; McArthur et al,1992).

Los tests neuropsicológicos se utilizan como complemento y por sí solos no tienen mayor significación, jamás deben reemplazar el examen neurológico (McArthur,1993). Se aplican aquellos que son más sensibles para alteraciones de la atención, concentración, memoria y velocidad psicomotora. Uno de sus principales problemas radica en su homogenización ya que los sujetos a explorar poseen muy diferente nivel cultural, y con frecuencia coexisten factores que interfieren más aun su interpretación: adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), alcoholismo o

antecedentes psiquiátricos (Janssen, 1991).

Persiste la impresión de que los tests no demuestran cambios neuropsicológicos en sujetos VIH asintomáticos, ya sean los pacientes estudiados homosexuales (Reivang et al, 1990; Miller et al, 1991; McAllister et al, 1992), ADVP (Abós et al, 1992; Selnes et al, 1992) o hemofílicos (Amer et al, 1989; Turnbull et al, 1991).

El electroencefalograma (EEG) en la demencia-SIDA tiene escasa utilidad. En los estados avanzados de la misma es bastante frecuente encontrar una lentificación del registro (McArthur, 1993).

Los pacientes diagnosticados de demencia-SIDA que no reciben tratamiento tienen una supervivencia media de 6 meses, menos de la mitad de la supervivencia media en pacientes con SIDA sin demencia (McArthur, 1993). Poco tiempo después de la introducción de la zidovudina para el tratamiento del paciente infectado por el VIH, pudo demostrarse su efecto beneficioso en la demencia-SIDA, con mejoría incluso de estudios dinámicos (tomografía de emisión de positrones) (Yarchoan et al, 1987). De hecho un estudio retrospectivo realizado en Amsterdam (Portegies et al, 1989) demostró una incidencia de demencia-SIDA del 53% antes de la introducción de la zidovudina y del 10% después de la instauración de su uso habitual. Recientemente un estudio doble ciego sugiere que la dosificación idónea de zidovudina sería 2000 mg/día (Siddis et al, 1993). En cualquier caso mejorías significativas pueden conseguirse con dosis menores, evitándose la posible toxicidad hematológica de la zidovudina. Lo habitual es iniciar el tratamiento con 1000 mg/día; si la clínica progresa la dosis puede duplicarse (McArthur, 1993).

El mecanismo a través del cual la zidovudina mejora la demencia-SIDA aún no está establecido. En un estudio que evaluaba las relaciones entre hallazgos neurológicos, concentración de zidovudina en el LCR y aislamiento del VIH en el LCR, después de 8 semanas de tratamiento en 52 pacientes con SIDA, sólo se pudo establecer con seguridad que la zidovudina mejoraba los síntomas y signos neurológicos en la mayoría de los enfermos. Esta mejoría no dependía de la concentración de zidovudina en el LCR, ni de la dosis acumulada total de la misma, ni del aclaramiento del VIH, ya que los cultivos siguieron siendo positivos a pesar del tratamiento (Tartaglione et al, 1991).

Prácticamente se desconocen las posibilidades de otros antiretrovirales, como la didanosina (ddI), en esta entidad. Lo mismo sucede con la posible efectividad de

tratamientos alternativos, no directamente antiretrovirales, como aquellos que puedan interferir con la toxicidad metabólica inducida por el VIH. En esta línea se encuentran los antagonistas del calcio y la pentoxifilina (McArthur,1993).

1.3.2.- MIELOPATIA VACUOLAR

La mielopatía vacuolar es la afección medular más frecuente en sujetos VIH positivos. Su hallazgo en series de necropsia de pacientes con SIDA fluctúa entre un 22 y un 50% (Petito et al,1985; McArthur,1993). Su incidencia en series clínicas no está del todo determinada, muy probablemente debido a que sus manifestaciones clínicas, y de hecho su clasificación nosológica, se engloban con el concepto más amplio de complejo demencia-SIDA (Price et al,1988b). En algunas series clínicas su frecuencia fluctúa entre un 11 y un 22% (Harris et al,1989).

El hallazgo fundamental anatomopatológico es una vacuolización parcheada de la sustancia blanca espinal, sobre todo en columna lateral y posterior y a nivel torácico medio. Los estados tardíos muestran desmielinización difusa, así como gliosis (Cervelló et al,1989). El hallazgo de infección activa por el VIH, así como de células multinucleadas gigantes es infrecuente (Rosenblum et al,1989), lo que ha llevado a múltiples hipótesis fisiopatológicas.

Inicialmente esta entidad fue relacionada, por sus semejanzas clínicas y anatomopatológicas, con la degeneración combinada subaguda, lo que llevó a postular un déficit de vitamina B12 (Petito et al,1985), generalmente relacionado con malabsorción (Kieburz et al,1991). El hallazgo de una anatomía patológica muy similar a la encontrada en la mielopatía vacuolar de sujetos inmunodeficientes pero sin infección por el VIH (Kamin et Petito,1988), ha llevado a la hipótesis de una posible coinfección por otro agente diferente al propio VIH (Bangham,1993). En este sentido se ha incriminado al HTLV-1 (Rosenblum et al,1989).

El cuadro clínico es progresivo y consta fundamentalmente de paraparesia espástica, ataxia sensitiva y alteración esfinteriana (McArthur et Johnson,1988). La presencia de nivel sensitivo es muy infrecuente y obliga a pensar en otras entidades que con mucha menor frecuencia producen clínica medular en el sujeto VIH positivo, como CMV, lúes, toxoplasmosis, absceso epidural o linfoma (Cervelló et al,1989). La RM

medular suele ser normal y el LCR inespecífico.

Recientemente, en un amplio estudio retrospectivo de pacientes necropsiados (Dal Pan et al,1993), se encontró mielopatía vacuolar en 100 de un total de 250 enfermos. Habían presentado con mayor frecuencia neumonía por *Pneumocystis carinii* e infección por *Mycobacterium avium-intracellulare*; así como un mayor número acumulado de IO, así mismo la mielopatía vacuolar se asoció con neuropatía sensitiva con mucha mayor frecuencia que con demencia-SIDA. De esto último se deduce que urge una reclasificación de esta entidad para que, diferenciada ya de la demencia-SIDA, pueda definirse mejor.

La zidovudina no es eficaz en la mielopatía vacuolar. Puede ensayarse tratamiento con baclofén en casos de espasticidad invalidante de los miembros inferiores (McArthur,1993).

1.3.3.- MENINGITIS VIH

El clásico cuadro de seroconversión producido por el VIH consiste fundamentalmente en un síndrome recortado y de recuperación espontánea, generalmente muy semejante al de la mononucleosis. Se presenta pocas semanas después del contagio. Su incidencia se desconoce, habiéndose considerado que aparece hasta en un 60% de los casos (Chaisson et Volberding,1990). Su incidencia en nuestro medio se ha cifrado en un 0.9% (Martínez et al,1992). En este estudio que incluía 10 casos (sobre un total de 1110 enfermos VIH positivos), 2 de ellos presentaron una forma neurológica de seroconversión, meningoencefalitis y polirradiculoneuropatía.

La frecuencia de la meningitis producida por el VIH en el contexto de la patología neurológica asociada a este virus, se ha cifrado entre un 5 y un 10% (Harris et al,1989), un estudio realizado en nuestro medio cifró su incidencia en un 2,7% (Martínez-Martín et al,1989a).

Aparece en estadios tempranos de la infección por el VIH y representa la invasión precoz del SNC por el mismo. Es una meningitis autolimitada que acontece con un estado inmunitario conservado y que con frecuencia presenta afectación del séptimo par craneal. En el LCR se encuentra una discreta pleocitosis linfocitaria y puede aislarse el VIH en el mismo (McArthur et Johnson,1988; Harrison et

McAllister,1991), ambos hallazgos son inespecíficos (Appleman et al,1988), como hemos comentado en otras secciones de esta introducción, por lo que el estudio del LCR tiene como misión fundamental descartar otras entidades.

Se ha intentado definir otro patrón de meningitis producida por el VIH, que sería aquel que adopta un curso crónico y cuya principal manifestación clínica sería cefalea (Harris et al,1989).

1.3.4.- LEUCOENCEFALOPATIA POR VIH

Recientemente se ha descrito una entidad que tal vez sea la de explicación más compleja entre las diferentes entidades que producen manifestaciones neurológicas en el paciente infectado por el VIH. Se trata de una leucoencefalopatía que puede cursar de forma fluctuante y que responde a los esteroides de una manera muy similar a la esclerosis múltiple (Berger et al,1989; Berger et al,1992a), o cursar como una leucoencefalopatía fulminante (Cárcaba et al,1991; Gray et al,1991).

La anatomía patológica de estos casos es en todo similar a placas de esclerosis múltiple, por supuesto sin ningún dato que indique incriminación en esta patología de ningún otro germen salvo el propio VIH (Gray et al,1991), el cual puede aislarse de las piezas estudiadas (Berger et al,1992a), pero sin encontrarse en las mismas los datos anatomopatológicos que típicamente induce el VIH (células gigantes multinucleadas).

La relativa buena situación inmunológica de estos enfermos (Brew,1991; Berger et al,1992a), que aleja la posibilidad de una IO, y los datos anatomoclínicos relacionan esta entidad con la esclerosis múltiple.

1.4.- AFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO Y MUSCULO

1.4.1.- POLINEUROPATIA SIMETRICA DISTAL

La incidencia de afectación del SNP en pacientes con infección VIH se encuentra entre un 10 y un 30% (Cruz Martínez et al,1989; So,1993). Alguna serie incluso da una incidencia del 89% (Gastaut et al,1989), aunque incluye polineuropatías subclínicas diagnosticadas con estudio electroneurofisiológico. Diversos autores han

intentado esquematizar la variada afectación del SNP en sujetos con infección por VIH o SIDA (Léger et al,1988; Miller et al,1988a; Parry,1988; Cruz Martínez et al,1989).

Sin duda la más frecuente de las afecciones del SNP es la polineuropatía simétrica distal (PSD). En un estudio realizado en nuestro medio (Martínez-Martín et al,1989a) representaba la tercera complicación más frecuente después de la toxoplasmosis cerebral y la demencia-SIDA, con un porcentaje de un 8,2%.

La etiopatogenia de esta entidad es incierta, sin duda su aparición clínica se relaciona estrechamente con estados de inmunodeficiencia severa. Muy raramente puede ser la primera manifestación de infección por VIH, por lo que generalmente aparece en enfermos ya diagnosticados de SIDA (Cruz Martínez et al,1989). Una de las hipótesis más difundidas es aquella que involucra al propio VIH y al CMV como responsables directos del daño axonal (Dalakas et Pezeshkpour,1988; So,1993), sin embargo el hallazgo de partículas virales en muestras de biopsia o necropsia ha sido infrecuente. Otros autores (Fuller et al,1991) sugieren que el daño axonal que se produce no es específico del VIH, sino consustancial con una enfermedad crónica sin más. Otra hipótesis sugiere una afectación de las neuronas sensitivas del ganglio raquídeo, de probable origen infeccioso, por el mismo VIH (Cornblath,1988; López-Trigo et al,1989).

En cuanto a la clínica, suele tener un curso subagudo o crónico, siendo la principal manifestación las disestesias en los pies y con menos frecuencia en las manos. En estadios iniciales es infrecuente el hallazgo de pérdida de fuerza (Miller et al,1988b). A medida que la enfermedad progresa puede instaurarse debilidad distal de los miembros inferiores, así como cambios tróficos en los mismos, en la exploración puede entonces objetivarse hipoestesia en calcetín y arreflexia aquilea (Cruz Martínez et al,1989). Ocasionalmente son muy protagonistas las disestesias dolorosas en los pies que dificultan enormemente la marcha (So,1993).

El estudio electroneurofisiológico suele mostrar una reducción de la amplitud de los potenciales motor y sensitivo, con una velocidad de conducción menos afectada, al menos en estadios iniciales (So et al,1988a; Cruz Martínez et al,1989), siendo la afectación mayor a nivel distal (sural) y generalmente simétrica. En la electromiografía puede objetivarse denervación (Dalakas et Pezeshkpour,1988). La biopsia de nervio muestra pérdida axonal y, en menor grado, cambios desmielinizantes (Miller et

al,1988b), es infrecuente el hallazgo de cambios inflamatorios (Dalakas et Pezeshkpour,1988). El estudio del LCR suele ser normal.

La evolución de la PSD es impredecible, pudiendo estabilizarse o empeorar. Aunque no se ha establecido una estrecha relación con el VIH, sí está claro que la zidovudina puede mejorar esta polineuropatía (Dalakas et al,1988). Es útil el tratamiento sintomático para el dolor neuropático, pueden utilizarse analgésicos, antidepresivos tricíclicos y anticomiciales (Cornblath,1988).

1.4.2.- POLINEUROPATIA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA

Con menor frecuencia que la PSD se han descrito dos formas de polineuropatía desmielinizante inflamatoria (PDI), el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y la polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI). A diferencia de la primera entidad, que suele acontecer en enfermos ya diagnosticados de SIDA, estas dos últimas suelen aparecer en etapas más precoces y con un estado inmunitario mejor conservado. El SGB se ha relacionado con estadios de seroconversión (Vendrell et al,1987; Labaugue et al,1989). Ambas entidades pueden ser la primera manifestación de la infección por el VIH (Cruz Martínez et al,1990; Peris Cuello et al,1993).

La frecuencia de la PDCI es mayor que la del SGB (Cornblath et al,1987; Leger et al,1989), con una relación aproximada de 4 a 1. En la primera, la presentación clínica suele ser subaguda-crónica, siendo la principal sintomatología la debilidad acompañada de mínimos síntomas sensitivos. La exploración suele mostrar paresia de las extremidades superiores e inferiores, tanto proximal como distal, así como arreflexia; la exploración de la sensibilidad es anodina. El curso puede ser recidivante (Cornblath et al,1987).

Lo que define al SGB asociado al VIH, al igual que en sujetos no VIH, es su curso monofásico y la instauración del déficit máximo en menos de un mes. A diferencia de estos últimos, en los sujetos VIH es frecuente el hallazgo de pleocitosis en el LCR (So,1992) y con menor frecuencia requieren ventilación mecánica. También es infrecuente la disautonomía (Miller et al,1988b). Por lo demás su curso es muy similar tanto en sujetos VIH negativos como positivos, habiéndose descrito en estos últimos incluso complicaciones muy infrecuentes del SGB como el pseudotumor cerebri

(Gross et Mindel,1991).

El estudio eléctrico en ambos casos suele mostrar signos de desmielinización en las fases iniciales y, posteriormente, daño axonal secundario (Cornblath et al,1987; So,1992). La biopsia sural muestra desmielinización, degeneración axonal e infiltración mononuclear.

Aunque el tratamiento no está del todo establecido suele emplearse la plasmaféresis o los esteroides con resultados en general buenos (Miller et al,1988b), pudiendo haber remisiones espontáneas. El fundamento del tratamiento radica en la hipótesis de que el VIH, al igual que otros virus, podría desencadenar la polineuropatía desmielinizante a través de mecanismos autoinmunes (Thornton et al,1991).

1.4.3.- MONONEUROPATIA MULTIPLE

Esta entidad está menos definida que la anteriormente descrita y es menos frecuente. Puede ocurrir tanto en estadios con inmunidad conservada como en casos de inmunodeficiencia severa (So,1992).

Su cuadro clínico puede adquirir la forma de una mononeuropatía múltiple dolorosa que recuerda a la neuropatía vasculítica, o instaurarse lentamente con una afectación más difusa que hace recordar la PDCI, distinguiéndose de la misma por la asimetría de la debilidad. No es infrecuente el hallazgo de neuropatías craneales (Lipkin et al,1985). Su patogenia no está aclarada y se ha incriminado a CMV (Said et al,1991).

1.4.4.- UNION NEUROMUSCULAR

Excepcionalmente se ha descrito la asociación de miastenia y SIDA (Martini et al,1991), la presencia de anticuerpos antireceptores de acetilcolina sería una manifestación más de la disregulación inmunitaria inducida por el VIH, que daría pie a enfermedades autoinmunes.

También se ha descrito la "curación" de una miastenia gravis en un paciente que padeciendo la enfermedad adquirió posteriormente la infección por VIH, a medida que esta infección progresó, la dosis de piridostigmina necesaria para el control de la

miastenia se fue reduciendo, hasta hacerse innecesaria (Vittecoq et al,1992). Esto refleja el progresivo déficit que se produce en la inmunidad a medida que la enfermedad avanza.

Estas dos descripciones ayudan a entender el motivo por el cual algunas complicaciones son sobre todo precoces en la infección por VIH, por ejemplo el SGB y la PDCI. Algo similar sucede con la trombopenia ligada a la infección por VIH.

1.4.5- MIOPATIA

Aunque la fatiga y las mialgias son síntomas muy frecuentes en pacientes con infección por VIH, la miopatía franca es excepcional.

Diversos estudios han demostrado que el síndrome de fatiga crónica en sujetos VIH positivos en principio no está relacionado con alteraciones del metabolismo muscular. Este síndrome se ha relacionado con otros síndromes de fatiga crónica de origen viral, en los cuales al parecer tendrían mucha importancia factores de tipo psicógeno (Miller et al,1991).

Las miopatías estrictas en pacientes infectados por el VIH constituyen un grupo con histología heterogénea y patogenia aún no aclarada (So,1992). La entidad más frecuente y primera en ser descrita es muy similar a la polimiositis (Snider et al,1983). La posterior introducción de la zidovudina en 1986 originó la descripción de una nueva miopatía mitocondrial (Dalakas et al,1990).

Para la polimiositis asociada al VIH se ha esgrimido una patogenia autoinmune (Cabello,1989). Se vería inicialmente desencadenada por el propio VIH e involucraría a linfocitos T. El infrecuente hallazgo del VIH en las fibras musculares afectadas y la similar anatomía patológica con la polimiositis en sujetos VIH negativos, ha hecho pensar para ambas una misma fisiopatología: un proceso citotóxico mediado por linfocitos T que sería "disparado" por una viriemia (Illa et al,1991). Puede aparecer en cualquier momento de la infección por VIH, incluso en estadios muy precoces, y suele tener una buena respuesta al tratamiento esteroideo (So,1992).

La miopatía asociada a zidovudina se relaciona con la inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial. Generalmente aparece en sujetos que han recibido zidovudina durante por lo menos 6 meses y la clínica suele referirse a debilidad proximal, así como

mialgias. La creatínfosfoquinasa suele estar elevada y el electromiograma sugerir miopatía. La suspensión de la zidovudina con frecuencia hace revertir el cuadro (Chalmers et al,1991), posteriormente el reinicio de la zidovudina a dosis bajas puede ser tolerado, aunque lo idóneo sería cambiar el agente antiretroviral (So,1992).

1.4.6.- PIOMIOSITIS

Aunque aislados se han descrito casos de piomiositis en sujetos con infección por VIH (Gaut et al,1988; Tomás Vecina et al,1990; Mateos Rodríguez et al,1992).

Su alta incidencia en otras latitudes hace que se la conozca como piomiositis tropical, en donde suele aparecer sin factor predisponente aparente. El germen más frecuentemente involucrado es *Staphylococcus aureus* (Montejo et al,1990). Su tratamiento es mixto, con drenaje y antibióticos. Está por determinarse el papel que pueda jugar la drogadicción en los sujetos VIH que presentan esta entidad.

1.5.- INFECCIONES OPORTUNISTAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

1.5.1.- PARASITOS

1.5.1.1.- *TOXOPLASMA GONDII*

Toxoplasma gondii es un protozoo intracelular obligado con amplia difusión en la naturaleza. Es una importante causa de infección y de enfermedad, tanto en humanos como en animales domésticos. La infección aguda en sujetos inmunocompetentes suele ser asintomática. Una vez superada la infección suele persistir en el organismo la forma quística del parásito (que contiene bradizoitos). La forma invasiva es el taquizoito (o trofozoito). El ooquiste se encuentra únicamente en el gato.

T. gondii es capaz de producir enfermedad grave básicamente en dos circunstancias: la infección en la mujer gestante, dando lugar a la toxoplasmosis congénita, y la infección aguda en el paciente inmunodeficiente después de un contagio reciente, o más frecuentemente por la reactivación de una infección latente (Bolao et al,1990; McCabe et Remington,1990). Esto último, antes de la aparición del SIDA, era

lo que con escasa frecuencia sucedía en pacientes con alteración de la inmunidad celular, debido a trastornos linfoproliferativos o tratamientos inmunosupresores (generalmente en el contexto de trasplantes de órganos).

Actualmente su frecuencia entre los pacientes con SIDA se ha estimado entre un 5 y un 30%, según se trate de Estados Unidos o de diversos países europeos. Esta importante diferencia de la incidencia está directamente relacionada con la prevalencia de la infección por *T. gondii* en el medio estudiado, la cual a su vez viene determinada por los hábitos nutricionales. La prevalencia de la seropositividad en Estados Unidos se encuentra entre un 10% y un 40%; en Europa, Africa y América Latina entre un 50% y un 90% y en España entre un 40% y un 80% (Sanz Martín,1972; Pérez et al,1987; Pons et al,1988; Luft et Remington,1992). Lo que no está del todo aclarado por ahora, es el motivo por el cual no todos los sujetos con infección toxoplásmica e inmunodeficiencia severa desarrollan encefalitis toxoplásmica; probablemente ésto se deba a factores de resistencia del huésped así como de virulencia del parásito, como se intuye de recientes estudios experimentales (Suzuki et al,1991).

Tras la publicación de los primeros casos de encefalitis toxoplásmica en pacientes con SIDA (Rutsaert et al,1980), uno de ellos español (Villaseca et al,1982), se han sucedido diversas series que nos dan una idea de su incidencia dentro del contexto global del SIDA. En Estados Unidos se describe una incidencia que varía entre un 3,1% y un 30,8% (Levy et al,1988a). Este último porcentaje procede de un estudio realizado con necropsias. En España la incidencia de toxoplasmosis encefálica en pacientes con SIDA ha fluctuado entre un 14,5% y un 18,5% (Mallolas et al,1988; Altés et al,1989; González-Clemente et al,1990; Graus et al,1991).

Esta alta incidencia hace que en distintas series en las cuales se analizan pacientes con problemas exclusivamente neurológicos, la primera entidad responsable en frecuencia de los mismos sea la encefalitis toxoplásmica, siendo la causante de un 10-30% de las manifestaciones neurológicas asociadas al SIDA (Pons et al,1988; Martínez-Martín et al,1989a). Esta frecuencia es aún mayor cuando los estudios se centran en las lesiones cerebrales y no en las manifestaciones neurológicas en su conjunto (Bishburg et al,1989; Repáraz Padrós et al,1991).

La toxoplasmosis es una enfermedad sistémica con especial predilección por el SNC, probablemente por sus conocidas y particulares condiciones inmunológicas que

implican un cierto grado de indefensión y no necesariamente por un trofismo especial del parásito. También pueden verse afectados, aunque con menor frecuencia, el pulmón y el corazón. La distribución de las lesiones en el SNC, así como la aparición de lesiones en localizaciones diferentes en los casos de recidiva, sugieren una diseminación hematogena de la enfermedad y no una reactivación de parásitos acantonados en el SNC (McCabe et Remington, 1990; Luft et Remington, 1992), lo que, como luego veremos, sirve de apoyo a la investigación de nuevos métodos de diagnóstico. La lesión anatomopatológica que induce *T. gondii* es una encefalitis necrotizante con lesiones múltiples de localización subcortical, aunque también puede presentarse muy raramente como lesión única expansiva.

La toxoplasmosis cerebral puede ser la primera manifestación de SIDA hasta en un 44% de los casos (Levy et Bredesen, 1988). Dada la elevada incidencia de patología neurológica asociada (30-50%) en los pacientes con infección por el VIH y la variada etiología responsable de la misma, se han realizado múltiples estudios con la intención de perfilar sus características clínicas y poder establecer un adecuado diagnóstico diferencial (Koppel et al, 1985; Levy et al, 1985; Fenelon et al, 1986; Urcola et al, 1987; Barquero Jiménez et al, 1990; Bolao et al, 1990; González-Clemente et al, 1990). La dificultad radica en que esta enfermedad puede producir diversos síndromes clínicos, tanto de afectación focal, como habitualmente puede producir el linfoma, el tuberculoma, el criptococoma o el sarcoma de Kaposi metastásico, así como clínica de afectación difusa del SNC, similar a la que habitualmente produce la encefalopatía VIH o las meningitis, tanto criptocócica como tuberculosa (Pons et al, 1988).

Con mayor frecuencia (40-70%) el paciente suele presentarse con signos neurológicos focales, generalmente alteraciones motoras, sensitivas o visuales de origen hemisférico; cefalea en un 30-45%, disminución del nivel de conciencia en un 20-40%, fiebre también en un 20-40% y crisis en un 25%. Con menos frecuencia pueden presentar afasia, ataxia o parálisis de algún par craneal aislado. El hallazgo de signos meníngeos es muy infrecuente (menos del 5%). Se han descrito otras formas clínicas de presentación, como un caso descrito con clínica de panhipopituitarismo (Milligan et al, 1984). La clínica suele instaurarse en algunas semanas, es infrecuente la presentación aguda, la cual en principio hace menos probable el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral.

Especial atención han recibido algunas formas clínicas de presentación. Los movimientos anormales pueden apreciarse hasta en el 10% de enfermos con SIDA y manifestaciones neurológicas, estos movimientos suelen adoptar la forma de hemicorea o hemibalismo y generalmente se relacionan con toxoplasmosis cerebral (Martínez-Martín et al,1986; Nath et al,1987; Sánchez-Ramos et al,1989; Llibre Codina et al,1990; Gastaut et al,1992). Ocasionalmente la toxoplasmosis cerebral puede manifestarse con deterioro de tipo subcortical y una vez tratada, el paciente puede no volver a la normalidad; tal vez se deba a la coincidencia con otra afección del SNC muy frecuente en sujetos VIH positivos: la encefalopatía subaguda producida por el VIH (Price et Navia,1987). Finalmente, la toxoplasmosis cerebral es la causa conocida más frecuente de déficit neurológico transitorio en pacientes con SIDA (Engstrom y et al,1989).

La prueba diagnóstica más importante es la tomografía axial computerizada (TAC) de cráneo. En el estudio basal suele apreciarse múltiples lesiones hipodensas, que una vez administrado el contraste intravenoso suelen presentar un refuerzo, generalmente en anillo y en ocasiones nodular. El anillo suele ser fino y generalmente rodeado de edema de tipo vasogénico. La localización más habitual de las lesiones es en ganglios de la base (80% de los casos) y a nivel cortico-subcortical (De La Paz et Enzmann,1988). El estudio se puede optimizar con una dosis doble de contraste y la realización de la TAC una hora después (Post et al,1985). Hasta en un 10% de los casos la TAC inicial puede ser normal. Muy raramente se han descrito TAC de cráneo en pacientes con toxoplasmosis cerebral en los cuales se apreciaban en el estudio basal imágenes hiperdensas compatibles con hemorragia, ésto tanto en el momento de presentación (Wijdicks et al,1991), como unos pocos días después de iniciado el tratamiento antitoxoplasma en un paciente que presentaba lesiones hipodensas sin captación de contraste en los ganglios basales (Trenkwalder et al,1992). Visto ésto no sorprende que la RM craneal demuestre con frecuencia un componente hemorrágico que casi siempre pasa desapercibido en la TAC salvo que sea masivo. La RM prácticamente siempre muestra lesiones múltiples, alguna de ellas localizada en los ganglios de la base, e hiperresonantes en T2. La RM es muy sensible a la hora de mostrar las lesiones pequeñas localizadas en la unión córtico-subcortical, sin edema ni efecto de masa, que muy frecuentemente pasan desapercibidas en la TAC (De La Paz et Enzmann,1988) y

que podrían tener más fácil acceso si fuera necesaria la realización de una biopsia. Se asume que una lesión única en RM prácticamente descarta el diagnóstico de toxoplasmosis y apoya la indicación de biopsia cerebral para confirmar la presencia de linfoma, tuberculoma, absceso fúngico o metástasis de sarcoma de Kaposi.

La serología sérica es de poca utilidad ya que los pacientes con infección VIH no suelen desarrollar una seroconversión en los anticuerpos de tipo IgG específicos para toxoplasma y menos aún la aparición de anticuerpos de tipo inmunoglobulina M (IgM) específicos. La ausencia de anticuerpos anti-toxoplasma de tipo IgG hace poco probable que la toxoplasmosis cerebral sea la responsable del cuadro clínico del enfermo, aunque hasta un 3% de los pacientes pueden tener serología negativa y padecer una toxoplasmosis (McCabe et Remington,1990; Harrison et McAllister,1991; Luft et Remington,1992).

El rendimiento de la PL en esta entidad es escaso, además de que muchas veces su realización está contraindicada. Suele mostrar pleocitosis de predominio linfocitario, prácticamente siempre unas pocas decenas de células, como mucho 100 cel/mm³, las proteínas también pueden estar elevadas, hasta 100 mg/dl y la glucosa prácticamente siempre es normal (Pons et al,1988). La determinación de anticuerpos específicos en LCR ha demostrado ser de baja utilidad por la elevada frecuencia de falsos negativos (Pons et al,1988; Potasman et al,1988).

El mayor rendimiento de la PL radica en su realización cuando la TAC no es concluyente y se sospecha otra entidad, o en su defecto cuando se sospecha una infección mixta del SNC.

Evidentemente la mejor aproximación al diagnóstico surge de la conjunción juiciosa de los elementos antes comentados. Se han diseñado diversos algoritmos que ordenan los pasos a seguir en casos de pacientes VIH con sospecha de patología intracraneal (Rosenblum et al,1988a; Luft et Remington,1992). Se acepta que la actitud idónea ante un cuadro compatible es la iniciación de un ciclo de tratamiento de prueba; el valor predictivo de una TAC compatible junto con una serología IgG anti-toxoplasma positiva es de un 80% (Cohn et col,1989). Algunos autores han insistido en la necesidad de una aproximación al diagnóstico con biopsia cerebral, sobre todo en sujetos ADVP, ya que este condicionamiento aumenta las posibilidades de un diagnóstico diferente al de la toxoplasmosis cerebral (Bishburg et al,1989).

Generalmente la biopsia se indica en casos en los cuales el cuadro clínico-radiológico no está claramente establecido y para aquellos pacientes que no responden al tratamiento de prueba. Se elige de entrada cuando la lesión en RM es única o cuando se verifica en la TAC de control una mejoría de algunas lesiones y empeoramiento de otras, lo que apunta a una etiología mixta tributaria de tratamiento específico.

En un estudio en el cual se comparaban pacientes que habían recibido tratamiento empírico sin biopsia y otro grupo de pacientes con toxoplasmosis cerebral demostrada por biopsia, se concluyó que la supervivencia de ambos no era diferente, a pesar de que el primer grupo incluía enfermos en los que finalmente se demostró una enfermedad diferente a la toxoplasmosis. Esto se debe a que los pacientes incluidos en el segundo grupo con mayor frecuencia habían sufrido retraso en la instauración del tratamiento antitoxoplasma y al inicio del mismo era más probable que estuvieran en coma (Cohn et al, 1989). Para poder establecer el valor exacto de la biopsia cerebral, sería necesaria su aplicación en estadios precoces y no solamente una vez que el enfermo no ha respondido al tratamiento y su situación clínica se ha deteriorado hasta un estado muy difícilmente remontable.

Es importante recordar que la biopsia guiada por ordenador tiene menor rendimiento que la realizada por craniectomía y que ninguna de las dos está libre de morbimortalidad añadida (fundamentalmente hemorragia cerebral). Además, para obtener un rendimiento máximo de la biopsia, muchas veces hace falta la aplicación de técnicas especiales inmunohistoquímicas que permitan detectar toxoplasma (Luft et Remington, 1992).

Se están ensayando otros métodos útiles en el diagnóstico de la toxoplasmosis, pero su utilización en la práctica diaria aún no está estandarizada. Parten entre otros del concepto de toxoplasmosis como enfermedad sistémica, por lo que su hallazgo en sangre u orina podría apoyar el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral. Estas técnicas incluyen cultivos celulares para aislamiento de toxoplasma más rápidamente que con el sistema tradicional (inoculación en ratones) y amplificación de ADN específico de *T. gondii* por el método de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Holliman et al, 1990).

El tratamiento considerado idóneo actualmente es la combinación de pirimetamina, 100 mg. el primer día como dosis de carga y posteriormente 25-50 mg.

cada 24 h. y sulfadiacina 4-6 g. cada 24 h. Ambas drogas actúan bloqueando en forma sinérgica el metabolismo del ácido fólico de *T. gondii*. Para proteger al paciente de esta acción antifólica se le administra ácido fólico en una dosis de 10 mg. cada 24 h. Este tratamiento debe mantenerse durante un mes para luego pasar a una terapia de mantenimiento, que con menor dosificación puede administrarse en dosis diarias o en días alternos. Muchas veces el tratamiento con sulfadiacina debe ser interrumpido por sus efectos tóxicos, siendo los más frecuentes la aparición de rash y alteraciones hematológicas, las cuales se pueden ver potenciadas por el uso simultáneo de otros medicamentos, como zidovudina. Especial interés como efecto tóxico tiene la infrecuente pero grave insuficiencia renal inducida por sulfadiacina (Cohn et al,1989; González-Clemente et al,1990; McCabe et Remington,1990; Coopman et Stern,1991; Corbella et al,1992; Luft et Remington,1992).

La elevada frecuencia de toxicidad medicamentosa, que puede llegar al 40% de los casos, ha estimulado la investigación y utilización de otros productos: clindamicina, espiramicina, roxitromicina, claritromicina, trimetrexato, trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) y doxiciclina (Podzamczer et al 1988; McCabe et Remington,1990; Canessa et al,1992; Luft et Remington,1992; Valencia et al,1993). La droga habitualmente elegida como alternativa a la sulfadiacina es la clindamicina, la cual parece igual de efectiva que la sulfadiacina para el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad, pero no en el tratamiento de mantenimiento (González-Clemente et al,1990).

Se ha demostrado a nivel experimental que el tratamiento con gamma interferón en pacientes con SIDA mejora la actividad microbicida de sus monocitos contra *T. gondii*, al igual que lo hace contra otro protozoo, *Leishmania donovani* (Delemarre et al,1993).

La respuesta clínica al tratamiento suele ponerse de manifiesto con mejoría de la sintomatología en la primera semana, un empeoramiento de la situación clínica en este tiempo debe alertar al clínico de la posibilidad de un diagnóstico fallido. La mejoría de la TAC suele apreciarse a las 2-4 semanas de tratamiento (Luft et Remington,1992).

Las diversas pautas comentadas son activas frente al taquizoito, pero no frente a las formas quísticas de *T. gondii*. Es necesario tratamiento de mantenimiento ya que

aunque se supere la enfermedad, si el tratamiento se suspende, dado que el déficit inmunológico persiste, es muy frecuente la recidiva clínica (entre un 50 y 100% de los que han abandonado el tratamiento). Esta suele producirse entre 1 y 2 meses después y generalmente tiene buena respuesta a la reinstauración del tratamiento.

El uso de esteroides en la fase aguda de la enfermedad está en discusión. Aunque algunos autores no encuentran diferencia entre la supervivencia de los enfermos tratados con esteroides y los que no los recibieron (Cohn et al,1989), otros alertan sobre la confusión diagnóstica que pueden inducir en pacientes con otras lesiones del SNC, que pueden mejorar con su uso, sobre todo en aquellos que finalmente serán diagnosticados de linfoma cerebral, así como de los peligros en cuanto al incremento de la incapacidad para responder a las infecciones que pueden producir los esteroides en estos enfermos (Price et Navia,1987). No cabe duda de que algunas situaciones con clínica de herniación sí son tributarias de tratamiento esteroideo. Probablemente su uso sí sea posible disponiendo de facilidades a la hora de realizar TAC de control, de forma tal que se valore como mejoría, no la disminución del edema vasogénico que rodea a la lesión, acción de los esteroides, sino la regresión de la lesión en sí misma, acción de la medicación antitoxoplasma.

La mayoría de los enfermos con toxoplasmosis cerebral sobreviven al episodio agudo y se recuperan totalmente. De hecho la toxoplasmosis cerebral es la masa del SNC con mejor pronóstico en cuanto a respuesta al tratamiento, entre las muchas que puede sufrir el sujeto VIH positivo. La supervivencia media fluctúa entre 8 y 18 meses según las series, y la causa de la muerte en estos pacientes no se relaciona con la toxoplasmosis sino con la progresión del SIDA (Miralles et al,1990; Ruiz et al,1990; Harrison et McAllister,1991).

Además de los esfuerzos por mejorar las pautas terapéuticas, tanto de la fase aguda como la de mantenimiento, es importante la profilaxis de la infección en sujetos con serología negativa para *T. gondii* a través de la incidencia en factores dietéticos e higiénicos. Están en marcha estudios para valorar la efectividad de la profilaxis primaria en sujetos con serología positiva para *T. gondii*. Lo idóneo sería encontrar un régimen que también fuera efectivo para evitar la enfermedad por *P. carinii* (McCabe et Remington,1990).

1.5.1.2.- *TRYPANOSOMA CRUZI*

Trypanosoma cruzi es un protozooario flagelado, agente productor de la tripanosomiasis americana o Enfermedad de Chagas. Se trata de una zoonosis ampliamente distribuida en el continente americano. Para su transmisión al ser humano hace falta un insecto vector, un triatómido hematófago. Generalmente la población que se ve afectada proviene de ambientes rurales con bajo nivel económico. La fase aguda de la enfermedad puede cursar con afectación del SNC de tipo meningoencefálico y en la fase crónica son típicas la afectación cardíaca o del tubo digestivo (Kirchhoff,1990).

En forma excepcional se han descrito casos de reactivación de *T. cruzi* y afectación mortal del SNC en pacientes infectados por el VIH (Rosemberg et al,1992; Metze et Maciel,1993). En esta época, en la que existen importantes migraciones poblacionales, es una posibilidad más a introducir en el diagnóstico diferencial de los sujetos VIH con clínica neurológica. Uno de los casos descritos se presentó con lesiones captantes de contraste en la TAC de cráneo y con un LCR en el cual se apreciaban múltiples tripomastigotes (Metze et Maciel,1993).

1.5.1.3.- *CYSTICERCUS CELLULOSAE*

El ser humano es el huésped definitivo de *Taenia solium*, se adquiere al ingerir carne de cerdo mal cocida que contiene cisticercos infecciosos (*Cysticercus cellulosae*), desarrollándose en el tubo intestinal humano el gusano adulto. Cuando el hombre ingiere huevos de *T. solium*, generalmente por ingesta de alimentos contaminados por heces humanas, se produce la cisticercosis. Esta tiene como síntomas principales los derivados de la afectación del SNC (Jones,1990).

Un estudio reciente (Thornton et al,1992), presenta 4 casos de neurocisticercosis en pacientes VIH positivos de Zimbabwe. Las características clínico-radiológicas de la enfermedad en estos 4 casos son similares a las de la neurocisticercosis del sujeto VIH negativo. Los autores de este estudio comentan una frecuencia mayor de la esperable para su medio de neurocisticercosis entre los sujetos VIH positivos. Hacen falta más estudios para precisar si esta asociación es casual o si, como insinúan estos autores, la

inmunodeficiencia del VIH condiciona un aumento de la frecuencia de la misma.

1.5.2.- HONGOS

1.5.2.1 - *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS*

Cryptococcus neoformans es un hongo levaduriforme encapsulado con distribución universal. Se halla con frecuencia en los excrementos de las palomas. El contagio se produce por vía inhalatoria (Diamond,1990). Es el hongo que más frecuentemente produce meningitis. Hasta la aparición de la anfotericina B en los años 50 producía prácticamente un 100% de mortalidad (Sugar et al,1990).

Una de sus principales características radica en la frecuente afectación del SNC (más del 90% de los casos cuando produce enfermedad). Esto se debe a que tanto anticuerpos como complemento, indispensables para su eliminación, no se encuentran en cantidades suficientes en el LCR; lo que condiciona una respuesta inadecuada que permite un sobrecrecimiento del hongo en el SNC causando patología, no por la producción de sustancias tóxicas, sino simplemente por el acúmulo de hongos tanto en las meninges como en el parénquima cerebral, sobre todo a nivel de los ganglios de la base, provocando un cuadro de meningoencefalitis. Excepcionalmente puede existir un cierto grado de respuesta inflamatoria y adoptar la infección una forma localizada: el criptococoma o granuloma criptocócico, en vez de su habitual presentación como meningoencefalitis difusa (Diamond,1990). A parte de lo comentado se ha intentado explicar la afinidad de *C. neoformans* por el SNC desde un punto de vista bioquímico, los altos niveles de dopamina en el SNC permitirían la producción de melanina por el mismo, la cual está relacionada con la virulencia del germen (Kwon-Chung et Rhodes, 1986). Probablemente en esta línea se explique el hallazgo de la efectividad de las fenotiacinas contra *C. neoformans* en estudios experimentales (Eilam et al,1987).

Antes de la aparición del SIDA la MC era diagnosticada con más frecuencia en pacientes con una enfermedad que afectaba la respuesta inmunitaria (enfermedad de Hodgkin y otros procesos malignos linforeticulares), o en aquellos sometidos por cualquier motivo a tratamiento esteroideo (Diamond et Bennett,1974). Con la irrupción

del SIDA se ha producido un incremento notable de esta enfermedad, dependiente del aumento de los casos relacionados con infección VIH, mientras el número de casos en sujetos no VIH se ha mantenido estable (Clark et al,1990).

La MC se encuentra entre las 4 enfermedades más graves y más frecuentemente diagnosticadas en sujetos con SIDA (Diamond,1990; Kovacs et al,1985), apareciendo en un 2-13% del total de pacientes con SIDA (Marra,1992). Aproximadamente en un 50-75% de los casos, la meningitis por *C. neoformans* constituye la primera manifestación del SIDA (Kovacs et al,1985; Clark et al,1990; Aguirrebengoa et al,1992).

El cuadro clínico generalmente tiene algunas semanas de evolución y su presentación más frecuente es fiebre con cefalea. A diferencia de los sujetos no VIH con MC, son infrecuentes los signos sugerentes de irritación meníngea como meningismo, fotofobia o parálisis de pares craneales (Koppel et al,1985; Kovacs et al,1985; Zuger et al,1986; Clark et al,1990; Aguirrebengoa et al,1992). Esta diferencia se relaciona, como luego veremos, con la escasa respuesta inflamatoria que se produce en el LCR. Aproximadamente un 20% de los enfermos puede tener alguna alteración del nivel de conciencia, lo que estadísticamente se vincula con un mal pronóstico (Clark et al,1990).

Con menos frecuencia pueden asociarse al cuadro clínico, o incluso ser la única manifestación de la enfermedad, las localizaciones pulmonar y cutánea. A nivel pulmonar puede presentarse *C. neoformans* con hallazgos radiológicos de tipo infiltrado intersticial de difícil diagnóstico diferencial con *P. carinii* y a nivel cutáneo pueden aparecer papulas umbilicadas semejando *Molluscum contagiosum* (Diamond,1990). De hecho, en algunas series (Castro Guardiola et al,1991), hasta la mitad de los enfermos presentan clínica no neurológica (sintomatología respiratoria o síndrome constitucional) en el momento del diagnóstico de la enfermedad, aunque prácticamente todos tenían cultivo positivo de *C. neoformans* en el LCR.

A pesar de que la clínica focal en la MC es bastante infrecuente es prudente iniciar el estudio, cuando hay sospecha de la misma, con una TAC de cráneo, debido a que existe la posibilidad de encontrar "masas silentes" en sujetos con SIDA (Dismukes,1988; Harrison et McAllister,1991).

En general la TAC de cráneo en los casos de MC es normal o muestra atrofia

cerebral sin más (De La Paz et Enzmann,1988), no es frecuente el hallazgo de captación meníngea como sí ocurre en otras meningitis crónicas. Generalmente la presencia de lesión cerebral en la TAC de pacientes con MC, es en forma de abscesos con captación de contraste en anillo y se correlaciona con un nivel de conciencia alterado en la presentación clínica y con un mal pronóstico (Clark et al,1990). El criptococoma no se puede diferenciar por la imagen (TAC o RM) de otras lesiones focales, hace falta comprobar que no mejora al administrar tratamiento de prueba antitoxoplasma o realizar una biopsia cerebral. Se han descrito en RM lesiones hiperresonantes en T2 a nivel de los ganglios basales, bilaterales y simétricas, que corresponden a la dilatación de los espacios de Virchow-Robin por acúmulos de criptococos (Wehn et al,1989).

Lo más llamativo del estudio del LCR es su escasa expresividad, a diferencia de lo que ocurre en sujetos con MC sin serología VIH positiva. En los sujetos con SIDA el estudio bioquímico del LCR puede ser rigurosamente normal hasta en un 50% de los casos, aún siendo el cultivo positivo (Pons et al,1988; Ricart et al,1989). En aquellos en los que se detectan alteraciones, éstas suelen ser discretas, con mayor frecuencia se objetiva aumento de las proteínas, que no suelen exceder los 150 mg/dl. La celularidad del LCR rara vez supera las 200 cel/mm³, con predominio de linfocitos, la glucosa suele ser normal y está disminuida solamente en un 10-20% de los casos.

El sujeto VIH positivo presenta unos "rendimientos" microbiológicos muy superiores a los del sujeto no VIH positivo, lo que evidencia una mayor gravedad de la enfermedad. La tinta china realizada en el LCR es positiva en más del 80-90% de los casos, lo que permite iniciar tratamiento de forma rápida, el cultivo de *C. neoformans* en el LCR es positivo casi en el 100% de los enfermos. El estudio del antígeno capsular polisacárido de *C. neoformans* es positivo en más del 90% de los pacientes, este estudio se lleva a cabo por un sistema de aglutinación con látex, es orientativo pero no diagnóstico, ya que puede haber falsos positivos, sobre todo debido a la presencia de factor reumatoide, ésto puede evitarse con el tratamiento del material a estudio con pronasa previo a la realización del ensayo (Hamilton et al,1991). Esta técnica de diagnóstico (criptolátex) es de gran utilidad en el seguimiento del paciente, sus mediciones seriadas, tanto en suero como en el LCR, permiten valorar la efectividad del tratamiento, ya que muchas veces la tinta china y el cultivo del LCR no

llegan a negativizarse a pesar de un tratamiento correcto y una buena evolución clínica (Pons et al,1988; Clark et al,1990; Diamond,1990).

Es frecuente el crecimiento de *C. neoformans* en sangre (Castro Guardiola et al,1991; Marra,1992), así como su aislamiento en muestras obtenidas de médula ósea, aspirados bronquiales, orina, líquido prostático y lesiones cutáneas.

La adenosina deaminasa (ADA) ha sido estudiada en el LCR de estos enfermos, siendo inferior a 9 U/L en el 100% de los casos estudiados por algunos autores (Castro Guardiola et al,1991), sin embargo existen notificaciones de MC con ADA elevada (González Quijada et al,1992).

El diagnóstico diferencial de la MC en pacientes con SIDA en nuestro medio debe establecerse fundamentalmente con la meningitis tuberculosa (Mg Tb). Dada la elevadísima sensibilidad y especificidad de las pruebas previamente comentadas, no debe haber mayores dificultades.

El tratamiento de elección para la MC en pacientes no VIH es la combinación de anfotericina B y 5-fluorocitosina durante 6 semanas (Bennett et al,1979). Este tratamiento combinado producía menos fallos terapéuticos, menos recaídas, más rápida esterilización del LCR y menos toxicidad renal que el tratamiento con anfotericina B sólo. Cuando se instauró en sujetos con SIDA, se encontró una mayor frecuencia en la aparición de efectos tóxicos, sobre todo la leucopenia secundaria a 5-fluorocitosina. Este hallazgo, junto con la comprobación de la dificultad en conseguir la esterilización del LCR en estos pacientes y la elevada frecuencia de recaída una vez terminado el tratamiento, sentaron las bases para el tratamiento con anfotericina B sólo y de por vida (Zuger et al,1986).

La aparición de un nuevo antifúngico, el fluconazol, con su excelente penetración en el LCR, su baja toxicidad y la posibilidad de administrarse oralmente (Arndt et al,1988; Diamond,1990; Hay,1991), ha creado nuevas expectativas para el tratamiento. Aproximadamente el 30% de los enfermos con MC fallecen durante la etapa aguda de la enfermedad, sólo un 20% sobrevive más de 12 meses (Clark et al,1990). Por ahora los estudios realizados con fluconazol son contradictorios (Larsen et al,1990; Roig et al,1992; Saag et al;1992). Parece clara su utilidad en la fase aguda en aquellos pacientes con ausencia de factores de mal pronóstico, sobre todo aquellos que no tienen disminución del nivel de conciencia en el momento del diagnóstico (Saag

et al,1992) y en el tratamiento de mantenimiento.

1.5.2.2.- MUCORALES

La mucormicosis comprende un grupo de enfermedades producidas por hongos del orden *Mucorales*. Otros nombres utilizados frecuentemente para definir este complejo grupo de enfermedades han sido: ficomycosis o zigomicosis. Estos hongos tienen como principal característica su crecimiento en forma de hifas. Se les suele hallar en la materia en descomposición y generalmente se adquieren por vía inhalatoria. Producen enfermedad en el contexto de situaciones debilitantes, y según las mismas suelen adoptar una forma clínica peculiar. La forma rinocerebral aparece en pacientes diabéticos o neutropénicos, la pulmonar en estos últimos, la cutánea después de traumatismos, la gastrointestinal en casos de desnutrición extrema y la del SNC tras traumatismos cráneo-encefálicos o en ADVP (Hameroff et al,1970; Sugar,1990).

Se han descrito múltiples casos de mucormicosis del SNC en sujetos VIH positivos (Micozzi et Wetli,1985; Cuadrado et al,1988). El hecho de que su aparición coincidiera siempre con ADVP y que algún caso tuviera incluso buena inmunidad, hace pensar que sea una complicación más de la drogadicción que de la infección por el VIH, aunque no se descarta que el VIH de alguna manera aún no definida pueda facilitar su aparición. Estos sujetos probablemente requieran anfotericina B de por vida para evitar una posible recidiva fatal (Skolnik et De La Monte,1990). La relativa conservación de los neutrófilos en los sujetos con SIDA hasta estadios bastante avanzados de la enfermedad, y la importancia que tiene la disminución de los mismos como condicionante de la mucormicosis, apoya los argumentos previos (Sugar,1990). Sólo existe un caso publicado de mucormicosis de tipo rinocerebral producido por el género *Rhizopus* en un paciente con SIDA y neutropenia; como particularidades presentó un curso indolente y buena respuesta al tratamiento (Blatt et al,1991).

Aunque infrecuente, la mucormicosis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las lesiones cerebrales en sujetos con SIDA, más aún si se trata de sujetos ADVP. Muchas veces sus particularidades clínico-radiológicas sientan las bases para realizar una biopsia cerebral, sin esperar la posibilidad de la respuesta al tratamiento empírico antitoxoplasma (Skolnik et De La Monte,1990).

1.5.2.3.- *CANDIDA SP.*

Candida sp. es la causa más frecuente de infección micótica del SNC en amplios estudios de necropsia (Parker et al,1978; Pendlebury et al,1989). Suele aparecer en el contexto de una candidiasis sistémica, generalmente en pacientes en mala situación clínica, con historia de cirugía abdominal previa, así como portadores de catéteres venosos centrales o sometidos a tratamiento con antibióticos de amplio espectro o tratamiento inmunosupresor (Bayer et al,1976; Sánchez et al,1985; Hooper,1988; Edwards,1990).

En pacientes VIH positivos se ha descrito en forma excepcional la afectación del SNC por *Candida sp.*, casi siempre en forma de abscesos en pacientes en situación terminal y con una candidiasis diseminada (Pons et al,1988). Esta baja frecuencia de candidiasis, no sólo del SNC sino también sistémica, en pacientes que con elevada frecuencia la presentan a nivel mucoso (candidiasis orofaríngea), se ha relacionado con la existencia de anticuerpos protectores, dado que la inmunidad humoral en pacientes con SIDA suele estar mejor conservada que la celular (Matthews et al,1988).

Desde la primera descripción de una meningitis candidiásica aislada (sin otros datos de afectación sistémica ni abscesos cerebrales) en un paciente VIH (Ehni et Ellison,1987), se ha multiplicado su comunicación tanto a nivel nacional como fuera de España (Martínez Gil et al,1987; Giménez-Esparza Vich et al,1989; Del Arco Galán et al,1990; Bruinsma-Adams,1991). Dado que en muchos de estos pacientes, aunque no en todos, coexistía la ADVP, que es considerado un factor de riesgo para la afectación sistémica por *Candida sp.* (Kantor et al,1984; Hooper,1988), es difícil concluir cuál es el factor determinante de la enfermedad (la ADVP o la infección por VIH).

1.5.2.4.- OTROS HONGOS

La aspergilosis del SNC suele ser una enfermedad hospitalaria que ocurre en enfermos en mala situación clínica y que frecuentemente están sometidos a tratamiento esteroideo. Generalmente su curso clínico incluye focalidad neurológica, relacionada con fenómenos vasculares cerebrales debidos a la invasión fúngica (Walsh et al,1985).

Su presentación en sujetos con SIDA es excepcional y suele adoptar la forma de abscesos, siendo necesaria la biopsia cerebral para llegar al diagnóstico (Pons et al,1988; Woods et Goldsmith,1990).

Histoplasma capsulatum puede producir en sujetos con SIDA meningitis y absceso cerebral en el contexto de una histoplasmosis diseminada (Anaissie et al,1988; Loyd et al,1990), pudiendo aparecer en zonas no endémicas en pacientes que abandonaron mucho tiempo antes las zonas endémicas (zona central de Estados Unidos, países tropicales y subtropicales).

Recientemente se ha descrito el primer caso de meningitis por *Sporothrix schenckii* en un paciente con SIDA (Penn et al,1992), describiéndose las enormes dificultades encontradas para conseguir su aislamiento en el LCR y la utilidad de la serología utilizando el índice IgG.

1.5.3.- ALGAS

La prototecosis es muy infrecuente en el ser humano, cuando se presenta suele ser de forma localizada, teniendo su origen en traumatismos menores y produciendo lesiones cutáneas. Otra manifestación importante es la bursitis olecraniana (Bennett,1990). Solamente ha sido comunicado un caso de meningitis por *Prototheca wickerhamii* en un paciente con SIDA (Kaminski et al,1992), asociado con una meningitis por *C. neoformans*, en el que no fue eficaz el tratamiento con anfotericina B y 5-fluorocitosina.

1.5.4.- BACTERIAS

1.5.4.1.- MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Las principales manifestaciones clínicas de la tuberculosis (Tb) a nivel del SNC son la meningitis, el tuberculoma, el absceso tuberculoso y la aracnoiditis espinal. Aproximadamente un 15% de los casos de Tb en sujetos VIH negativos tiene manifestaciones extrapulmonares, una de las más frecuentes es la meningitis, que representa alrededor de un 1% de todas las formas clínicas de Tb en los países

desarrollados (Leonard et Des Prez,1990). Las características clínicas de la neurotuberculosis y la utilidad de las diferentes técnicas de diagnóstico han sido extensamente desarrolladas a nivel nacional (Guisado et al,1987; Ribera et al,1987a; Ribera et al,1987b; Arzuaga et al,1992). Su participación en el contexto de las meningitis infecciosas bacterianas en nuestro medio (excluyendo sujetos VIH positivos) ha sido establecida en un 4,7% (Martínez-Martín et al,1989b).

La frecuencia de aparición de la Tb en sujetos VIH positivos está en directa relación con la incidencia de la misma en la población estudiada. En nuestro país, donde la prevalencia de Tb es alta, la frecuencia de asociación de infección por VIH y Tb es muy elevada (Bouza et al,1988; Malollas et al,1988). La principal característica de la Tb en los sujetos VIH positivos radica en su considerable frecuencia de afectación extrapulmonar (Romero et al,1991). Aunque la Tb aparece con mayor frecuencia en ADVP (población mayoritaria de infectados por VIH en España) se ha constatado que la coincidencia de infección VIH y la ADVP hacen más frecuente la enfermedad tuberculosa (Selwyn et al,1989).

En los primeros años de la epidemia del SIDA fueron muy escasas y aisladas las comunicaciones de afectación del SNC por *M. tuberculosis* en pacientes con SIDA (Fischl et al,1985). Extensas series de pacientes con manifestaciones neurológicas del SIDA demostraban una baja o nula incidencia de neurotuberculosis (Snider et al 1983; Levy et al,1985). En el año 1986 se publicó una serie de 10 enfermos con infección VIH y diversas manifestaciones neurológicas de Tb, exaltándose la elevada frecuencia de aparición de masa cerebral (8 casos) y la necesidad de realizar biopsia para establecer el diagnóstico correcto (Bishburg et al,1986).

En España la incidencia de enfermedad tuberculosa del SNC en pacientes infectados por VIH con manifestaciones neurológicas, se ha cifrado entre un 7,5% y un 18% (Martínez-Martín et al,1989a; Sáenz Lope et al,1989).

El cuadro clínico de la Mg Tb en pacientes VIH positivos no parece diferir sustancialmente del que se produce en sujetos sin infección por VIH (Martínez-Martín et al,1989c; Berenguer et al,1992). Los síntomas más frecuentes son cefalea y fiebre. En la exploración suelen destacar los signos meníngeos y la alteración del nivel de conciencia. Son infrecuentes los signos neurológicos focales y las crisis comiciales. Es más frecuente la presencia de adenopatías en pacientes con VIH.

Típicamente la TAC de cráneo, cuando es patológica, suele mostrar hidrocefalia y con menor frecuencia lesiones focales o captación meníngea. El LCR adopta el perfil típico de pleocitosis linfocitaria con hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia, pero en los enfermos leucopénicos la celularidad del LCR puede ser mínima (Martínez-Martín et al,1989c). Existen referencias de aislamientos positivos en sujetos con LCR normal (Bousslama et al,1991) o acelular (Laguna et al,1992). Especial trascendencia para el diagnóstico diferencial tiene una comunicación reciente de un caso con presentación atípica, en forma de meningitis neutrofilica persistente (López et al,1992), en el que se aisló *M. tuberculosis* multiresistente.

La positividad de la tinción de Ziehl-Neelsen en el LCR se encuentra en un 20-30%. Se aprecia elevación de la ADA en el LCR en un 63% de los casos (Berenguer et al,1992), un porcentaje menor que otros previamente comunicados en sujetos VIH negativos (Ribera et al,1987c) y en una pequeña serie de 3 pacientes VIH positivos (Ena et al,1988) en los que se encontraron niveles elevados en todos los casos.

Se asume que el tratamiento adecuado es el que se aplica de forma standard a sujetos con Tb de otra localización (con 3 o 4 fármacos). La mortalidad (alrededor del 20%) es similar a la de las series de sujetos VIH negativos con Mg Tb. De especial interés es la posibilidad de desarrollar afectación del SNC estando los pacientes en tratamiento tuberculostático por una Tb de localización no meníngea previamente diagnosticada (Bishburg et al,1986; Berenguer et al,1992). Esto se ha relacionado en algunos casos con la infección por cepas resistentes, apareciendo la clínica meníngea cuando se retira la droga a la cual *M. tuberculosis* es sensible.

Se ha comentado que la baja incidencia de secuelas neurológicas que aparecen en sujetos VIH positivos con Mg Tb, puede deberse a la menor respuesta inflamatoria desarrollada en estos pacientes (Martínez-Martín et al,1989c) y por lo tanto, a la menor frecuencia de atrapamientos vasculares y de pares craneales que produce el denso exudado basal en las Mg Tb de los sujetos VIH negativos.

1.5.4.2.- *LISTERIA MONOCYTOGENES*

Listeria monocytogenes es un bacilo aerobio grampositivo, móvil, cuya epidemiología aún no está del todo aclarada. La puerta de entrada parece ser

gastrointestinal y aproximadamente un 1% de los humanos es portador transitorio del germen. Cuando produce enfermedad suele hacerlo en el contexto del embarazo, que puede conducir a la infección del feto, neonatos o en sujetos con algún tipo de inmunosupresión celular, ya sea relacionada con diversos procesos neoplásicos o en trasplantados sometidos a tratamiento inmunosupresor. Tiene especial tropismo por el SNC y suele producir diversos cuadros, tanto de meningitis como de meningoencefalitis, con especial predilección por el tronco cerebral (Armstrong, 1990).

Siendo el deterioro de la inmunidad celular el hecho más importante de la patogenia de las IO en el SIDA, resulta de difícil explicación la infrecuente comunicación de casos de infección por *L. monocytogenes* en estos enfermos. Sin embargo los casos comunicados, aunque escasos, hacen suponer una incidencia de infección por *L. monocytogenes* en pacientes VIH mucho mayor de la esperable para la población general (Berenguer et al, 1991). Se han elaborado múltiples interpretaciones para esta relativa baja incidencia de listeriosis en pacientes VIH, como los frecuentes tratamientos antibióticos a los que están sometidos estos enfermos que alterarían la flora intestinal y, la inhibición de *L. monocytogenes* producida por los elevados títulos de TNF encontrados en estos pacientes (Berenguer et al, 1991; Berger, 1993).

Desde que se produjo la comunicación del primer caso de meningoencefalitis por *L. monocytogenes* en un paciente con SIDA (Schattenkerk et al, 1986) se han sucedido algunas más. En una de las más recientes revisiones (Berenguer et al, 1991) sobre este tema, que incluye 20 casos de afectación sistémica, se comentan 9 enfermos con meningitis y uno con un absceso cerebral por *L. monocytogenes*. La mortalidad fue de un 40%, similar a la de otras series con enfermos no VIH.

Se sugiere (Kalles et Holzman, 1990) que en todos los casos de meningitis no filiada en pacientes VIH, el tratamiento elegido debe incluir antibióticos efectivos contra *L. monocytogenes* (ampicilina, penicilina o cotrimoxazol).

1.5.4.3.- *NOCARDIA ASTEROIDES*

Nocardia asteroides es un bacilo grampositivo débilmente ácido-alcohol resistente, clasificado como actinomiceto. Su puerta de entrada suele ser respiratoria y produce enfermedad, con afectación neurológica en un tercio de los casos, en el

contexto de diversas situaciones debilitantes (Lerner,1990).

Excepcionalmente se ha descrito en enfermos con SIDA. Su incidencia en este grupo se ha cifrado en un 0.3% (Hotz et al,1985). En una revisión de 48 casos de lesiones cerebrales en pacientes con SIDA, sólo uno correspondía a un absceso por *N. asteroides*, en el cual también se aisló *Salmonella enteritidis* (Bishburg et al,1989). Su diagnóstico se puede ver facilitado por el hallazgo de *N. asteroides* en localizaciones de más fácil acceso que el SNC, como el pulmón o la piel, pero ésto no siempre sucede (Adair et al,1987).

En la TAC de cráneo puede presentarse como lesión única (Marín Casanova et al,1991) o más típicamente como absceso multiloculado (Hotz et al,1985; Adair et al,1987). Si bien, antes de la aparición del SIDA, con el hallazgo de *N. asteroides* en pulmón se suponía que la lesión cerebral se debía al mismo germen y la biopsia cerebral debía evitarse por la posibilidad de una contaminación meníngea (Byrne et al,1979), ahora, dada la posibilidad de patología múltiple en los casos con infección por VIH, como en el ejemplo antes citado, parece prudente la realización de biopsia cerebral.

El tratamiento idóneo es mixto, quirúrgico y médico (sulfadiacina, cotrimoxazol, amikacina o imipenem), manteniéndose durante un tiempo prolongado (Adair et al,1987; Lerner,1990).

1.5.4.4.- *TREPONEMA PALLIDUM*

Desde que se comunicaron fallos al tratamiento de secundarismos luéticos, con la aparición de lúes meningovascular poco tiempo después en sujetos VIH positivos, se piensa que en éstos, el ritmo habitual de progresión de la lúes puede estar muy acortado (Berry et al,1987; Johns et al,1987). Al mismo tiempo surgió el problema de las grandes dificultades encontradas para diagnosticar la lúes en sujetos VIH, por la posibilidad de ausencia de seroconversión, teniendo que llegar al diagnóstico por examen microscópico de la lesión sospechosa (Hicks et al,1987).

Diversos estudios han cifrado la incidencia de neurolúes en sujetos VIH entre un 1 y un 6% (Berger,1993). El espectro de manifestaciones de la neurolúes en pacientes VIH es amplio, siendo las más frecuentes la meningitis aguda, la sífilis

meningovascular y la neurolúes asintomática, pudiendo ser coincidente con el diagnóstico de infección VIH hasta en un 40% de los casos (D'Olhaberriague et al,1989; Musher et al,1990; Labauge et al,1991). También se ha descrito con frecuencia, la afectación ocular (Montilla et al,1989). Otras formas clínicas menos frecuentes son la parálisis general progresiva, la meningomielitis y la poliradiculopatía. Recientemente se han publicado dos casos de goma cerebral (Berger et al,1992b), por lo que esta entidad deberá ser incorporada a la ya larga lista del diagnóstico diferencial de la patología intracraneal en pacientes VIH.

Por todo lo comentado, se acepta que todo paciente VIH con una serología luética sanguínea positiva debe ser sometido a una PL, aunque los criterios diagnósticos de neurolúes no están totalmente establecidos en estos pacientes. En cualquier caso en el que exista una alteración de la bioquímica del LCR, no atribuible a otras causas, o una serología positiva en el mismo (VDRL o anticuerpos antitreponémicos de tipo IgM) debe instaurarse tratamiento con penicilina intravenosa (Ribera,1989; Berger,1991).

Existe una gran similitud entre el espectro de patología neurológica producida por el propio VIH y la lúes. Ambas entidades pueden producir encefalopatía demenciante, meningitis aguda y crónica, neuropatía craneal, accidentes cerebrovasculares y mielopatía (Berger,1991), siendo muchas veces el diagnóstico diferencial clínico y por otras técnicas (TAC, RM craneomedular y PL) muy difícil. Dada la condición de tratable de la lúes, su búsqueda debe ser rutinaria en cualquier enfermo VIH que se presente con algún problema neurológico.

1.5.4.5.- OTRAS BACTERIAS

Siendo frecuentes las bacteriemias adquiridas en la comunidad en pacientes con SIDA (Krumholz et al,1989), es sorprendente la escasa frecuencia con la cual se asocian con meningitis clínica.

En un reciente estudio en el cual se compara la incidencia de infecciones neumocócicas en pacientes con anemia de células falciformes con infección VIH (8 pacientes) y sin infección VIH (275 pacientes), se concluye que éstas son mucho más frecuentes en los enfermos que tienen asociada una infección por VIH. De los 8 enfermos con infección VIH, ninguno cumplía criterios de SIDA (media de CD4 de 640

cel/mm³), cuatro desarrollaron infección por *Streptococcus pneumoniae*, en dos casos meningitis con curso mortal. En los otros 275 enfermos sólo se constató un caso de enfermedad neumocócica (Godeau et al, 1992). Se concluye así que ante una enfermedad que produce un claro aumento de la posibilidad de desarrollar infección neumocócica (la drepanocitosis), ésta es mucho más frecuente en sujetos VIH positivos.

También se han descrito en forma excepcional meningitis por *Salmonella sp.* (Fraimow et al, 1990), así como por *Brucella abortus* (Rubio Gutiérrez et al, 1992).

1.5.5.- VIRUS

1.5.5.1.- PAPOVAVIRUS

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad producida por un virus de la familia Papovaviridae, género *Polyomavirus*, de tipo ADN sin envoltura. Se reconocen tres especies asociadas con enfermedad en el humano: JC, SV40 y BK. El virus JC (iniciales del enfermo del cual fue aislado por primera vez) es el que con mayor frecuencia se aísla en la LMP. Aproximadamente un 80% de los adultos tienen anticuerpos contra el virus JC, la seroconversión se produce en la niñez y es asintomática. El virus persiste viable en el riñón. Posteriormente, debido a una situación de inmunosupresión, se produciría una viremia con afectación del SNC, especialmente de los oligodendrocitos, produciéndose la LMP (Dix et Bredesen, 1988; Weiner, 1989).

La LMP se describió por primera vez a finales de los años cincuenta en un paciente con una leucemia linfática crónica (Astrom et al, 1958), relacionándose con los papovavirus a comienzos de los años setenta. Hasta comienzos de los años ochenta se habían comunicado aproximadamente 200 casos, siempre relacionados con diversas situaciones de inmunosupresión. A partir de la primera descripción en un sujeto con SIDA (Miller et al, 1982) su incidencia se ha multiplicado, transformándose el SIDA en la primera enfermedad de base de la LMP.

Un interesante estudio epidemiológico realizado en los Estados Unidos (Holman et al, 1991) muestra gráficamente como el SIDA ha cambiado el perfil de la LMP. De

ser una enfermedad más frecuente en personas mayores de 50 años sin diferencias por sexos, ha pasado a ser una enfermedad mas frecuente en varones entre los 20 y 49 años de edad. También se ha modificado la distribución geográfica de la enfermedad en Estados Unidos, desplazándose hacia los estados con mayor número de enfermos de SIDA. La incidencia de la LMP entre los sujetos con SIDA varía entre un 2% y un 4% de los casos en los que se realizó autopsia (Berger,1993).

Sigue sin estar clara la patogenia de la enfermedad, tanto en sujetos VIH positivos como en otros pacientes, sobre todo aquellos aspectos relacionados con la posible latencia del virus en el SNC. Recientes estudios (Quinlivan et al,1992) han demostrado hallazgos sorprendentes estudiando cerebros de sujetos fallecidos por una causa diferente a la LMP con la técnica de la PCR, para detección de ADN del virus JC. Esta técnica resultó positiva en un 31% de sujetos VIH positivos y sólo en uno de los 12 sujetos VIH negativos estudiados, concluyéndose que la infección del SNC por el virus JC puede ser subclínica. Ninguno de los enfermos tenía cambios anatomopatológicos sugerentes de LMP. Se cuestionan en este estudio si los enfermos, de haber sobrevivido lo suficiente, hubiesen desarrollado una LMP posteriormente.

La presentación clínica es insidiosa, siendo las manifestaciones más frecuentes la aparición de mono o hemiparesia, hemianopsia, ceguera cortical, déficit cognitivo y, con menos frecuencia, ataxia, cefalea o crisis comiciales (Berger et al,1987). Puede ser la primera manifestación de SIDA (Macarrón et al,1987). La clínica y las lesiones son más floridas en los pacientes con SIDA que en los no afectados por esta enfermedad. Esto se ha intentado explicar por la posible coinfección con el VIH que potenciaría la acción patógena del papovavirus (Pahissa et Cruz-Sánchez,1990). Mediante estudios inmunohistoquímicos se ha demostrado una mayor densidad de células infectadas por el virus JC en pacientes con LMP asociada a SIDA, que en pacientes con LMP asociada a otras enfermedades inmunosupresoras (Aksamit et al,1990).

La TAC de cráneo muestra zonas focales de bajo coeficiente de atenuación en la sustancia blanca hemisférica, sin efecto de masa, ni captación de contraste (De la Paz et Enzmann,1988), no es infrecuente que en etapas iniciales sea normal (Ricart et al,1989). La RM, con mucha mayor sensibilidad, muestra lesiones hiperintensas en T2, tanto a nivel supra como infratentorial. El LCR es normal o muestra una discreta

hiperproteinorraquia. El diagnóstico definitivo se obtiene con la biopsia cerebral, la cual muestra cambios por desmielinización y oligodendrocitos con núcleos hipertróficos y partículas víricas en su interior (Graus et al,1991).

La supervivencia media una vez diagnosticada la enfermedad es de 4 meses, aunque se han descrito supervivencias más prolongadas (18 meses). Se han ensayado tratamientos con vidarabina e interferón, en principio no eficaces, pero siempre de difícil valoración ya que pueden existir remisiones parciales espontáneas (Graus et al,1991). Estas últimas podrían estar en relación con la zidovudina, que al actuar sobre el VIH probablemente disminuya indirectamente la patogenicidad del papovavirus (Berger,1993).

1.5.5.2.- CITOMEGALOVIRUS

CMV es un virus ADN de la familia Herpesviridae con envoltura. La infección del ser humano por este virus es muy frecuente, mayor en las clases sociales menos favorecidas. Suele ser asintomática u originar un cuadro de tipo mononucleosis-like. La enfermedad neurológica con la que se ha relacionado en el sujeto adulto no VIH es el SGB y en sujetos con algún tipo de alteración de la inmunidad: meningitis o encefalitis. En la encefalitis por este virus la característica principal de la anatomía patológica es la presencia de inclusiones intranucleares denominadas Cowdry tipo A e intracitoplasmáticas (Bale et Jordan,1989).

En el paciente VIH positivo la enfermedad por CMV es muy frecuente, siendo sus principales manifestaciones la coriorretinitis y la esofagitis. En más de un tercio de las necropsias de estos enfermos se objetiva afectación cerebral por CMV, siendo el hallazgo más típico la aparición de células con inclusiones citomegálicas en nódulos de microglía, con distribución universal y mayor predilección por la sustancia gris. La inflamación perivascular es mínima (Nielsen et Davis,1988). Si bien esta anatomía patológica es diferenciable de la producida por el propio VIH (gliosis difusa, mayor afectación de sustancia blanca y células multinucleadas), existe el problema de que es difícil detectar por inmunoperoxidasa antígenos de CMV, así como cultivar el virus de muestras de parénquima cerebral o de LCR. Mayor aún es el problema clínico, ya que la encefalitis por CMV es muy semejante a la producida por VIH: deterioro cognitivo

progresivo, debilidad muscular difusa y crisis generalizadas (Dix et Bredesen,1988).

Muy probablemente la coinfección por VIH potencie la patogenicidad de ambos virus. Esto explicaría el motivo por el cual el tratamiento con zidovudina exclusivamente puede mejorar una retinitis por CMV, a pesar de la ausencia de actividad de la misma frente a CMV en estudios "in vitro" (Skolnik et De la Monte,1990).

Tal vez la ventriculitis por CMV tenga un perfil clínico más definido. Suele cursar de forma subaguda con cefalea y disminución del nivel de conciencia. La RM puede demostrar ventriculitis y el LCR suele presentar pleocitosis de predominio polimorfonuclear (Vinters et al,1989). En esta patología se ha probado el tratamiento con ganciclovir, dando lugar a la desaparición de la viremia y mejoría de la bioquímica del LCR, pero sin regresión de las alteraciones clínicas neurológicas (Price et al,1992).

Perfil propio tiene también la mieloradiculitis producida por CMV, suele iniciarse como un síndrome de la cauda equina con debilidad distal, incontinencia esfinteriana y alteración sensitiva sacra. Generalmente es de curso progresivo con afectación de niveles medulares más altos, incluso cerebral, y final mortal (Eidelberg et al,1986; Behar et al,1987; Chimelli et al,1990). Se ha descrito como manifestación inicial del SIDA (Mahieux et al,1989).

1.5.5.3.- HERPES SIMPLEX

Aunque muy infrecuentes, se han descrito casos de encefalitis herpética en pacientes con infección por VIH. Se diferencian dos grandes síndromes: encefalitis aguda y subaguda.

En el primero la clínica y las pruebas complementarias no se diferencian en nada de la clásica encefalitis viral del sujeto inmunocompetente. Se ha descrito en relación con herpes simple tipo II (Dix et al,1985). Esta entidad es resistente al tratamiento con aciclovir (Gateley et al,1990).

La encefalitis subaguda tiene muchas particularidades: la enfermedad tiene un curso prolongado, con alteraciones neurológicas que evolucionan a lo largo de semanas, las exploraciones complementarias (TAC y PL) son casi anodinas y la anatomía patológica muestra una infección difusa y no confinada a los lóbulos temporales. Se ha

descrito tanto con el virus herpes simple I como el II y siempre asociada a infección por CMV del SNC (Dix et Bredesen, 1988). En los años setenta se describió un cuadro similar producido por el virus herpes simple tipo I en un enfermo afecto de enfermedad de Hodgkin (Price et al, 1973). Estos hallazgos han dado pie a múltiples especulaciones, en cuanto a la posibilidad de aplicar un tratamiento inmunosupresor transitorio a las encefalitis virales y de esa forma limitar la extensión del daño que suele producirse en la fase aguda en el sujeto inmunocompetente.

1.5.5.4.- VARICELA-ZOSTER

Varicela-Zoster (V-Z) es un virus ADN con envoltura, de una extrema labilidad, lo que ha dificultado su aislamiento en los diversos síndromes que produce. Por lo tanto su fisiopatología en los mismos no está del todo aclarada (Dix et Bredesen, 1988).

De forma poco frecuente es capaz de producir un amplio espectro de patología neurológica en el sujeto no infectado por VIH. Por mecanismos directos puede dar lugar a meningitis, encefalitis, mielitis y mononeuropatías. A través de mecanismos inmunoalérgicos V-Z puede producir ataxia cerebelosa aguda en niños y adolescentes. También se ha visto incriminado en el síndrome de Reye (Jemsek et al, 1983; Echevarria et al, 1987; Polo, 1990).

En sujetos VIH positivos la comunicación de patología neurológica relacionada con V-Z ha sido infrecuente, se han descrito casos de encefalitis (Ryder et al, 1986) y mielitis (Devinsky et al, 1991), haciéndose hincapié en el largo período existente entre las manifestaciones cutáneas de V-Z y la aparición de la clínica neurológica. Algo similar se ha objetivado en los casos de vasculopatía intracerebral después del zoster oftálmico (Alvarez et al, 1990).

1.6.- NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

1.6.1.- LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

El linfoma primario del SNC (LP-SNC), es un linfoma no Hodgkin, habitualmente de tipo B. Es muy raro que aparezca en la población general, su

frecuencia se ha cifrado en menos del 1% de los tumores cerebrales primitivos. Suele aparecer en pacientes con trastornos de la inmunidad, inmunodeficiencia común severa, síndrome de Wiskott-Aldrich o en pacientes trasplantados (Díez Manglano et Callau Barrio,1991). La irrupción en la última década del SIDA ha hecho que el LP-SNC se diagnostique con mucha mayor frecuencia. En series americanas el LP-SNC constituye la segunda causa de lesión focal cerebral del SNC en pacientes con SIDA, por detrás de la toxoplasmosis cerebral (Levy et al,1988b; So et al,1988b; Ciricillo et Rosenblum,1990). Habiéndose cifrado su frecuencia entre todos los pacientes diagnosticados de SIDA en un 1.9% (Rosenblum et al,1988b).

En un estudio realizado en nuestro medio (Arbaiza et al,1992) la incidencia de LP-SNC se ha cifrado en un 1.4% sobre el total de pacientes con SIDA, situándole en el segundo lugar de las causas de lesión intracerebral en estos pacientes, por delante de los tuberculomas.

En los pacientes con SIDA, el LP-SNC es de tipo B hasta en un 100% de los casos (Arbaiza et al,1992). En estos pacientes, el tumor con mayor frecuencia es de alto grado y multicéntrico. La invasión meníngea es excepcional y no metastatiza fuera del SNC (So et al,1988b).

En su patogenia se ha incriminado al virus de Epstein-Barr, el cual se ha aislado desde las células neoplásicas (Koppel et al,1985; Graus et al,1991). Este virus produciría proliferación de las células B, dando lugar a un crecimiento de tipo tumoral (Díez Manglano et Callau Barrio,1991), en el contexto de una reactivación del virus de Epstein-Barr debido al estado de inmunodeficiencia (Rosenblum et al,1988b). También se ha sugerido que la presencia de la barrera hematoencefálica y la ausencia de drenaje linfático en el SNC, junto con la estimulación de los linfocitos por agentes infecciosos, crearían un ambiente adecuado para que se produzca el crecimiento linfocitario monoclonal descontrolado (So et al,1988b).

La presentación suele ser con clínica focal, del tipo de hemiparesia, afasia o crisis comiciales, junto con disminución del nivel de conciencia (Rosenblum et al,1988b). Con menos frecuencia puede presentarse como un cuadro de encefalopatía difusa (So et al,1988b; Arbaiza et al,1992), relacionado con infiltración bilateral por el tumor. Generalmente aparece en pacientes ya diagnosticados previamente de SIDA (Arbaiza et al,1992).

En la TAC de cráneo el LP-SNC suele presentarse como lesión única (Circillo et Rosenblum,1990), que en el estudio basal suele ser hiperdensa, aunque ésto con menor frecuencia que entre los sujetos no VIH con LP-SNC, lo cual se explicaría por la mayor tendencia a la necrosis del LP-SNC en los sujetos con SIDA (Arbaiza et al,1992). En la secuencia T2 de la RM craneal suele observarse lesiones con una zona central hiperintensa, rodeadas por una zona de hipointensidad a manera de blanco. Con mucha mayor frecuencia que la toxoplasmosis las lesiones son únicas (Circillo et Rosenblum,1990). Otros datos que apoyan el diagnóstico de LP-SNC son la afectación del cuerpo calloso y una localización periventricular (Post,1993).

El LCR suele mostrar pleocitosis mononuclear e hiperproteíorraquia moderadas, la glucorraquia suele ser normal. El rendimiento de la citología es pobre (So et al,1988b).

Tanto el cuadro clínico como las pruebas complementarias no son específicos de LP-SNC, el diagnóstico definitivo se hace con biopsia o en su defecto necropsia, salvo en los raros casos en los cuales la citología del LCR es positiva (So et al,1988b). Una vez establecido el diagnóstico, el LP-SNC de los pacientes con SIDA se trata con radioterapia holocraneal (4.000 Gy). La adición de quimioterapia está en discusión, por la frecuente intolerancia a la misma de estos pacientes (So et al,1988b). Aunque el pronóstico en general es muy malo y la supervivencia prácticamente siempre menor de 5 meses, el tener un diagnóstico y un tratamiento precoz, sobre todo en los pacientes en los que se encuentra el LP-SNC como primera manifestación de SIDA, podrían dar lugar a una supervivencia similar a los pacientes no inmunodeprimidos con LP-SNC (Graus et al,1991).

1.6.2.- LINFOMA NO HODGKIN SISTEMICO.

La frecuencia con la cual estos linfomas no Hodgkin tipo B afectan al SNC es reflejo del alto grado de los mismos cuando aparecen en sujetos con SIDA (Harrison et McAllister,1991). Existen 2 patrones de diseminación al SNC de estos linfomas, por un lado meningitis linfomatosa, con clínica de encefalopatía y afectación de pares craneales y por otro lado metástasis a nivel dural, originando generalmente un síndrome de compresión medular (So et al,1988b).

El diagnóstico se confirma con la citología del LCR y mielografía o RM medular en caso de compresión medular. El tratamiento se realiza con quimioterapia intratecal, generalmente metrotexato y radioterapia en caso de masa epidural (So et al,1988b). El pronóstico es malo. Debe realizarse profilaxis de la invasión del SNC con quimioterapia intratecal en todos los casos de linfoma no Hodgkin sistémico (Harrison et McAllister,1991).

1.6.3.- SARCOMA DE KAPOSI.

Siendo el sarcoma de Kaposi la neoplasia que con más frecuencia se asocia al SIDA, por motivos aún no explicados su diseminación al SNC es excepcional. Cuando ocurre suele producir lesiones muy vascularizadas (So et al,1988b).

JUSTIFICACION DEL TRABAJO

2.- JUSTIFICACION DEL TRABAJO

Uno de los principios más útiles a la hora de enfocar el estudio de un paciente inmunodeprimido con cualquier complicación infecciosa, incluidas las de compromiso especialmente neurológico, es aquel que las relaciona estrechamente con la epidemiología del medio que habita el enfermo (Price,1990). Aunque existen extensos estudios de las complicaciones neurológicas en pacientes infectados por el VIH (Snider et al,1983; Koppel et al,1985; Levy et al,1985; Malouf et al,1990), muy excepcionalmente éstos provienen de nuestro medio, el más extenso se realizó basándose en un estudio multicéntrico a través de encuestas (Martínez-Martín et al,1989a), otros han sido realizados en parte con estudios necrópsicos (Aguilar et al,1989).

Por estos motivos y asumiendo la enorme importancia que tienen los estudios de incidencia (Pozo Rodríguez,1988), para poder establecer "a posteriori" el valor de determinados cuadros clínicos o resultados de pruebas complementarias, hemos creído necesaria la realización de un amplio estudio clínico, realizado en forma homogénea, que permita aproximarnos más a las particularidades de las complicaciones neurológicas asociadas a la infección por VIH en nuestro medio.

OBJETIVOS

3.- OBJETIVOS

- Determinar la frecuencia en nuestro medio de las diferentes complicaciones neurológicas asociadas a la infección por VIH y analizar las posibles diferencias que existan con los resultados de otras series.

- Estudiar en forma particularizada los diferentes diagnósticos efectuados, con la intención de perfilar mejor sus características clínicas y de las pruebas complementarias, así como determinar la morbimortalidad de origen neurológico de cada entidad.

- Efectuar comparaciones que permitan agilizar el diagnóstico diferencial de las entidades más frecuentes.

PACIENTES Y METODOS

4.- PACIENTES Y METODOS

El trabajo ha consistido en un estudio prospectivo de la frecuencia de las complicaciones neurológicas de la infección por VIH, en el Hospital Universitario San Carlos, centro docente de referencia que abarca el area sanitaria número 7 de Madrid. Se ha llevado a cabo entre Septiembre de 1988 y Septiembre de 1992, abarcando un período de 4 años consecutivos.

4.1.- CRITERIOS DE INCLUSION

La mecanica de inclusión de los pacientes en este estudio tuvo como único eje el que los mismos hubieran sido valorados y seguidos desde el punto de vista neurológico por el autor de esta Tesis Doctoral. Estas valoraciones se realizaron a solicitud de los médicos responsables de los pacientes, de la Unidad de Aislamiento de Enfermedades Infecciosas, Unidad de Día y Consulta de VIH, Servicios de Medicina Interna y Neurología. Para aquellos pacientes que requirieron un seguimiento tras el alta hospitalaria, o que directamente fueron estudiados en forma ambulatoria, se habilitó una Sala de la Policlínica del Servicio de Neurología, a cargo del autor de esta Tesis Doctoral.

En el momento de valoración de los enfermos con complicaciones neurológicas en los cuales se conocía o se sospechaba infección por VIH, tanto ingresados como ambulatorios, se cumplimentó un protocolo, que posteriormente se explicará. En Septiembre de 1992, todos los protocolos fueron "cerrados", cumplimentándose entonces los datos correspondientes a la morbimortalidad y supervivencia de los enfermos desde las historias clínicas, que se obtuvieron del archivo central del Hospital y los archivos particulares de cada Servicio, y de la Unidad de Día del Servicio de Neurología (50 historias clínicas), donde fueron conservadas para tener más fácil acceso a las mismas, dadas las particularidades de estos enfermos. Los pacientes que finalmente no fueron VIH positivos se eliminaron de este estudio. Sólo se ha realizado un análisis superficial de los pacientes VIH positivos en los cuales, de forma sólida, se concluyó que padecían enfermedades no inducidas por el VIH como tal, sin categoría diagnóstica de NeuroSIDA, según los criterios diagnósticos definidos por otros autores

(Levy et Bredesen,1988), sino que dependían de otros factores: por un lado de la condición de ADVP del paciente (por ejemplo endocarditis bacteriana y abscesos cerebrales), y por otro lado enfermedades que aparecen en la población general y que no se asocian específicamente a la infección por VIH (por ejemplo hernia discal). Aquellos diagnósticos no relacionados con el VIH, pero que se realizaron en forma coincidente con otro diagnóstico sí tributario de la categoría de NeuroSIDA, son incluidos en los listados totales de frecuencia de las complicaciones neurológicas de la infección por VIH, debido a que a diferencia de los otros casos antes comentados, su simultaneidad hace imposible el separarlos del enfermo entendido como un todo.

4.2.- PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

Este protocolo consta de 6 secciones que recogen un total de 128 variables. Se reproduce en su totalidad en el único apéndice de este escrito. La primera sección registra los datos de filiación del enfermo (nombre, edad, sexo, número de historia clínica hospitalaria, Servicio de procedencia y forma de adquisición de la infección por VIH, entre otros), así como los datos que posteriormente permitirán clasificarle desde el punto de vista de la infección VIH (existencia de IO y de que tipo, neoplasias y de que tipo, tratamientos recibidos y durante cuanto tiempo, haciendo especial énfasis en la zidovudina). La segunda sección del protocolo hace referencia a 16 datos que representan los diferentes motivos de consulta (cefalea, fiebre, alteración de la conciencia, alteración cognitiva, etc.), y a un dato más, en el que se recoge el tiempo de evolución de la clínica en cuestión.

La tercera sección está dedicada a los hallazgos en la exploración de los pacientes, consta de 10 epígrafes. En el primero se registra la temperatura corporal en el momento de presentación, expresada en grados centígrados (°C), y en los 9 restantes se desarrollan los distintos campos de la exploración neurológica básica (conciencia, funciones corticales, lenguaje, pares craneales, sistema motor, reflejos miotáticos, sensibilidad, cerebelo y signos meníngeos). A su vez, cada uno se subdivide en una media de 6 posibilidades, por ejemplo el epígrafe de "sistema motor" permite especificar las siguientes características del mismo: 1.- normal, 2.- monoparesia, 3.- hemiparesia, 4.- paraparesia, 5.- cuadriparesia, 6.- déficit distal y 7.- clínica

extrapiramidal. Obviamente la compleja exploración neurológica no puede restringirse a unas casillas, además un paciente puede presentar diferentes hallazgos simultáneos, por estos motivos, esta tercera sección del protocolo fue la que con mayor frecuencia tuvo que ser consultada de forma manual, para poder describir con la mayor precisión posible los hallazgos en el momento de desarrollar cada entidad nosológica.

La cuarta sección del protocolo está dedicada a las pruebas complementarias, tiene 68 epígrafes. En ellos se recogen todos los parámetros del sistemático de sangre, perfil básico, proteinograma e inmunoglobulinas, linfocitos CD4 sanguíneos y vitamina B12. Así como los hallazgos de la radiografía de tórax, intradermoreacción de Mantoux y resultados de los hemocultivos. Un capítulo especial de esta sección se dedica a la serología sanguínea: anticuerpo y antígeno VIH, anticuerpos anti-toxoplasma tipo IgG e IgM, marcadores de la hepatitis, y otras pruebas serológicas. En otro capítulo de esta sección se desarrolla la TAC de cráneo, haciendo énfasis en el número de estudios realizados, resultados de los mismos, sin y con contraste, presencia de edema o efecto de masa y evolución temporal de la lesión si la hubiere. Otros capítulos de esta misma sección se dedican a los resultados de la RM craneal, el EEG y el estudio electroneurofisiológico. Por último, también se desarrollan los hallazgos de la PL (celularidad, proteinorraquia, glucorraquia, ADA, B2M, estudio microbiológico y serológico). Todas las analíticas y pruebas diagnósticas de esta sección, salvo la RM, fueron realizadas en el Hospital Universitario San Carlos, por las vías ordinarias establecidas.

En la quinta sección del protocolo se estudian todos los parámetros evolutivos de los enfermos, día de estabilización de la clínica, día de mejoría o de empeoramiento. La presencia o no de un deterioro progresivo y de secuelas. La aparición de recidivas o nuevas IO no neurológicas, así como el exitus, desglobándose si su origen fue neurológico, por la enfermedad en cuestión o de cualquier otra causa. Se especifican también el tiempo de ingreso del paciente, si lo hubo, así como el tiempo de seguimiento y el de supervivencia desde el debut clínico de la enfermedad.

En la sexta y última sección se asigna un código específico a cada protocolo en función del diagnóstico final, y se recoge la posibilidad de más de un diagnóstico simultáneo si lo hubiere.

Un paciente puede tener más de un protocolo cumplimentado, ésto sucede

cuando desarrolla complicaciones neurológicas diferentes y espaciadas por lo menos en un tiempo de 30 días. Debido a que estas diferentes complicaciones, a pesar de ocurrir en el mismo enfermo, podían padecerse en años distintos y por lo tanto diferente edad del paciente, estadio clínico de la infección VIH, y pruebas complementarias, se decidió tratar a efectos estadísticos estas nuevas complicaciones como si de un enfermo diferente se tratara. Muy importante reseñar que, las comparaciones y los resultados de este estudio se refieren en general a diagnósticos específicos y no necesariamente a pacientes. En la exposición de los resultados siempre que proceda, y a fin de evitar que el lector pueda caer en malentendidos, se aclarará si nos estamos refiriendo al número de pacientes real o al de diagnósticos efectuados.

A su vez, cuando diversas complicaciones fueron diagnosticadas en forma simultánea o con una diferencia temporal menor de un mes, se cumplimentó un sólo protocolo y el diagnóstico se consideró "mixto", el código diagnóstico introducido para el procesamiento informático fue aquel de la entidad diagnóstica más importante. Por ejemplo, en el caso de diagnosticarse una demencia-SIDA simultáneamente con una polineuropatía, el código diagnóstico utilizado fue el de demencia-SIDA. La cumplimentación de los protocolos "mixtos" se efectuó teniendo en cuenta los síntomas del enfermo en relación al diagnóstico principal y no al segundo o tercer diagnóstico. Por ejemplo, un paciente que acude por hemiparesia de 1 semana de evolución presentaba también disestesias en los pies de 6 meses de evolución. En este caso, el tiempo de evolución y la clínica que presenta se codifican como "7 días" y "hemiparesia". No obstante los datos del segundo diagnóstico se procesan en el capítulo específico que les corresponde, haciendo constar que se trata de casos con "diagnóstico mixto".

Por las particularidades que acabamos de exponer, en general los capítulos de resultados de cada entidad diagnóstica se subdividen en por lo menos 3 secciones. En la primera se hace mención a los casos en los cuales el diagnóstico fue "principal", y por sí solos obligaron a la cumplimentación de un protocolo. En la segunda se desarrollan aquellos casos en los cuales el diagnóstico fue "mixto", y en la última se funden ambos capítulos en uno de "resultados finales", que sintetiza los aspectos más importantes de la morbimortalidad de la entidad diagnóstica en cuestión.

4.3.- METODO ESTADISTICO

Los datos se recogieron en una base de datos informatizada utilizando el programa Dbase IV (Asthon-Tate). A partir de estos datos se realizó el estudio estadístico que comprendió en una primera fase el estudio descriptivo, que incluía las medias y desviación típica (d.t.) de las variables en los diferentes grupos estratificados. En una segunda fase se realizó un estudio analítico para valorar asociaciones y diferencias entre los grupos estratificados. Para el estudio de asociaciones se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, o el test de exactitud de Fisher en los casos de inaplicabilidad de ésta. Las diferencias entre variables cuantitativas se estudiaron mediante diferencia de medias para distribución normal (T-Student). En algún caso se utilizó el ANOVA y test de diferencia de medias para un factor (Neuman-Keuls). En la exposición de los resultados se especifica la significación encontrada y el test utilizado. Finalmente se realizó un estudio de mortalidad que incluía la mediana de supervivencia, curva de probabilidad de mortalidad y diferencias de mortalidad utilizando el método de Kaplan-Meyer y el test de "log-rank" para estudio de diferencias de supervivencia. Para el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS/PC+ (SPSS-Inc). Se aceptaron como significativos valores de probabilidad iguales o menores a 0.05. Siempre que se realizaron comparaciones entre un grupo de pacientes, estratificados para un diagnóstico y el resto de los pacientes que incluían diversos diagnósticos, el segundo grupo se definió como "grupo control". En los casos en los cuales se efectuan comparaciones entre grupos de pacientes con diagnósticos específicos esto se deja explícito en forma clara en el texto.

RESULTADOS

5.- RESULTADOS

5.1.- ANALISIS DE POBLACION

De los 169 enfermos que fueron valorados en el período ya referido se consideró que 142 tenían enfermedad neurológica con categoría de NeuroSIDA. Los datos que ofrecemos a continuación corresponden exclusivamente a estos 142 pacientes diagnosticados de NeuroSIDA y que son el objeto de estudio de esta Tesis Doctoral.

En 22 casos (15.5%) el sexo era femenino y en 120 casos (84.5%) masculino.

La edad de los pacientes fluctuó entre 17 y 62 años. Con una media y d.t. de 32.07 ± 8.26 años. El 2.1% de los pacientes tenía 20 años de edad o menos y el 4.9% tenía 50 o más años de edad.

La Tabla 1 muestra la distribución por grupo de riesgo para la infección VIH de estos pacientes.

Tabla 1.- Grupo de riesgo para la infección VIH.

	Nº	%
ADVP	92	64.79%
Homosexualidad	26	18.31%
ADVP + Homosexualidad	2	1.41%
Heterosexualidad	13	9.15%
Desconocido	9	6.34%

En ningún caso se detectó una historia de transfusión sanguínea como causante de adquisición de la infección VIH.

En 31 pacientes (21.83%) en el momento de ser valorados por la complicación neurológica en cuestión, se detectó por primera vez la infección por VIH, en los 111 pacientes restantes (78.17%) ya era conocida previamente.

En 64 pacientes (45.07%) ya existían criterios diagnósticos de SIDA en el momento de aparición de la complicación neurológica. En 6 de ellos por la presencia de neoplasias específicas (sarcoma de Kaposi o linfoma no Hodgkin de alto grado) y en el resto por IO, cinco de los cuales también presentaban neoplasias específicas.

La Tabla 2 muestra la clasificación de los 142 pacientes de este estudio en los diferentes estadios de la infección VIH según el CDC (Centers for Disease Control, 1986), en el momento de presentarse la complicación neurológica. No se hacen distinciones entre los estadios II y III, ni entre los distintos subgrupos del estadio IV.

Tabla 2.- Clasificación de los pacientes según el estadio de la infección VIH (CDC, 1986).

	Nº	%
I	3	2.11%
II y III	55	38.73%
IV	84	59.16%

Hemos confeccionado histogramas con algunas variables cuantitativas de los 163 protocolos realizados en los 142 enfermos (ver Figuras 1 a 10 del capítulo de Figuras), el tiempo de evolución de la clínica y la temperatura corporal en el momento de la presentación, así como de los parámetros que son considerados como índices de progresión a SIDA (Miró, 1992).

5.2.- FRECUENCIA DE LAS DIFERENTES COMPLICACIONES NEUROLOGICAS

En el período de tiempo determinado fueron valorados 169 pacientes que motivaron la realización de 190 protocolos. De estos 169 pacientes, se consideró que 27 enfermos, que representan el 15.98% del total de pacientes vistos, no tenían como

diagnóstico final entidades relacionadas con aquellas que clásicamente conocemos como NeuroSIDA. En 142 enfermos, que representaban el 84.02% del total de pacientes de la serie, se apreció un diagnóstico con categorización definida de NeuroSIDA. La Tabla 3 muestra estos porcentajes.

Tabla 3.- Tipo de diagnóstico en los 169 pacientes estudiados.

	Nº	%
No NeuroSIDA	27	15.98%
NeuroSIDA	142	84.02%

Los 27 enfermos con diagnósticos sin categoría de NeuroSIDA motivaron la realización de 27 protocolos. Doce de estos enfermos (44.44%) padecieron complicaciones de tipo infeccioso. En 8 se realizó el diagnóstico de endocarditis bacteriana y en 2 el de sepsis por *S. aureus*, en todos con algún tipo de afectación del SNC. En los otros 2 se hizo el diagnóstico de Tb generalizada con algún tipo de clínica neurológica (dorsalgia y lumbalgia), pero sin que se pudiera demostrar invasión del SNC; un paciente presentó un absceso mediastínico posterior y otro una enfermedad de Pott. Otros 13 enfermos (48.15%) fueron diagnosticados de diversas entidades no infecciosas. En 4 se consideró que la cefalea que padecían no estaba producida por una afectación del SNC. Se realizó el diagnóstico de hernia discal en 2 ocasiones. En otros 2 casos se diagnosticaron crisis epilépticas relacionadas con el consumo de sustancias tóxicas, como también lo estaba 1 caso de infarto bipolar. También se realizó el diagnóstico aislado de epilepsia esencial, personalidad psicopática, aplastamiento traumático de L2 y parálisis radial. Sólo en 2 enfermos (7.41%) de este grupo, que representan el 1.18% del total de 169 enfermos remitidos para valoración, el diagnóstico final fue "sin patología neurológica", ambos habían sido remitidos para descartar neuropatías asintomáticas. La Tabla 4 representa la distribución de los diagnósticos de este grupo de enfermos sin categoría diagnóstica de NeuroSIDA.

Tabla 4.- Diagnósticos de los 27 pacientes sin NeuroSIDA.

	Nº	%
Complicaciones infecciosas	12	44.44%
Complicaciones no infecciosas	13	48.15%
Sin patología neurológica	2	7.41%

Los 142 pacientes con complicaciones neurológicas con categorización de NeuroSIDA motivaron la realización de 163 protocolos. A partir de ahora todos los comentarios que se hagan se referirán a este grupo de enfermos.

En 15 casos se cumplimentaron 2 protocolos por un mismo enfermo y en 3 casos, tres protocolos por un mismo enfermo. Lo que hace un total de 21 protocolos más, aparte de los 142 protocolos iniciales de los enfermos con categorización definida de NeuroSIDA. El motivo más frecuente de repetición de protocolo fue la recidiva de una enfermedad previamente diagnosticada, toxoplasmosis cerebral en 8 casos y Mg Tb en 3 casos. También fue motivo de repetición de protocolo el diagnóstico de una complicación claramente diferenciada, desde el punto de vista nosológico y temporal (más de un mes), de aquella que había motivado el protocolo inicial, toxoplasmosis cerebral en 2 casos, lesión cerebral no filiada (LCNF) en 2 casos y MC en otros 2 casos, así como en un caso de cada una de las siguientes entidades: toxicidad por neurolépticos, meningitis por *L. monocytogenes*, Mg Tb y deterioro cognitivo.

En 33 casos el diagnóstico "mixto" (ver capítulo de Pacientes y métodos) fue doble y en 3 casos fue triple. Lo que hace un total de 39 nuevos diagnósticos a añadir a los 163 diagnósticos de los protocolos de los 142 enfermos con categorización definida de NeuroSIDA. Las causas más frecuentes de segundo y tercer diagnóstico simultáneo fueron polineuropatía en 17 casos y toxicidad por neurolépticos en 6 casos. Toxoplasmosis, tuberculoma, LCNF y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), fueron responsables cada una en 2 oportunidades. Finalmente las siguientes entidades originaron cada una un caso de duplicación del diagnóstico: LMP, encefalitis subaguda, hematoma cerebral, accidente cerebro vascular (ACV)

isquémico, toxicidad por pirimetamina, infección de shunt por *S. aureus*, atrapamiento del mediano por tejido cicatricial y hernia discal.

En total a los 142 enfermos con categorización definida de NeuroSIDA se les atribuyó 202 diagnósticos. Lo que hace una media de 1.42 diagnósticos por enfermo.

Los 202 diagnósticos realizados corresponden a 31 entidades diferentes. En la Tabla 5 se desglosan los diferentes diagnósticos por orden de frecuencia y se muestra el porcentaje del global de los mismos que les corresponde. Algunos de los diagnósticos no tienen categoría de NeuroSIDA, pero han sido incluidos en estos listados porque se realizaron en forma simultánea con otros diagnósticos que sí la tenían (ver capítulo de Pacientes y métodos).

Tabla 5.- Distribución numérica y porcentual de los 202 diagnósticos realizados.

	Nº	%
1.- Toxoplasmosis	41	20.30%
2.- Demencia-SIDA	24	11.88%
3.- Polineuropatía distal	23	11.39%
4.- Meningitis tuberculosa	17	8.42%
5.- LMP	12	5.94%
6.- LCNF	11	5.45%
7.- Encefalopatía metabólica	8	3.96%
8.- Toxicidad neurolépticos	8	3.96%
9.- Meningitis criptocócica	7	3.46%
10.- Psicosis aislada	6	2.97%
11.- Neoplasias SNC	5	2.47%
12.- PDI	5	2.47%
13.- Mielopatía VIH	4	1.98%
14.- Otras formas de deterioro	4	1.98%
15.- Meningitis bacteriana	4	1.98%
16.- Plexitis	3	1.49%
17.- Neuropatía craneal	2	0.99%
18.- Meningitis VIH	2	0.99%
19.- Vasculitis SNC	2	0.99%
20.- Tuberculoma	2	0.99%
21.- SIADH	2	0.99%
22.- Otros diagnósticos	10	4.95%

Los "Otros diagnósticos" de la Tabla 5 corresponden a meningitis por *Candida albicans*, meningitis luética, meningitis no filiada, toxicidad por pirimetamina, hematoma cerebral, ACV isquémico, infección de shunt por *S. aureus*, enfermedad de Hodgkin con afectación epidural, atrapamiento del mediano y hernia discal.

En la Tabla 6 se pretende de una forma esquemática mostrar, en forma porcentual, los distintos niveles de afectación de los diversos diagnósticos efectuados. Asumase esta Tabla casi como un ejercicio, que pretende aportar porcentajes orientativos de aproximación diagnóstica al paciente VIH con complicaciones neurológicas, como luego veremos en el capítulo de Discusión. Obviamente es imposible establecer para los distintos diagnósticos una localización absolutamente precisa y única, ya que éstos suelen comprometer más de una estructura cerebral prácticamente siempre (por ejemplo las meningitis con mucha frecuencia son meningoencefalitis).

Tabla 6.- Localización principal de la afectación de los diversos diagnósticos (202).

	Nº	%
Cerebro	126	62.38%
Meninge	36	17.82%
Médula	5	2.47%
SNP	35	17.33%

Las Tablas 7 a la 10 esquematizan las causas más frecuentes de afectación según el nivel anatómico en el que se localizan.

Tabla 7.- Causas de afectación cerebral (126 diagnósticos).

	Nº	%
1.- Toxoplasmosis	41	32.54%
2.- Demencia-SIDA	24	19.05%
3.- LMP	12	9.52%
4.- LCNF	11	8.73%
5.- Encefalopatía metabólica	8	6.35%
6.- Toxicidad neurolépticos	8	6.35%
7.- Psicosis aislada	6	4.76%
8.- Otras formas de deterioro	4	3.17%
9.- Linfoma SNC	2	1.59%
10.- Vasculitis SNC	2	1.59%
11.- Tuberculoma	2	1.59%
12.- SIADH	2	1.59%
13.- Otros diagnósticos	4	3.17%

Los "Otros diagnósticos" de la Tabla 7 corresponden a hematoma cerebral, ACV isquémico, toxicidad por pirimetamina e infección de shunt por *S. aureus*.

Tabla 8.- Causas de meningitis (36 diagnósticos).

	Nº	%
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	17	47.22%
<i>Criptococcus neoformans</i>	7	19.44%
Otras bacterias	4	11.11%
Linfomatosis meníngea	3	8.33%
VIH (seroconversión)	2	5.56%
<i>Candida albicans</i>	1	2.78%
<i>Treponema pallidum</i>	1	2.78%
No filiada	1	2.78%

Tabla 9.- Causas de afectación medular (5 diagnósticos).

	Nº	%
Mielopatía VIH	3	60%
Mielitis VIH (seroconversión)	1	20%
E. de Hodgkin (epidural)	1	20%

Tabla 10.- Causas de afectación del SNP (35 diagnósticos).

	Nº	%
PSD	23	65.72%
PDI	5	14.29%
Plexitis	3	8.57%
Neuropatía craneal	2	5.71%
Otras causas	2	5.71%

El apartado "Otras causas" de la Tabla 10 corresponde a atrapamiento del mediano y hernia discal.

En la misma línea que antes comentábamos, en la Tabla 11 esquematizamos los diagnósticos efectuados atribuyéndoles una patogenia global, por supuesto se trata de una aproximación, no existe ningún proceso con una patogenia única.

Tabla 11.- Patogenia de los 202 diagnósticos.

	Nº	%
Infeciosa	118	58.42%
Tóxico-metabólica	18	8.91%
Tumoral	6	2.97%
No filiada	12	5.94%
Desconocida	48	23.76%

El apartado "No filiada" de la Tabla 11 se refiere básicamente a procesos definidos en los cuales no se realizó la prueba diagnóstica adecuada, biopsia cerebral, o en su defecto necropsia. El apartado "Desconocida" concentra las alteraciones del SNP cuyo mecanismo último de producción aún no está del todo dilucidado.

La Tabla 12 muestra la etiología de las causas infecciosas. Su realización se fundamenta en un estudio que es clínico, de manera tal que los resultados con aislamientos positivos, en las meningitis por ejemplo, son reales, así como aquellos que se apoyan en una respuesta adecuada a un tratamiento específico, como la toxoplasmosis. Sin embargo, en otras enfermedades como la demencia-SIDA, aunque se admite un cuadro clínico compatible para efectuar su diagnóstico, no cabe duda que solamente los estudios necrósicos permiten designar fehacientemente al responsable, VIH, o incriminar a otros agentes como CMV.

Tabla 12.- Etiología de las causas infecciosas (118 diagnósticos).

	Nº	%
Virus	44	37.29%
VIH	30	
Papovavirus	12	
CMV	1	
H-Z	1	
Parásitos	41	34.74%
<i>T. gondii</i>	41	
Bacterias	25	21.19%
<i>M. tuberculosis</i>	19	
Otras	6	
Hongos	8	6.78%
<i>C. neoformans</i>	7	
<i>C. albicans</i>	1	

La Tabla 13 la consideramos de la mayor importancia, en ella establecemos la frecuencia de las diversas complicaciones neurológicas de los 142 enfermos con categoría diagnóstica de NeuroSIDA de esta serie. Si en la Tablas que antes hemos mostrado el total era 202, número total de diagnósticos realizados, a partir de ahora nos referiremos a los 142 pacientes con categoría diagnóstica de NeuroSIDA de esta serie. Cuando en los distintos capítulos de Resultados y Discusión hagamos mención a la frecuencia de cualquier complicación neurológica lo haremos en función de esta Tabla 13.

Tabla 13.- Frecuencia de las complicaciones neurológicas asociadas a la infección VIH en los 142 enfermos de esta serie.

	Nº	%
1.- Toxoplasmosis	33	23.24%
2.- Demencia-SIDA	24	16.90%
3.- Polineuropatía distal	23	16.20%
4.- Meningitis tuberculosa	14	9.86%
5.- LMP	12	8.45%
6.- LCNF	11	7.75%
7.- Encefalopatía metabólica	8	5.63%
8.- Toxicidad neurolépticos	8	5.63%
9.- Meningitis criptocócica	7	4.93%
10.- Psicosis aislada	6	4.23%
11.- Neoplasias SNC	5	3.52%
12.- PDI	5	3.52%
13.- Mielopatía VIH	4	2.82%
14.- Otras formas de deterioro	4	2.82%
15.- Meningitis bacteriana	4	2.82%
16.- Plexitis	3	2.11%
17.- Neuropatía craneal	2	1.41%
18.- Meningitis VIH	2	1.41%
19.- Vasculitis SNC	2	1.41%
20.- Tuberculoma	2	1.41%
21.- Otros diagnósticos	5	3.52%

Los "Otros diagnósticos" de la Tabla 13 corresponden cada uno a un caso de meningitis por *C. albicans*, meningitis luética, meningitis no filiada, hematoma cerebral y ACV isquémico. Han quedado fuera de esta Tabla 13 un total de 18 diagnósticos, ocho correspondientes a recidiva de toxoplasmosis cerebral y 3 a recidiva de Mg Tb.

Así como 7 diagnósticos sin categoría específica de NeuroSIDA: 2 casos de SIADH, uno de enfermedad de Hodgkin con afectación epidural, uno de toxicidad por pirimetamina, otro de infección de shunt por *S. aureus*, otro de atrapamiento del mediano y otro de hernia discal.

La Tabla 14 sintetiza los hallazgos correspondientes a la situación del paciente respecto a la infección por VIH en el momento en el que aparecen las diferentes complicaciones neurológicas, así como la morbimortalidad que éstas inducen. Esta Tabla pretende ser orientativa y para un estudio más profundo sugerimos ir al capítulo correspondiente de cada entidad diagnóstica.

Los porcentajes de la Tabla 14 se han obtenido de las secciones correspondientes a los diferentes diagnósticos del capítulo de Resultados. Los decimales han sido eliminados. VIH "0" representa el porcentaje de casos en los cuales la realización del diagnóstico neurológico en cuestión coincidió con la detección de anticuerpos anti-VIH por primera vez, la columna "SIDA" representa el porcentaje de pacientes en los cuales la entidad neurológica en cuestión apareció en enfermos ya diagnosticados de SIDA.

Tabla 14.- Situación de la infección VIH en el momento del diagnóstico de la complicación neurológica y morbimortalidad de la misma, expresado en porcentajes.

	VIH"0"	SIDA	Mort.	Morb.
1.- Toxoplasmosis	12	52	15	21
2.- Demencia-SIDA	13	50	13	83
3.- Polineuropatía distal	17	48	0	96
4.- Meningitis tuberculosa	36	36	29	21
5.- LMP	42	25	58	42
6.- LCNF	9	73	64	18
7.- Encefalopatía metabólica	13	25	0	0
8.- Toxicidad neurolépticos	0	88	0	13
9.- Meningitis criptocócica	0	71	29	0
10.- Psicosis aislada	0	67	0	50
11.- Neoplasias SNC	60	40	100	0
12.- PDI	40	0	0	80
13.- Mielopatía VIH	25	50	0	75
14.- Otras formas de deterioro	0	100	0	100
15.- Meningitis bacteriana	25	25	50	0
16.- Plexitis	0	0	0	0
17.- Neuropatía craneal	0	50	0	0
18.- Meningitis VIH	100	0	0	0
19.- Vasculitis SNC	0	100	50	50

Los datos de la Tabla 14 se han obtenido de la conjunción de los datos de los pacientes con la entidad diagnóstica en cuestión como "diagnóstico principal" y de aquellos con "diagnóstico mixto", del capítulo correspondiente en la sección de Resultados. Los datos correspondientes a la morbimortalidad se han obtenido del capítulo de "resultados finales" de cada entidad diagnóstica (ver capítulo de Pacientes y métodos). A efectos prácticos, la resta del porcentaje total (100%) menos la suma de

los porcentajes de VIH "0" junto con los de la columna de "SIDA", nos da el porcentaje de pacientes, con el diagnóstico en cuestión, con seropositividad conocida para el VIH pero sin categoría de SIDA. De la misma manera, la resta del porcentaje total (100%) menos la suma de los porcentajes de mortalidad y morbilidad, da el porcentaje de pacientes, con el diagnóstico en cuestión, que superaron por completo la complicación neurológica estudiada.

5.3.- TOXOPLASMOSIS

Esta entidad fue diagnosticada en 41 ocasiones en 33 enfermos, representando una frecuencia de aparición del 23.24% de los 142 enfermos con categorización definida de NeuroSIDA.

En 39 ocasiones motivó la realización de otros tantos protocolos, en 31 casos como "Toxoplasmosis primer episodio" y en otros 8 casos como "Toxoplasmosis recaída".

En 2 casos el diagnóstico de toxoplasmosis ocupó un segundo lugar. El análisis de estos casos se realizará en el tercer apartado de este capítulo: "Toxoplasmosis diagnóstico mixto".

5.3.1.- TOXOPLASMOSIS PRIMER EPISODIO

Ocurrió en 26 varones (83.87%) y 5 mujeres (16.13%), con una edad media y d.t. de 32.48 ± 6.57 años.

El grupo de riesgo para la infección VIH fue ADVP en 21 casos (67.74%), homosexualidad en 6 casos (19.35%), heterosexualidad en 3 casos (9.68%) y desconocido en 1 caso (3.23%).

En 4 enfermos (12.90%) el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral fue simultáneo con la detección de anticuerpos anti-VIH. En el resto, la infección por VIH era previamente conocida, en 15 (48.39%) con criterios de SIDA, diagnosticado entre 2 y 24 meses antes que el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral, con una media de 11.46 meses. Catorce enfermos estaban en tratamiento con zidovudina, de entre ellos 7 estaban ya diagnosticados de SIDA.

Ninguna de estas variables, ni otras también presentes en la sección de "Filiación", mostraron significación estadística en su comparación con los 132 protocolos con diagnósticos diferentes al de "Toxoplasmosis primer episodio", definido de ahora en adelante como grupo control.

La Tabla 15 esquematiza los motivos de consulta más frecuentes y el porcentaje global que representan.

Tabla 15.- Motivo de consulta.

	Nº	%
Fiebre	20	64.52 %
Cefalea	17	54.84 %
Alt. conciencia	11	35.48 %
Hemiparesia	6	19.35 %
Trast. marcha	6	19.35 %
Crisis	5	16.13 %
Diplopia	4	12.90 %
Alt. conducta	4	12.90 %
Otros	10	32.26 %

El apartado "Otros" de la Tabla 15 corresponde a trastorno del lenguaje (2 casos), disestesias (2 casos), alteración cognitiva, alteración de la visión, hemicorea, vértigo, hipo e incontinencia urinaria.

Los motivos de consulta más frecuentes fueron fiebre (64.52%), cefalea (54.84%) y alteración de la conciencia (35.48%). Con menos frecuencia los pacientes manifestaron hemiparesia (19.35%), trastorno de la marcha (19.35%), crisis comiciales (16.13%) y diplopia (12.90%). La media y d.t. del tiempo de evolución de la clínica fue de 10.77 ± 7.16 días, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) frente al grupo control, cuya media y d.t. fue de 41.48 ± 64.82 días.

La Tabla 16 muestra los principales hallazgos en la exploración neurológica.

Tabla 16.- Hallazgos encontrados en la exploración neurológica.

	Nº	%
Hemiparesia	13	41.94%
Desorientación	10	32.26%
Estupor	5	16.13%
Disartria	5	16.13%
Hemihipoestesia	4	12.90%
Dismetría o ataxia	4	12.90%
Pares craneales	4	12.90%
Monoparesia	3	9.68%
Hemianopsia	3	9.68%
Otros	5	16.13%
Normal	1	3.23%

El apartado "Otros" de la Tabla 16 corresponde a únicos casos de apatía, moria, psicosis, deterioro y movimientos anormales. Sólo un caso (3.23%) presentaba en el momento del diagnóstico una exploración neurológica rigurosamente normal, había tenido 24 horas antes una crisis comicial generalizada.

Con mayor frecuencia la exploración neurológica detectó hemiparesia (41.94%) y algún trastorno del nivel de conciencia, desorientación (32.26%) o estupor (16.13%). Ningún paciente estaba en coma en el momento de presentación. El trastorno dominante del lenguaje fue la disartria (16.13%). Menos frecuentes fueron los datos clínicos de afectación de la fosa posterior, encontrándose disimetría o ataxia en un 12.90% y afectación de pares craneales en otro 12.90%. Ningún paciente presentó signos meníngeos positivos.

La media y d.t. de la temperatura fue de $37.67 \pm 0.95^{\circ}\text{C}$, con diferencias

estadísticamente significativas en su comparación con el grupo control ($p=0.011$), cuya media y d.t. fue de $37.18 \pm 0.95^{\circ}\text{C}$. En 17 casos (54.84%) fue mayor de 38°C y en 3 casos (9.68%) mayor de 39°C .

En la Tabla 17 se agrupan los casos según el tipo de manifestación clínica. El apartado de clínica "focal" se refiere a la situación en la cual una sólo lesión es capaz de explicar la clínica que presenta el enfermo, en 2 casos de este apartado la clínica era explicable por 2 lesiones diferentes, no existiendo datos de afectación "difusa" en ninguno de los 2 casos. El apartado de clínica "difusa" se refiere básicamente a alteraciones del nivel de conciencia o de la conducta, que por sí solas no permiten localizar topográficamente la lesión. El apartado de clínica "mixta" se refiere a la conjunción de alteración de la conciencia más, por lo menos, un dato clínico sugerente de afectación focal. La fiebre y la cefalea pueden estar presentes en cualquiera de los tres grupos comentados, ya que esta clasificación se realiza en función de la clínica neurológica "per se".

Tabla 17.- Tipo de manifestación clínica (31 episodios).

Tipo de clínica	Nº	%
"Focal"	14	45.16%
"Difusa"	8	25.81%
"Mixta"	9	29.03%

En el análisis de las exploraciones complementarias sanguíneas existen diferencias estadísticamente significativas en su comparación con el grupo control sólo en 2 epígrafes: linfocitos CD4 y serología anti-toxoplasma de tipo IgG.

La media y d.t. de linfocitos CD4 fue de 50.45 ± 50.29 cel/mm³, lo que difiere significativamente con el grupo control ($p < 0.0001$), cuya media y d.t. era de 126.83 ± 159.33 cel/mm³.

La serología anti-toxoplasma tipo IgG se realizó en todos los casos y resultó positiva en 27 (87.10%)($p=0.0005$). Cuatro casos presentaron serología negativa, lo que representa un 12.90% del total. Se realizó serología anti-toxoplasma tipo IgM en 29 casos, siendo positiva en sólo un caso (3.45%).

Un paciente presentó unos niveles séricos de sodio de 122 meq/l en el contexto de un SIADH, además de las lesiones focales que presentaba.

La radiografía de tórax fue anormal en 3 pacientes (9.68%), los tres tuvieron clínica de afectación respiratoria entre 9 y 14 días antes del diagnóstico de toxoplasmosis cerebral. En 2 casos se apreció un infiltrado de tipo lobar y en un caso de tipo intersticial. La comparación de la baja frecuencia de radiografía de tórax patológica de esta serie, frente a los 37 casos con radiografía patológica del grupo control, puso de manifiesto diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0430$).

Se realizó TAC de cráneo en todos los pacientes. Se observaron un total de 52 lesiones focales, cuyas características están reflejadas en las Tablas 18 a la 23.

Tabla 18.- Número de lesiones en la TAC de cráneo (31 casos).

	Nº de casos	%
Ninguna	1	3.23%
Una	18	58.06%
Dos	7	22.58%
Tres	1	3.23%
Cuatro	3	9.68%
Cinco	1	3.23%

Tabla 19.- Localización de las 52 lesiones focales apreciadas en la TAC de cráneo (30 casos).*

	Nº de les.	%
G. de la base	22	42.31%
L. occipital	10	19.23%
L. parietal	8	15.38%
L. frontal	8	15.38%
L. temporal	0	0.00%
Cerebelo	2	3.85%
Tronco cerebral	2	3.85%

* Un caso no tenía lesión en el estudio de imagen inicial.

Tabla 20.- Distribución anatómica de las 52 lesiones focales apreciadas en la TAC de cráneo.

	Nº de les.	%
Hemisferios	26	50.00%
G. de la base	22	42.31%
Fosa posterior	4	7.69%

Tabla 21.- Localización de las lesiones en los 18 casos con lesión única en la TAC de cráneo.

	Nº de casos	%
G. de la base	10	55.56%
L. frontal	3	16.67%
L. parietal	2	11.11%
L. occipital	2	11.11%
Tronco cerebral	1	5.55%

Tabla 22.- Comportamiento lesional en la TAC de cráneo realizada con contraste (30 casos).*

	Nº	%
Captación anular	17	56.67%
Captación nodular	8	26.67%
Hipodensa	5	16.66%

* Se considera la lesión más expresiva en los casos de lesiones múltiples. En un caso de lesión hipodensa no se pudo administrar contraste i.v. por dificultad en el acceso a vías periféricas.

Tabla 23.- Edema circundante y efecto de masa de las lesiones apreciadas en la TAC de cráneo (30 casos).*

	Nº	%
Ninguno	7	23.33%
Sólo edema	6	20.00%
Edema más efecto de masa	17	56.67%

* Se considera la lesión más expresiva en casos de lesiones múltiples.

La presencia de lesión focal es significativamente más frecuente en el grupo de enfermos con el diagnóstico de "Toxoplasmosis primer episodio" respecto al grupo control ($p < 0.0001$), comparando las otras posibles lesiones en la TAC de cráneo (realce meníngeo, atrofia, hidrocefalia, infarto, etc.). En cuanto a la propia lesión focal su comportamiento en el estudio con contraste en forma de captación anular, se asoció con significación estadística a la "Toxoplasmosis primer episodio" ($p = 0.0402$).

Se realizó TAC de cráneo evolutiva en 21 casos. Las principales características de los mismos están reflejadas en la Tabla 24. Las características de las lesiones residuales estuvo influenciada por el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la realización del último estudio control: la atrofia, las hipodensidades y la captación nodular fueron hallazgos tempranos, mientras las calcificaciones fueron un hallazgo tardío. Las combinaciones de lesiones más frecuentemente encontradas fueron, atrofia más hipodensidad en 3 casos y atrofia más calcificación en 2 casos. Ninguno de los estudios realizados fue normal.

En cuatro oportunidades se objetivaron lesiones que no se apreciaban en el estudio inicial, éstas fueron en 2 casos del tipo de hipodensidades y en otros 2 casos del tipo de captación nodular. Su aparición no implicó empeoramiento clínico en ninguno de los 4 casos.

Tabla 24.- Evolución temporal de las lesiones con TAC de cráneo (21 casos).*

	Nº	%
Atrofia	9	42.86%
Hipodensidad	7	33.33%
Calcificación	4	19.05%
Nuevas lesiones	4	19.05%
Captación nodular	3	14.29%
Normal	0	0.00%

* Un sólo estudio puede tener más de un tipo lesional.

La Tabla 25 representa la media del número de lesiones en la TAC de cráneo, según el tipo de clínica en el momento de la presentación.

Tabla 25.- Número de lesiones (media) según el tipo de manifestación clínica.

Tipo de clínica	Nº de les. (media)
"Focal"	1.07
"Difusa"	2.00
"Mixta"	2.33

La RM craneal fue realizada en 12 casos. Sus principales hallazgos se encuentran representados en la Tabla 26.

Tabla 26.- Hallazgos en la RM craneal (12 casos).

	Nº	%
Mismo Nº de lesiones que en la TAC	6	50.00%
Mayor Nº de lesiones que en la TAC	5	41.67%
Captación meníngea más 1 lesión focal (paciente con TAC normal)	1	8.33%

En 6 casos el número de lesiones que se pudieron identificar con la RM fue igual al de la TAC. En 3 casos, 1 lesión y en otros 3 casos, 2 lesiones. En los 3 primeros las lesiones estaban localizadas a nivel frontal, ganglios de la base y protuberancia.

En 5 casos la RM detectó más lesiones que la TAC de cráneo, en 2 de ellos con una distribución universal. En un caso con TAC de cráneo inicial normal, detectó 2 tipos diferentes de lesión: captación meníngea y una lesión a nivel de ganglios basales; éste fue el único caso en el cual la toxoplasmosis presentó su debut con afectación de tipo meníngeo.

El EEG se caracterizó por una baja expresividad. Se realizó en 13 casos, siendo normal en 8 y presentando discreto enlentecimiento difuso en otros 5 casos. Cinco de los enfermos en quienes se realizó incluían en su motivo de consulta crisis epilépticas, sólo uno de estos pacientes presentó un EEG con enlentecimiento difuso, siendo normal en los otros 4 pacientes.

Se realizó PL en 11 casos. La celularidad del LCR fluctuó entre 1 y 12 cel/mm³, siempre linfocitos, con una media y d.t. de 4.45 ± 4.18 cel/mm³, sólo 3 casos (27.27%) presentaron más de 5 cel/mm³. Las proteínas fluctuaron entre 42 y 119 mg/dl, con una media y d.t. de 66.81 ± 26.23 mg/dl, ocho casos (72.73%) presentaron más de 45 mg/dl. En 7 casos se midió la IgG, fluctuando entre 4 y 18 mg/dl, con una media y d.t. de 10.14 ± 5.05 mg/dl. En 5 casos (71.43%) la IgG superó el 10% del total de proteínas, en 2 casos con proteínas totales dentro de la normalidad. Se realizó proteinograma en 2 casos, resultando normal. La glucosa fluctuó entre 42 y 64 mg/dl,

con una media y d.t. de 49 ± 8.25 mg/dl. Ningún caso presentó hipoglucorraquia. Sólo un caso (9.09%) presentó un LCR enteramente normal desde el punto de vista de la bioquímica elemental.

Las principales características de la bioquímica elemental del LCR se hallan representadas en la Tabla 27.

Tabla 27.- Características de la bioquímica del LCR en la toxoplasmosis cerebral (11 casos).

	Nº	%
Celularidad		
1 a 5 cel/mm ³	8	72.73%
6 a 12 cel/mm ³	3	27.27%
Proteínas		
42 a 45 mg/dl	3	27.27%
46 a 119 mg/dl	8	72.73%
Glucosa		
42 a 64 mg/dl	11	100.00%

La medición de la ADA en el LCR se realizó en 7 casos fluctuando entre 0 y 18.7 UI/ml, con una media y d.t. de 3.3 ± 6.81 UI/ml. En seis casos (85.71%) fue menor de 2 UI/ml. Sólo un caso presentó un nivel patológico (18.7 UI/ml), el único caso en el cual se objetivó una forma inicial exclusivamente meníngea de la enfermedad.

La medición de la B2M se realizó en 8 casos, presentando una media y d.t. de 5.15 ± 3.46 ug/ml. En 7 casos (87.50%) fue mayor de 2 ug/ml.

En todos los casos con PL (11 casos) el cultivo del LCR fue negativo para bacterias y hongos. En el estudio serológico del LCR, el anticuerpo anti-VIH fue positivo en 7 de 8 casos en los que se practicó (87.50%), no presentando diferencias

estadísticamente significativas en su comparación con el grupo control. El antígeno VIH fue negativo en los 8 casos en los que se realizó. La comparación con los otros 62 casos del grupo control que tenían antígeno VIH determinado en LCR, mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.040$).

Los anticuerpos anti-toxoplasma de tipo IgG en el LCR fueron positivos en 4 de 8 casos en los que se realizó (50%). Comparando con el grupo control de 64 casos con serología anti-toxoplasma tipo IgG en LCR se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0292$).

Sólo un caso (14.29%) de un total de 7 con serología anti-toxoplasma de tipo IgM realizada en LCR fue positivo.

Dos pacientes fueron sometidos a biopsia cerebral estereotáxica, uno a la semana y otro al mes de iniciado el tratamiento antitoxoplasma, objetivándose en las muestras obtenidas sólo gliosis inespecífica, no visualizándose microorganismos. También disponemos de estudio anatomopatológico de la necropsia del único exitus directamente relacionado con la toxoplasmosis de este grupo de enfermos de "Toxoplasmosis primer episodio", la necropsia no incluyó apertura de la cavidad craneal ni columna vertebral, se objetivó infección por *Toxoplasma gondii* en pulmón y miocardio, y por CMV en pulmón, hígado, riñón y estómago.

En cuanto al tratamiento se eligió como combinación inicial la pirimetamina más la sulfadiazina en 28 casos. En los otros 3 casos se administró pirimetamina y clindamicina (en 2 por alergia previa a las sulfamidas y en 1 por neutropenia en el momento de realizarse el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral).

En 15 enfermos se detectó algún tipo de toxicidad con la sulfadiazina, lo que representa un 53.57% del total de los pacientes en los que fue administrada. Los principales tipos de toxicidad que se presentaron están reflejados en la Tabla 28.

Tabla 28.- Tipos de toxicidad relacionada con sulfadiacina (15 casos).

	Nº	%
Cutánea	7	46.67%
Leucopenia	5	33.33%
Gastritis	2	13.33%
No especificado	1	6.67%

En 6 casos la toxicidad cutánea consistió en la aparición de rash y en 1 simplemente prurito. Todos los casos con este tipo de toxicidad se presentaron en el primer mes de tratamiento. La leucopenia se objetivó siempre después del día 20 de iniciado el tratamiento, el caso más tardío en el quinto mes de tratamiento. Los dos casos de gastritis se presentaron en el día segundo y 30 de tratamiento.

Tras la aparición de la toxicidad por la sulfadiacina, ésta se cambió por clindamicina hasta completarse por lo menos 4 semanas de tratamiento de ataque, en los casos en los que no se había completado previamente con la sulfadiacina. El cambio se realizó en 10 casos, que sumados a los 3 en los cuales se eligió la clindamicina de entrada, hacen un total de 13 enfermos. De ellos sólo en 1 se objetivó toxicidad que consistió en rash cutáneo (7.69%).

De los 31 casos en los que se utilizó la pirimetamina, sólo se objetivó un caso de toxicidad que fue dosis dependiente, y que consistió en temblor invalidante que remitió una vez que se descendió la pirimetamina de 75 mg diarios a 25 mg. Lo que aporta un porcentaje de toxicidad de un 3.23% con este producto.

Se aplicó tratamiento esteroideo en 14 enfermos, sin que aparentemente influyera en la morbimortalidad.

El tiempo de ingreso fluctuó entre 0 y 45 días, con una media de 19 días. En 2 enfermos el tiempo de ingreso se consideró de 0 días, uno de ellos presentó una clínica de deterioro cognitivo y fue tratado de forma ambulatoria, el otro presentó como única manifestación una crisis comicial estando ingresado en el hospital por otro motivo (retinitis por CMV).

En las siguientes consideraciones sobre el perfil evolutivo se excluye el único caso que falleció, debido a que su deterioro progresivo con exitus final no nos permite establecer relaciones entre los tiempos clínicos y la aparición de secuelas.

El día de estabilización de la clínica fluctuó entre 1 y 16 días. Esta se produjo entre el día 1 y el 5 en 25 enfermos (83.33%) y entre 8 y 16 días en los otros 5 enfermos (16.67%). La media y d.t. del día de estabilización fue de 3.80 ± 4.19 días. Cuando se examinó la media y d.t. de los que curaron sin secuelas (2.26 ± 0.96 días), y aquellos que quedaron con secuelas (9.70 ± 5.60 días), se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.013$).

El día de inicio de mejoría fluctuó entre 2 y 20 días. Los mismos 5 enfermos que se estabilizaron en forma tardía, presentaron un día de inicio de mejoría entre el día 10 y el 20. La media y d.t. del día de inicio de la mejoría fue de 6.90 ± 5.37 días, objetivándose también diferencias estadísticamente significativas ($p=0.006$) entre los que curaron sin secuelas (4.70 ± 2.10 días), y aquellos que quedaron con secuelas (14.50 ± 6.20 días).

Se objetivó un franco empeoramiento clínico a pesar de tratamiento correcto en 8 enfermos (26.67%). Su aparición fluctuó entre el día 3 y el 25. Cuando se comparó la presencia de un empeoramiento clínico con la aparición de secuelas, se objetivó que 5 de los enfermos que empeoraron presentaron finalmente secuelas ($p=0.006$). Los motivos del empeoramiento clínico se esquematizan en la Tabla 29. En 5 de estos 8 enfermos (62.50%) se debió a una "profundización" de los déficits previos y se produjo entre el día 3 y el 6. En 2 de estos enfermos fue precoz (día 3) y rápidamente reversible. En otros 3 enfermos fue al sexto día y en todos el déficit implicó secuelas a largo plazo. En 3 enfermos (37.50%) el deterioro clínico neurológico fue diferente clínicamente al motivo del ingreso y en todos se debió a algún tipo de toxicidad medicamentosa. En un caso apareció en el día 3 y se relacionó con la pirimetamina (temblor) y en otros dos casos aconteció en los días 12 y 25 y se debió a toxicidad por neurolépticos, administrados en un caso para tratar una importante agitación y en otro caso para tratar una corea.

Tabla 29.- Causas de deterioro clínico neurológico (8 casos).

	Nº	%
"Profundización" de la clínica	5	62.50%
Precoz y reversible	2	25.00%
Tardía e irreversible	3	37.50%
Clínica nueva. Tox. medicamentosa	3	37.50%
Pírimetamina	1	12.50%
Neurolépticos	2	25.00%

Se apreciaron secuelas definitivas en 7 de los 31 enfermos (22.58%), éstas se encuentran esquematizadas en la Tabla 30.

Tabla 30.- Secuelas neurológicas definitivas (7 casos).

	Nº	%
Demencia	3	42.86%
Ataxia	2	28.57%
Distonía	2	28.57%

De los 7 enfermos con secuelas definitivas, 5 (71.43%) presentaron un día de estabilización y de inicio de mejoría más tardíos (que fueron todos los que presentaron esta característica), así como también sufrieron en algún momento deterioro clínico neurológico, debido ya sea a "profundización" del déficit o a toxicidad medicamentosa (neurolépticos). Estos 5 enfermos tenían estudio de imagen (TAC o RM) compatible con afectación del tronco cerebral y/o cerebelo. La afectación de la fosa posterior en los estudios de imagen, que se constató en 8 casos en total, se correlacionó de forma

estadísticamente significativa ($p=0.006$) con la aparición de secuelas, que se presentaron en 5 de estos casos.

De los 4 casos con lesiones no captantes en la TAC de cráneo después de la administración de contraste (no se cuenta el caso con lesión hipodensa en el cual no se pudo administrar contraste i.v. por dificultad en el acceso a vías periféricas), 3 quedaron con secuelas, hecho que se verificó en sólo 4 de los 25 que presentaban lesiones con captación de contraste ($p=0.0399$).

La aparición de secuelas se distribuyó en forma homogénea entre los tres tipos de presentación clínica, "focal", "difusa" y "mixta". No existiendo tampoco diferencias en lo que se refiere al recuento de linfocitos CD4.

Dos enfermos fallecieron, uno de causa directamente relacionada con la enfermedad y otro en fase de resolución de la misma por una causa no directamente relacionada (neumonía aspirativa). Se objetivó deterioro neurológico progresivo sin mejoría en sólo un paciente, aquel que falleció, la comparación de este dato con el grupo control mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0001$).

En los 29 enfermos que sobrevivieron se aplicaron diversos tratamientos de mantenimiento, que se encuentran esquematizados en la Tabla 31.

Tabla 31.- Tratamiento de mantenimiento (29 enfermos).

	Nº	%
Pirimetamina más sulfadiacina	13	44.83%
Pirimetamina más clindamicina	9	31.03%
Pirimetamina	6	20.69%
Ninguno	1	3.45%

El tiempo de supervivencia desde el debut de la enfermedad hasta el exitus o el "cierre" de los protocolos fluctuó entre 17 y 810 días. Con una media y d.t. de 309.90 ± 217.20 días, no representando esta cifra diferencias estadísticamente

significativas en su comparación con el grupo control, cuya media y d.t. fue de 251.48 ± 264.75 días. Fallecieron 15 enfermos, 3 de causas relacionadas con la toxoplasmosis, uno en el primer episodio y 2 en la recidiva. Doce pacientes fallecieron en el período de seguimiento, en su gran mayoría por el desarrollo de nuevas IO. La mortalidad de la "Toxoplasmosis primer episodio" fue de un 3.23% y la morbilidad de un 22.58%.

La mediana del tiempo de supervivencia de los enfermos en el estudio de mortalidad (ver Figura 11) fue de 374.43 días. En el mismo separamos de forma artificial las causas de mortalidad. Cuando se consideró sólo la mortalidad de origen neurológico, la mediana del tiempo de supervivencia fue mayor de 810 días.

Se produjo recidiva única de la toxoplasmosis en 8 casos y doble en un caso.

5.3.2.- TOXOPLASMOSIS RECAIDA

De los 29 enfermos con "Toxoplasmosis primer episodio" que sobrevivieron, uno se perdió para seguimiento, de los 28 restantes presentaron recaída 8 enfermos, lo que da una tasa de 27.59%. Tenemos datos clínicos suficientes de 7 de estos enfermos, en 6 casos fue un sólo episodio de recaída y en un paciente fueron dos episodios. Lo que hace un total de 8 episodios de "Toxoplasmosis recaída".

Todas las recaídas salvo 2 (75%) se relacionaron con suspensión de la medicación de mantenimiento. Esta se produjo en forma voluntaria por el paciente en 3 casos (50%). En otros 3 casos fue suspendida por prescripción médica, de origen no determinado en 2 casos y debida a neutropenia en otro caso.

El tiempo que transcurrió entre la suspensión de la medicación y la aparición de la clínica fue entre 10 y 60 días, con una media de 24.16 días, siendo menor de 30 días en 5 casos (83.33%).

El tiempo que fluctuó entre el diagnóstico de "Toxoplasmosis primer episodio" y la recaída fue entre 2 y 15 meses, con una media de 7.5 meses. En los tres casos debidos a suspensión voluntaria de la medicación por el enfermo, la recaída ocurrió en los primeros 4 meses del diagnóstico de "Toxoplasmosis primer episodio".

Todos los enfermos eran varones. Tenían una edad media de 29.87 ± 5.22 años. El grupo de riesgo más frecuente para la infección por VIH fue la condición de ADVP

(75%), en un caso la homosexualidad (12.5%) y en otro la heterosexualidad (12.5%).

Los principales motivos de consulta se exponen en la Tabla 32.

Tabla 32.- Motivo de consulta (8 casos).

	Nº	%
Cefalea	6	75.00%
Crisis comiciales	4	50.00%
Fiebre	3	37.50%
Alt. de conciencia	3	37.50%

Los motivos más frecuentes de consulta fueron cefalea (75%) y crisis comiciales (50%). Los pacientes presentaron con igual frecuencia fiebre y alteración del nivel de conciencia (37.50%). La media y d.t. del tiempo de evolución de la clínica fue de 7.12 ± 6.4 días, frente a 37.11 ± 60.75 días en el grupo control ($p < 0.0001$).

El análisis individual de los casos en cuanto a la clínica, comparándola con la que el paciente presentó en el primer episodio, mostró manifestaciones clínicas similares en la recidiva en tres casos (37.5%) y diferentes en 5 casos (62.5%), en 3 de estos últimos por la aparición de crisis epilépticas.

Los hallazgos más importantes de la exploración se comentan en la Tabla 33.

Tabla 33.- Hallazgos de la exploración (8 casos).

	Nº	%
Hemiparesia	5	62.50%
Estupor	3	37.50%
Signos meníngeos	2	25.00%

Con mucha frecuencia la exploración detectó hemiparesia (62.50%) y estupor (37.50%). Un cuarto de los pacientes presentaba signos meníngeos positivos. La media de la temperatura fue de 37.6°C, sin diferencias estadísticamente significativas con el grupo control. Sólo tres enfermos (37.50%) presentaron temperatura mayor de 38°C.

En cuanto al tipo de manifestación clínica, en 5 casos (62.50%) fue de tipo "mixto" y en 3 (37.50%) de tipo "focal", ningún caso presentó clínica de tipo "difuso".

El estudio de las exploraciones complementarias puso de manifiesto diferencias estadísticamente significativas en el número de linfocitos, cuantificación de inmunoglobulinas y serología anti-toxoplasma de tipo IgG, frente al grupo control.

La media y d.t. de los linfocitos totales fue de 307.80 ± 211.89 cel/mm³ frente a 869.41 ± 602.57 cel/mm³ del grupo control ($p=0.0400$). La media y d.t. de los linfocitos CD4 fue de 45.25 ± 29.23 cel/mm³ frente a 114.67 ± 149.92 cel/mm³ ($p < 0.0001$).

La media y d.t. de la gamma globulina fue de 1.20 ± 0.19 g/dl frente a 1.88 ± 0.83 g/dl ($p < 0.0001$). La media y d.t. de la IgG fue de 1154.00 ± 173.86 mg/dl frente a 1939.00 ± 819.25 mg/dl ($p < 0.0001$). La media y d.t. de la IgM fue de 73.60 ± 42.68 mg/dl frente a 247.90 ± 209.31 mg/dl ($p < 0.0001$).

La serología anti-toxoplasma tipo IgG en suero fue positiva en los 7 casos en los que se practicó (100%). Presentó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0209$) en su comparación con el grupo control. La serología anti-toxoplasma de tipo IgM fue negativa en los 7 casos en los que se realizó.

El antígeno VIH en suero fue positivo en 5 de los 6 casos en los que se determinó ($p=0.0738$).

En cuanto a la TAC de cráneo, demostró lesiones similares a las que produjeron el primer episodio en 4 casos (50%). En 3 casos (37.50%) se objetivaron más lesiones de las que en su día motivaron el primer diagnóstico, en 2 casos dos lesiones más y en 1 caso una lesión más.

En 1 caso (12.50%) en un primer estudio sólo se objetivó una hipodensidad residual antigua, sin lesión activa alguna, se trataba de un paciente al cual por neutropenia se le suspendió la sulfadiacina, presentando 10 días después status epiléptico de difícil control. Sólo una vez superada la neutropenia la TAC de cráneo con contraste objetivó una lesión en anillo a nivel de los ganglios basales.

Se realizó TAC de cráneo evolutivo en 3 casos, objetivándose en dos calcificación residual, en uno de ellos junto con hipodensidades. En el tercero se visualizó captación nodular.

El número medio de lesiones en la TAC de cráneo, según el tipo de manifestaciones clínicas, fue de 2.20 en el caso de clínica "mixta" y de 1.33 en el caso de clínica "focal".

La RM craneal sólo se realizó en un caso y no demostró más lesiones que las visualizadas en la TAC de cráneo.

El EEG se realizó en 4 casos, en 3 se apreció enlentecimiento difuso, de intensidad discreta en 2 y moderada en uno, dos de estos enfermos habían presentado crisis comiciales. Sólo en un enfermo se objetivó un foco de ondas lentas y agudas a nivel temporal izquierdo; este enfermo presentaba crisis comiciales generalizadas.

Se realizó PL en 3 casos. Las células del LCR fluctuaron entre 2 y 11 cel/mm³, con una media de 6.00 ± 4.58 cel/mm³. Sólo un caso presentó más de 5 cel/mm³. Las proteínas oscilaron entre 37 y 108 mg/dl con una media y d.t. de 66.33 ± 37.07 mg/dl. La glucosa fluctuó entre 30 y 52 mg/dl con una media y d.t. de 39.33 ± 11.37 mg/dl. Ningún caso presentó un LCR enteramente normal, desde el punto de vista de la bioquímica elemental.

La ADA se realizó en 2 oportunidades siendo de 0.7 y 1.6 UI/ml. La B2M también se realizó en 2 oportunidades siendo de 5.6 y 9.9 ug/ml.

El estudio en el LCR del anticuerpo anti-VIH y antígeno VIH se realizó en 2 casos, siendo el primero positivo en los 2 y el segundo positivo en un caso. La serología anti-toxoplasma en el LCR de tipo IgG fue positiva en un caso de los 2 determinados y la anti-toxoplasma de tipo IgM fue negativa en los dos casos determinados.

En 4 casos el tratamiento consistió en pirimetamina más sulfadiacina y en otros 4 casos pirimetamina más clindamicina, en estos últimos se eligió la clindamicina por haber presentado previamente el paciente algún tipo de toxicidad en relación con las sulfamidas. Se aplicó tratamiento esteroideo en 5 episodios.

En 2 de los 8 casos (25%) se objetivó toxicidad. En uno que estaba siendo tratado con clindamicina por primera vez se presentó diarrea en el décimo día, en otro que estaba siendo tratado con sulfadiacina por segunda vez, presentó en esta

oportunidad rash en el séptimo día.

Fallecieron 2 enfermos de una causa directamente relacionada con la recidiva de toxoplasmosis, uno en el día 40 de la evolución de la recidiva y otro en el día 64, a pesar de aplicarse un tratamiento de ataque correcto una vez que se presentó la recidiva. Ambos eran los únicos pacientes en los cuales el tratamiento de mantenimiento (en el primer caso pirimetamina sólo y en el segundo pirimetamina más clindamicina) no había sido suspendido previamente. Podríamos considerar estos dos casos como fallos en el tratamiento de mantenimiento, no relacionados con abandono o suspensión de la medicación, obteniendo un porcentaje del mismo de 7.14% (2 pacientes de un total de 28 que recibieron tratamiento de mantenimiento). Debe tenerse en cuenta que uno de los enfermos en cuestión sólo recibía pirimetamina. Sin embargo otros 5 enfermos que estaban en la misma situación no recidivaron. La combinación de pirimetamina más sulfadiacina proporcionó una protección del 100%, mientras no se abandonó el tratamiento. La asociación pirimetamina más clindamicina del 88.89% (recidivó uno de 9), y la pirimetamina sólo del 83.33% (recidivó uno de 6).

El tiempo de ingreso fluctuó entre 10 y 60 días, con una media y d.t. de 30.37 ± 19.45 días.

El tiempo de supervivencia fluctuó entre 38 y 391 días con una media y d.t. de 122.12 ± 118.42 días, lo que difiere en forma estadísticamente significativa con el grupo control ($p=0.009$), cuya media y d.t. eran de 270.89 ± 260.73 días.

Considerando los 7 enfermos con seguimiento que presentaron recidiva, los 2 exitus previamente comentados dan una mortalidad de un 28.57% para la "Toxoplasmosis recaída". En el tiempo de seguimiento fallecieron otros dos enfermos de causas no relacionadas con la toxoplasmosis, uno después de desarrollar un cuadro clínico-radiológico sugerente de LMP. Ninguno de los enfermos que sobrevivieron presentó secuelas neurológicas.

La mediana del tiempo de supervivencia en el estudio de mortalidad (ver Figura 12) fue de 107.73 días, cuando se consideró sólo la mortalidad de origen neurológico la mediana del tiempo de supervivencia fue de 122.50 días. La comparación de la mortalidad de origen neurológico de esta entidad con la de la "Toxoplasmosis primer episodio", mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0027$), que disminuyó cuando la comparación se realizó con todas las causas de mortalidad en su

conjunto ($p=0.0095$).

5.3.3.- TOXOPLASMOSIS DIAGNOSTICO MIXTO

Este diagnóstico se realizó en dos varones de 36 y 47 años. Ambos tenían como grupo de riesgo para la infección VIH la homosexualidad y ya estaban diagnosticados de SIDA cuando se realizó el diagnóstico de toxoplasmosis.

El primer caso se presentó como un trastorno de la conducta indolente y progresivo junto con una hemiparesia izquierda. La TAC de cráneo mostró una hipodensidad en lóbulo frontal derecho, sin captación de contraste ni efecto de masa. No hubo respuesta a un tratamiento antitoxoplasma de prueba. Se realizó biopsia cerebral que puso de manifiesto una LMP asociada con toxoplasmosis.

El segundo caso se presentó con un cuadro focal progresivo un mes después de haber sido diagnosticado de una Mg Tb. La TAC de cráneo mostró múltiples lesiones nodulares captantes de contraste. El paciente falleció 2 semanas después a pesar de tratamiento antitoxoplasma y esteroideo. La necropsia fue diagnóstica de Mg Tb y toxoplasmosis cerebral simultáneas.

5.3.4.- TOXOPLASMOSIS RESULTADOS FINALES

La Tabla 34 representa la morbimortalidad de origen neurológico de los 3 apartados previamente desarrollados, así como los resultados totales, en función del número de pacientes con cada categoría de diagnóstico. Se presentan el número de pacientes con toxoplasmosis y no el número de episodios de la enfermedad.

Tabla 34.- Toxoplasmosis, resultados finales.

	Nº	Mortalidad	Morbilidad
Primer episodio	31	3.22%	22.58%
Recaída	7	28.57%	0.00%
Diagnóstico mixto	2	100.00%	0.00%
Nº total de pacientes	33	15.15%	21.21%

Tenemos, por lo tanto, 5 pacientes fallecidos, uno en "Toxoplasmosis primer episodio", dos en "Toxoplasmosis recaída" y otros dos en "Toxoplasmosis diagnóstico mixto". Lo que hace una mortalidad de un 15.15%. Otros 12 enfermos fallecieron de otras IO en el período de seguimiento.

Los 7 enfermos que presentaron secuelas corresponden al grupo de "Toxoplasmosis primer episodio", lo que representa una morbilidad de un 21.21%

La suma de ambos epígrafes nos da una morbimortalidad total de 36.36%.

5.4.- LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA

El diagnóstico de LMP se realizó en 12 ocasiones, lo que representa un 8.45% de los 142 pacientes con complicaciones neurológicas de esta serie. Contamos con 11 casos de "LMP diagnóstico principal" y un 1 caso de LMP como segundo diagnóstico de una "Toxoplasmosis recaída", motivo por el cual le analizaremos en el apartado de "LMP diagnóstico mixto".

5.4.1.- LMP DIAGNOSTICO PRINCIPAL

Este diagnóstico se realizó en 10 varones (90.91%) y en 1 mujer (9.09%). El grupo de riesgo para la infección VIH fue en 6 casos (54.55%) la ADVP, en 3 casos (27.27%) la homosexualidad y en 2 casos (18.18%) la heterosexualidad.

La edad media y d.t. de los enfermos fue de 37.63 ± 10.32 años, mostrando

diferencias estadísticamente significativas ($p=0.037$) en su comparación con el grupo control, cuya edad media y d.t. era de 31.86 ± 8.66 años.

En 5 enfermos (45.45%) el diagnóstico de LMP coincidió con la detección de anticuerpos anti-VIH. En el resto (54.55%) la seropositividad para VIH era previamente conocida, en sólo 2 casos (18.18%) con criterios de SIDA, diagnosticados 9 y 12 meses antes, estos 2 casos y otro enfermo sin criterio de SIDA estaban en tratamiento con zidovudina.

La Tabla 35 muestra los principales motivos de consulta en los 11 enfermos.

Tabla 35.- Motivo de consulta.

	Nº	%
Hemiparesia	4	36.36%
Trast. del lenguaje	4	36.36%
Alter. de la conducta	3	27.27%
Trast. de la marcha	3	27.27%
Alter. de la visión	2	18.18%
Diplopia	2	18.18%
Disestesias	1	9.09%

La causa más frecuente de consulta fue por igual hemiparesia y trastorno del lenguaje (36.36%). Otras síntomas frecuentes fueron alteración de la conducta y trastorno de la marcha (27.27%). Ningún paciente presentó cefalea o fiebre. La media y d.t. del tiempo de evolución de la clínica fue de 28.63 ± 25.43 días, sin diferencias estadísticamente significativas con el grupo control, cuya media y d.t. era de 36.15 ± 61.36 días.

Los hallazgos de la exploración neurológica se detallan en la Tabla 36.

Tabla 36.- Hallazgos de la exploración neurológica.

	Nº	%
Hemiparesia	5	45.45%
Disartria	3	27.27%
Desorientación	2	18.18%
Monoparesia	2	18.18%
Hemihipoestesia	2	18.18%
Sexto par	2	18.18%
Hemianopsia	1	9.09%
Normal	1	9.09%
Otros	5	45.45%

El apartado "Otros" de la Tabla 36 corresponde a casos aislados en la exploración de moria, deterioro cognitivo, afasia, disimetría, y disminución de la agudeza visual, sin poderse precisar más por escasa colaboración de este último caso que estaba confuso en el momento de presentación.

Los hallazgos más frecuentes de la exploración neurológica fueron hemiparesia (45.45%) y disartria (27.27%). Con menos frecuencia se detectó alteración del nivel de conciencia en forma de desorientación (18.18%). Dos pacientes (18.18%) presentaron afectación del sexto par craneal.

Sólo 1 paciente (9.09%) mostraba una exploración neurológica normal en el momento de presentación, había sufrido antes, durante 48 horas, dificultad para articular el lenguaje.

La existencia de una temperatura normal, con una media y d.t. de $36.64 \pm 0.48^\circ\text{C}$, presentó diferencias estadísticamente significativas en su comparación con el grupo control, cuya media y d.t. fue de $37.31 \pm 0.98^\circ\text{C}$ ($p=0.001$).

Cuando agrupamos las manifestaciones clínicas, al igual que hicimos en el capítulo de toxoplasmosis, nos encontramos con que en 7 casos (63.64%) eran de tipo "focal", y en 4 casos (36.36%) de tipo "mixto", con manifestaciones clínicas tanto de

tipo "focal" como "difusas". Por lo tanto, todos los enfermos presentaron datos sugerentes de afectación focal, siempre de una sola lesión, jamás la clínica focal fue múltiple. Ningún enfermo presentó manifestaciones clínicas de tipo "difuso" exclusivamente.

Ningún dato de las exploraciones complementarias sanguíneas mostró diferencias estadísticamente significativas en su comparación con el grupo control. La cifra de linfocitos CD4 fluctuó entre 11 y 231 cel/mm³, con una media y d.t. de 91.81 ± 71.54 cel/mm³, frente a 112.47 ± 151.24 cel/mm³ del grupo control.

La TAC de cráneo se realizó en 10 pacientes, sus principales características se muestran en la Tabla 37.

Tabla 37.- Resultados de la TAC de cráneo (10 casos).*

	Nº	%
Lesión focal	7	70%
Atrofia	4	40%
Hemiatrofia	1	10%
Normal	1	10%

* Un paciente puede presentar más de un hallazgo radiológico.

Sólo un paciente (10%) presentó una TAC de cráneo rigurosamente normal. El hallazgo más frecuente fue la lesión focal, que siempre fue hipodensa e indiferente ante la administración de contraste intravenoso. La ausencia de captación de contraste de una lesión focal, cuando fue comparada con el grupo control, se correlacionó en forma estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) con el diagnóstico de LMP. Ninguna de las lesiones focales presentó edema circundante o efecto de masa. Tres enfermos no tenían lesión focal alguna, dos de ellos presentaban atrofia y uno, como ya se ha dicho, un estudio enteramente normal. Dos casos presentaban atrofia global junto con las lesiones

focales y un caso presentó atrofia sólo en el hemisferio del lado de la lesión hipodensa.

La Tabla 38 representa el número lesional de los 10 casos en los que se realizó TAC de cráneo. De los 7 casos con lesión focal, 6 (85.71%) presentaban una lesión única. La media de lesión focal por enfermo fue de 0.8.

Tabla 38.- Número de lesiones en la TAC de cráneo en el momento de presentación (10 casos).

	Nº	%
Ninguna	3	30%
Una	6	60%
Dos	1	10%

La Tabla 39 muestra la localización de las distintas lesiones focales y la Tabla 40 los resultados de la TAC evolutiva cuando fue realizada (7 casos).

Tabla 39.- Localización de las 8 lesiones focales.

	Nº	%
Frontal	1	12.5%
Fronto-temporal	1	12.5%
Parietal	3	37.5%
Parieto-occipital	1	12.5%
Occipital	1	12.5%
Ganglios de la base	1	12.5%

Tabla 40.- TAC de cráneo "evolutiva" (7 casos).*

	Nº	%
Incremento de las lesiones	4	57.14%
Incremento de la atrofia	3	42.86%
Sin cambios	2	28.57%
Hematoma	1	14.29%

* Un paciente puede presentar más de un hallazgo radiológico.

La TAC evolutiva se realizó en 6 casos entre el día 15 y el día 50 del primer estudio (media de 28.33 días) y en otro caso a los 5 meses, este último fue uno de los dos casos que se mantuvieron sin cambios. En tres casos se verificó un aumento del número de las lesiones (en un caso de una a dos lesiones y en otros 2 casos de ninguna a una lesión cada uno), y en otro caso un aumento de tamaño de la que se veía en el primer estudio. En 2 casos la atrofia se incrementó en relación al estudio anterior, en uno en forma asimétrica, más marcada del lado de la lesión. En otro caso la atrofia fue unilateral y apareció "de novo" junto con una lesión focal, esto ocurrió en el único caso que tenía una TAC de cráneo inicial rigurosamente normal.

Se realizó RM craneal en 10 pacientes, uno de ellos el único al cual no se le realizó TAC de cráneo. Las principales características de la misma, en cuanto al número de lesiones, siempre hiperintensas en T2, y su localización anatómica se encuentran reflejadas en las Tablas 41 a la 43. En todos los casos en los que se realizó tanto TAC de cráneo como RM craneal (9 casos), esta última mostró más lesiones, salvo en un caso, el único con sólo una lesión en TAC y RM, lo que indica una mayor sensibilidad de la RM para detectar mayor número de lesiones que la TAC de cráneo. La RM se realizó en 2 de los 3 casos con TAC de cráneo inicial no diagnóstica, detectando lesiones. La RM siempre que se realizó demostró lesiones.

Tabla 41.- Número de lesiones en la RM craneal (10 casos).

	Nº	%
Una	1	10%
Dos	5	50%
Tres	1	10%
Cuatro	2	20%
Incontables	1	10%

Tabla 42.- Localización de las lesiones en la RM craneal (9 casos, 22 lesiones).*

	Nº	%
Supratentorial	16	72.73%
Infratentorial	6	27.27%

* Se excluye el caso con lesiones "incontables".

Tabla 43.- Localización anatómica de las 22 lesiones focales (9 casos).*

	Nº	%
Frontal	2	9.09%
Fronto-temporal	1	4.55%
Fronto-parietal	1	4.55%
Parietal	2	9.09%
Parieto-occipital	4	18.18%
Occipital	1	4.55%
Hemisférica	1	4.55%
Ganglios de la base	4	18.18%
Tronco cerebral	5	22.73%
Cerebelo	1	4.55%

* Se excluye el caso con lesiones "incontables".

De las 6 lesiones infratentoriales, dos ocurrieron en un mismo enfermo. Si a estos 5 pacientes les sumamos el enfermo con lesiones "incontables" de distribución universal, tenemos un porcentaje de aparición de lesiones de localización infratentorial de un 60%.

Siete (31.82%) de las 22 lesiones comprometían más de un lóbulo cerebral, una lesión afectaba un hemisferio entero (4.55%).

La media de lesiones visualizadas en la RM craneal por enfermo, excluyendo al paciente con lesiones "incontables", fue de 2.44. La media de lesiones entre los pacientes con clínica "focal" fue de 2.60 y la de los pacientes con clínica "mixta" de 2.25.

Se realizó EEG en 5 enfermos, observándose en todos un enlentecimiento difuso, en 3 casos asimétrico, con un mayor enlentecimiento del lado de la lesión.

Se practicó PL a todos los enfermos. Todos presentaban en el LCR una celularidad normal (menos de 5 cel/mm³). La glucorraquia fluctuó entre 45 y 64 mg/dl,

con una media y d.t de 55.81 ± 6.17 mg/dl, estando siempre dentro de límites normales. La proteinorraquia osciló entre 18 y 52 mg/dl, con una media y d.t. de 29.72 ± 11.52 mg/dl, sólo en 2 casos (18.18%) se objetivó una cifra superior a lo normal (hasta 45 mg/dl), un caso con 46 y otro con 52 mg/dl. La IgG se determinó en 6 casos, fluctuando entre 5 y 10 mg/dl, con una media de 6.83 mg/dl, su relación con las proteínas totales siempre fue anormal, representando siempre más de un 10% de las mismas. El proteinograma se realizó en 2 oportunidades, en ambas fue patológico, en un caso con un perfil policlonal y en otro oligoclonal. El estudio microbiológico del LCR siempre resultó negativo. El anticuerpo anti-VIH fue positivo en 4 de los 5 casos en los que fue determinado, y el antígeno VIH en ninguna de las 4 ocasiones en que fue determinado.

La ADA en el LCR se determinó en 4 casos, fluctuando entre 0 y 1.8 UI/ml, con una media de 0.65 UI/ml. La B2M se determinó en 6 casos, oscilando entre 1.4 y 7.9 ug/ml, con una media de 3.9 ug/ml. Sólo un caso (16.67%) presentó una B2M normal (por debajo de 2 ug/ml).

En tres enfermos se realizó biopsia cerebral, resultando en 2 casos LMP y en el tercero LMP más toxoplasmosis.

En 10 pacientes se ensayó tratamiento antitoxoplasma por lo menos durante 3 semanas, hasta que se verificó progresión clínica y radiológica, o se obtuvieron los resultados de la biopsia. Cuatro pacientes recibieron además tratamiento esteroideo. Un caso se trató con vidarabina. En 6 casos se inició tratamiento con zidovudina, y en 3 se continuó con la que ya tenían pautada.

Todos los pacientes salvo uno sufrieron deterioro clínico en el tiempo de seguimiento. La Tabla 44 esquematiza los principales motivos del empeoramiento clínico.

Tabla 44.- Causas de empeoramiento clínico (11 casos).*

	Nº	%
Deterioro cognitivo	5	45.45%
Crisis comiciales	4	36.36%
Movimientos anormales	3	27.27%
Aumento hemiparesia	2	18.18%

* Un paciente puede sufrir más de una forma de empeoramiento.

La causa más frecuente de empeoramiento clínico fue el deterioro cognitivo, que generalmente fue global y rápidamente progresivo. Los movimientos anormales fueron en un caso hemicorea, en otro automatismos y en otro parkinsonismo. Un paciente desarrolló un incremento de su hemiparesia debido a un hematoma cerebral en la región de la lesión, revirtió clínica y radiológicamente con tratamiento esteroideo. Otros motivos de deterioro fueron afasia y clínica de tronco cerebral progresivas. Cuando se comparó la existencia de un deterioro clínico progresivo con el grupo control, se obtuvo significación estadística ($p=0.0003$).

El tiempo de ingreso osciló entre los 2 días de un paciente ingresado para biopsia cerebral y los 270 días de un enfermo que presentaba problemática social, presentando una media y d.t. de 59.72 ± 74.97 días, sin diferencias estadísticamente significativas con el grupo control, cuya media y d.t. era de 21.22 ± 30.51 días.

El tiempo de supervivencia, hasta el exitus o el "cierre" de los protocolos, fluctuó entre 67 y 300 días, con una media y d.t. de 156.54 ± 99.60 días, cifra que fue significativamente más baja ($p=0.005$) que la del grupo control, cuya media y d.t. era de 271.35 ± 263.79 días.

En el período de seguimiento fallecieron 7 enfermos (63.64%) de causa estrictamente neurológica. Seis por la LMP y uno por la LMP más otra lesión cerebral sobreimpuesta que no fue finalmente filiada y se encuentra desarrollada en el capítulo de "Lesiones cerebrales no filiadas". Los 7 pacientes que fallecieron presentaron un

tiempo de supervivencia medio de 118.14 días. Esta elevadísima frecuencia de exitus de origen neurológico fue estadísticamente significativa ($p=0.0047$) cuando se comparó con el grupo control. Los 4 pacientes (36.36%) que al cierre de este estudio no habían fallecido presentaban severo déficit neurológico, en tres de ellos progresivo (hemiparesia, clínica de tronco cerebral y parkinsonismo). Sólo un paciente (9.09%) presentaba la misma clínica (hemianopsia) del momento del diagnóstico 8 meses después. En total, sólo 4 pacientes (36.36%) habían sobrevivido más de 6 meses a la enfermedad, siempre con déficit neurológico severo.

Tenemos pues una mortalidad del 63.64% y una morbilidad del 36.36%, lo que hace una morbimortalidad del 100%.

La mediana del tiempo de supervivencia en el estudio de mortalidad (ver Figura 13) fue de 130.71 días. La gráfica de la supervivencia fue idéntica para los exitus de origen neurológico como para los exitus en su conjunto, ya que todos los pacientes fallecieron de causa neurológica.

5.4.2.- LMP DIAGNOSTICO MIXTO

Se realizó este diagnóstico en un paciente varón heterosexual, de 37 años de edad. Una vez iniciada la recuperación clínico-radiológica de la recaída de una toxoplasmosis cerebral, desarrolló hemiparesia izquierda y movimientos involuntarios del miembro superior izquierdo. En la TAC de cráneo presentó una nueva lesión hipodensa parietal derecha no captante de contraste. El paciente finalmente falleció de otra IO, sin nueva afectación neurológica.

5.4.3.- LMP RESULTADOS FINALES

La Tabla 45 ofrece los resultados finales de este capítulo.

Tabla 45.- LMP, resultados finales.

	Nº	Mortalidad	Morbilidad
Diagnóstico principal	11	63.64%	36.36%
Diagnóstico mixto	1	0.00%	100.00%
Resultados finales	12	58.33%	41.67%

La suma de la mortalidad (58.33%) y la morbilidad (41.67%) representan un 100%. Ningún paciente superó esta enfermedad. El paciente con el diagnóstico de "LMP diagnóstico mixto" fue el único que falleció de una IO diferente, el resto de los exitus de esta serie se debieron a la LMP.

5.5.- TOXOPLASMOSIS VERSUS LMP

Los datos informatizados de los pacientes con el diagnóstico de "Toxoplasmosis primer episodio" (31 pacientes) fueron comparados con los pacientes diagnosticados de "LMP diagnóstico principal" (11 pacientes), con el fin de aportar datos que permitieran establecer con mayor precisión el diagnóstico diferencial entre ambas entidades, ya que son las dos causas más frecuentes de lesión cerebral focal en este estudio de 142 enfermos con complicaciones neurológicas relacionadas con la infección VIH.

En cuanto a los datos de filiación, se apreciaron diferencias en la edad de ambos grupos de enfermos, el primero ("Toxoplasmosis primer episodio") tenía una edad media y d.t. de 32.48 ± 6.57 años y el segundo de 37.63 ± 10.32 años ($p=0.063$).

En el apartado de motivo de consulta, los 17 casos con cefalea del primer grupo frente a ningún caso del segundo grupo, presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0047$). Mayor significación estadística se encontró en la fiebre ($p=0.0009$), que fue motivo de consulta en 20 casos de toxoplasmosis y en ninguno de LMP. Once enfermos con toxoplasmosis cerebral presentaron alteración del nivel de conciencia frente a ningún enfermo del segundo grupo, obteniéndose una tendencia ($p=0.0574$). La aparición de trastorno del lenguaje (2 casos de toxoplasmosis y 4 de

LMP) también mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0321$). Por último, mostró diferencia estadísticamente significativa el tiempo de evolución de la clínica, cuya media y d.t. fue en el primer grupo de 10.77 ± 7.16 días y en el segundo de 28.63 ± 25.43 ($p=0.043$).

La temperatura corporal en el primer grupo presentó una media y d.t. de $37.67 \pm 0.95^\circ\text{C}$ y en el segundo una media y d.t. de $36.64 \pm 0.48^\circ\text{C}$, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p < 0.0001$).

Ningún epígrafe de la exploración neurológica mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Entre las pruebas complementarias destacaron los linfocitos CD4 sanguíneos, en el primer grupo de toxoplasmosis la media y d.t. de los mismos fue de 50.45 ± 50.29 cel/mm³ y en el segundo grupo la media y d.t. fue de 91.81 ± 71.54 cel/mm³, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0.043$).

La positividad de la serología IgG anti-toxoplasma sanguínea fue más frecuente entre los pacientes con el diagnóstico de toxoplasmosis ($p=0.0248$).

El dato de la TAC de cráneo que mejor diferenció ambos grupos fue la captación de contraste, que se apreció en 25 casos de toxoplasmosis cerebral y en ningún caso de LMP ($p < 0.00001$). La ausencia de edema circundante ($p=0.0002$) y efecto de masa ($p=0.0112$), también permitió identificar a los pacientes con LMP. El número de lesiones (única en 18 casos de toxoplasmosis y en 6 de LMP) no fue útil para diferenciar ambos grupos.

Cuando se dispuso de TAC de cráneo y RM craneal en el mismo enfermo, la RM mostró más lesiones que la TAC de cráneo en el 50% de los pacientes con toxoplasmosis cerebral y en el 88.89% de los casos con LMP.

Se encontraron diferencias en los datos bioquímicos del LCR. Se realizó PL en 11 pacientes con toxoplasmosis y en los 11 pacientes con LMP. La celularidad media y d.t. en el LCR del primer grupo fue de 4.45 ± 4.18 cel/mm³ y en el segundo grupo de 1.18 ± 0.40 cel/mm³ ($p=0.027$). La proteinorraquia media y d.t. del primer grupo fue de 66.81 ± 26.23 mg/dl y la del segundo grupo 29.72 ± 11.52 mg/dl ($p=0.001$). Finalmente la glucorraquia media y d.t. de los pacientes con toxoplasmosis fue de 49.00 ± 8.25 mg/dl y la del segundo grupo fue de 55.81 ± 6.17 mg/dl ($p=0.040$).

El desarrollo de un deterioro clínico progresivo en un caso de "Toxoplasmosis

primer episodio" y en 10 casos de "LMP diagnóstico principal" mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.00001$).

El tiempo de supervivencia también mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en el primero la media y d.t. fue de 309.9 ± 217.2 días y en el segundo 156.54 ± 99.60 días ($p = 0.003$).

En cuanto a la mortalidad, el único caso de exitus por la enfermedad en estudio en el grupo de "Toxoplasmosis primer episodio", frente a los 7 exitus por la "LMP diagnóstico principal", pusieron de manifiesto diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$). Esta diferencia disminuyó, cuando se compararon los resultados totales de ambas series, 5 exitus sobre un total de 33 enfermos con toxoplasmosis y 7 exitus sobre un total de 12 enfermos con LMP ($p = 0.0119$).

5.6.- LESION CEREBRAL NO FILIADA

Este diagnóstico se realizó en 11 pacientes, que sobre un total de 142 de esta serie de enfermos con complicaciones neurológicas por la infección VIH, representan un 7.75%. En 9 casos fue el único diagnóstico de estos enfermos, que desarrollaremos bajo el título de "LCNF diagnóstico principal". En 2 ocasiones el diagnóstico ocupó un segundo lugar, estos casos los desarrollaremos bajo el título de "LCNF diagnóstico mixto".

5.6.1.- LCNF DIAGNOSTICO PRINCIPAL

Seis pacientes (66.67%) eran varones y 3 (33.33%) mujeres. Cinco (55.56%) pertenecían al grupo de riesgo para la infección VIH de ADVP, ninguno activo en el momento de realizarse el diagnóstico de LCNF. Tres (33.33%) eran homosexuales y 1 (11.11%) heterosexual. La edad media y d.t. de los enfermos era de 34.55 ± 8.32 años. Seis enfermos (66.67%) estaban diagnosticados de SIDA previamente, 5 de ellos seguían tratamiento con zidovudina. En otros dos casos (22.22%) la seropositividad era conocida pero sin criterios de SIDA. En un enfermo (11.11%) el diagnóstico de LCNF coincidió con la detección de anticuerpos anti-VIH.

Entre los distintos datos del apartado de filiación, cuando fueron comparados

con el grupo control, sólo en uno se objetivó una tendencia ($p=0.0676$), era la existencia de un diagnóstico previo de sarcoma de Kaposi, en un caso limitado al pene y en otro visceral, este último paciente sufrió 2 meses antes un déficit neurológico isquémico reversible (RIND), con afectación del territorio cerebral que luego ocuparía la LCNF. En un caso el diagnóstico de LCNF coincidió con el diagnóstico de una retinitis por CMV.

Los principales motivos de consulta se hallan reflejados en la Tabla 46.

Tabla 46.- LCNF. Motivos de consulta (9 casos).

	Nº	%
Cefalea	3	33.33%
Fiebre	3	33.33%
Diplopia	3	33.33%
Crisis	3	33.33%
Trast. lenguaje	2	22.22%
Hemiparesia	2	22.22%
Trast. marcha	2	22.22%
Otros	3	33.33%

El apartado "Otros" de la Tabla 46 corresponde a un caso de alteración de la conciencia, otro de monoparesia y otro de vértigo. Las causas más frecuentes de consulta fueron cefalea, fiebre, diplopia y crisis comicial, todas con similar porcentaje (33.33%). El tiempo de evolución de la clínica presentó una media y d.t. de 10.44 ± 18.84 días, con significación estadística ($p=0.003$) en su comparación con el grupo control, que presentó una media y d.t. de 37.11 ± 60.86 días.

Los principales hallazgos de la exploración neurológica se muestran en la Tabla 47.

Tabla 47.- Hallazgos de la exploración neurológica.

	Nº	%
Hemiparesia	4	44.44%
Estupor	3	33.33%
Sexto par	3	33.33%
Afasia	2	22.22%
Dismetría	2	22.22%
Otros	5	55.56%

El apartado "Otros" de la Tabla 47 corresponde a casos aislados de desorientación, disartria, tercer par, séptimo par y monoparesia. Se objetivó con mayor frecuencia en la exploración neurológica hemiparesia (44.44%), estupor (33.33%) y afectación del sexto par craneal (33.33%). La temperatura media y d.t. fue de $37.22 \pm 1.17^\circ\text{C}$, sin diferencias estadísticamente significativas con el grupo control que tenía una media y d.t. de $37.27 \pm 0.96^\circ\text{C}$.

La agrupación de las manifestaciones clínicas mostró 6 casos (66.67%) con clínica "focal" y 3 casos (33.33%) con clínica "mixta", ningún caso presentó clínica de tipo "difusa" exclusivamente.

Sólo 1 apartado de las pruebas complementarias presentó significación estadística. La media y d.t. de los linfocitos CD4 sanguíneos de este grupo fue de 31.85 ± 21.78 cel/mm³ y la del grupo control 114.84 ± 149.24 cel/mm³ ($p < 0.0001$).

Los hallazgos de la TAC de cráneo en el momento de presentación de la clínica están reflejados en la Tabla 48.

Tabla 48.- Resultados de la TAC de cráneo.

	Nº	%
Normal	1	11.11%
Atrofia	2	22.22%
Lesión focal	6	66.67%

En 5 (83.33%) de los 6 casos con lesión focal, ésta era única. La localización de la misma fue en 2 casos en los ganglios de la base, en uno en región parietal, en otro en protuberancia y en otro en cerebelo. En un caso (16.66%) el número de lesiones era múltiple, consistía en 4 lesiones localizadas a nivel supratentorial en un sólo hemisferio.

Dos de los 4 pacientes en los que se realizaron estudios basales (sin la administración de contraste), mostraron lesiones hiperdensas. Dentro del grupo control compuesto por 39 pacientes en los que se realizó TAC de cráneo sin contraste, sólo otros dos presentaron lesiones hiperdensas, este dato mostró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0373$).

En todos los casos se realizó TAC de cráneo tras la administración de contraste, no produciéndose captación en 2 casos de lesión focal, otros dos lo hicieron en forma nodular (uno de éstos tenía una lesión hiperdensa en la TAC de cráneo basal), otro en forma de anillo, y el último, con múltiples lesiones, lo hizo tanto en forma nodular como en anillo (éste era el otro caso con lesiones hiperdensas en la TAC de cráneo basal).

En el estudio por imagen evolutivo, en 2 pacientes con TAC de cráneo inicial sin lesiones, una TAC y una RM posteriores en cada caso tampoco mostraron lesiones focales. En el tercer caso con TAC de cráneo sin lesiones, no se realizó un segundo estudio por imagen y falleció a las 36 horas del ingreso. Los dos pacientes con lesiones en la fosa posterior presentaron en estudios sucesivos hidrocefalia, en un caso junto con una nueva lesión con captación nodular a nivel parietal. Uno de los pacientes con lesión única en ganglios de la base mostró en estudios sucesivos (TAC y RM), 4 nuevas

lesiones, tres supratentoriales y una infratentorial, con captación de contraste en anillo. En el segundo paciente con lesión en ganglios de la base no se realizaron estudios de control, fue trasladado poco tiempo después del diagnóstico a otro hospital. El paciente con la lesión parietal, presentó en una TAC posterior múltiples lesiones captantes en forma de anillo a nivel supratentorial y una RM mostró además daño difuso de sustancia blanca y afectación del cuerpo calloso. El estudio control del único paciente con múltiples lesiones en el momento de presentación, mostró un aumento del tamaño de las mismas y de su efecto de masa.

El EEG se realizó en 5 pacientes, resultando siempre patológico, en 3 casos con enlentecimiento difuso y en 2 casos con focos lesivos en región temporal.

Se realizó PL en 7 casos, mostrando el LCR hiperproteínoorraquia en 3 y pleocitosis moderada asociada a hipoglucoorraquia discreta (39 mg/dl) en uno de ellos. El antígeno VIH fue la única determinación que adquirió diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control, siendo positivo en los 3 casos en los que se determinó ($p=0.0281$).

Cada paciente recibió más de un fármaco ante el mal curso de su enfermedad. Se instauró tratamiento antitoxoplasma en 5 pacientes, antibioterapia adecuada para abscesos cerebrales purulentos en 4 enfermos, tuberculostáticos, ganciclovir y cotrimoxazol en 1 caso cada uno. Se asociaron esteroides en 4 pacientes.

En un paciente, con masa en fosa posterior e hidrocefalia, se instauró una derivación ventricular, aislándose desde el LCR abundantes colonias de *Rhodotorula* en cultivo único. Dos pacientes presentaron otra clínica en forma coincidente con el diagnóstico de LCNF, insuficiencia renal de origen no filiado en un caso e infección respiratoria en otro caso, esta última con buena evolución con cotrimoxazol.

Ocho pacientes fallecieron, el otro se perdió para seguimiento debido a que solicitó el alta voluntaria, presentando un deterioro neurológico de intensidad creciente en el momento del alta. El paciente que fue trasladado de hospital falleció un mes después, desconocemos la causa del exitus. Los otros 7 pacientes fallecieron de causa neurológica, directamente relacionada con el diagnóstico que nos ocupa. La existencia de un deterioro neurológico progresivo entre los pacientes con "LCNF diagnóstico principal" mostró significación estadística en su comparación con el grupo control ($p=0.0021$).

En su conjunto este diagnóstico de "LCNF diagnóstico principal", fue una de las más frecuentes causas de exitus en este estudio, en la comparación con los exitus del grupo control se obtuvo una tendencia ($p=0.0874$). Cuando la comparación se realizó considerando los exitus de origen estrictamente neurológico, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0072$).

El tiempo de supervivencia de estos enfermos fluctuó entre 1 y 295 días, con una media y d.t. de 68.77 ± 94.66 días, su comparación con la media y d.t. del grupo control, 275.08 ± 259.45 días, puso de manifiesto diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$).

La mediana del tiempo de supervivencia en el estudio de mortalidad (ver Figura 14) fue de 36.70 días, que se elevó a 42.00 días cuando se consideró sólo la mortalidad de origen neurológico.

La Tabla 49 muestra los diagnósticos de presunción luego del análisis detallado de las historias clínicas en cuestión. En ninguno de los pacientes se realizó necropsia.

Tabla 49.- LCNF. Probables etiologías.

	Nº	%
Toxoplasmosis	3	33.33%
Linfoma primario del SNC	2	22.22%
Sarcoma de Kaposi	1	11.11%
<i>Nocardia asteroides</i>	1	11.11%
Citomegalovirus	1	11.11%
<i>Rhodotorula</i>	1	11.11%

5.6.2.- LCNF DIAGNOSTICO MIXTO

Se realizó en dos pacientes. Uno de ellos era un varón de 28 años de edad con grupo de riesgo desconocido para la infección VIH. En el contexto de una Tb

diseminada, presentó clínica de disestesias dolorosas en los pies y trastorno de la marcha. En la exploración se detectaron datos compatibles con polineuropatía (igual que en el estudio electroneurofisiológico), pero con reflejos miotáticos exaltados, motivo por el cual se realizó una TAC de cráneo que mostró una pequeña lesión, con captación de contraste en forma de anillo, en hemisferio cerebeloso izquierdo. Una RM craneal no mostró más lesiones que la ya comentada, que era hipointensa en T2. La clínica de polineuropatía mejoró al añadirse al tratamiento con tuberculostáticos la zidovudina. No se realizaron estudios de imagen de control, en cualquier caso no presentó más sintomatología neurológica. El paciente falleció 3 meses después de una causa no neurológica. El diagnóstico de presunción fue el de tuberculoma cerebral.

El otro paciente era un varón de 27 años de edad, ex-ADVP, que estando en tratamiento tuberculostático por una Tb diseminada presentó un cuadro clínico compatible con demencia-SIDA, con TAC de cráneo y RM que mostraron atrofia cerebral sin más. Dos meses después, debido a empeoramiento del trastorno de conducta, se repitió la TAC de cráneo que mostró, al igual que en el caso anterior, una lesión en anillo en hemisferio cerebeloso izquierdo, sin efecto de masa. Se realizó PL que fue normal. Se pautó tratamiento antitoxoplasma y 2 meses después la lesión en una nueva TAC de cráneo continuaba igual. El paciente falleció a los 6 meses de una causa no neurológica. En este caso nuevamente se sospechó un tuberculoma cerebral.

5.6.3.- LCNF RESULTADOS FINALES

La Tabla 50 presenta los resultados finales del estudio de las LCNF.

Tabla 50.- LCNF, resultados finales.

	Nº	Mortalidad	Morbilidad
Diagnóstico principal	9	77.78%	22.22%
Diagnóstico mixto	2	0.00%	0.00%
Resultados totales	11	63.64%	18.18%

En 7 enfermos (77.78%) con "LCNF diagnóstico principal", se pudo demostrar un exitus relacionado con la misma. En 2 casos (22.22%) no se pudo constatar su evolución final, uno falleció de causa desconocida y otro se perdió para seguimiento, ambos presentaban déficit neurológico severo y progresivo.

En los 2 enfermos con "LCNF diagnóstico mixto", éste no implicó por sí mismo ninguna morbimortalidad.

Obtenemos una mortalidad final del 63.64% y una morbilidad del 18.18%, lo que hace una morbimortalidad total del 81.82%.

5.7.- NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El diagnóstico de neoplasia del SNC se realizó en 5 pacientes, lo que representa el 3.52% de los 142 enfermos de esta serie.

Todos los pacientes eran varones, con una edad media de 28.20 años. En 4 pacientes (80%) el grupo de riesgo para la infección VIH era la ADVP y en 1 (20%) era la homosexualidad. Dos pacientes (40%) estaban ya diagnosticados de SIDA, por diagnóstico previo de linfoma no Hodgkin (fuera del SNC), ninguno de ellos había sufrido IO previas. En los otros 3 enfermos (60%), el diagnóstico de afectación neoplásica del SNC coincidió con la detección de anticuerpos anti-VIH.

En sólo 1 caso se realizó el diagnóstico de LP-SNC. En otros 3 casos el diagnóstico fue de linfoma no Hodgkin sistémico de alto grado. En 1 caso el diagnóstico fue de sarcoma no epitelial, presumiblemente un linfoma, cuya estirpe última no fue filiada, por negativa del paciente a realizarse una biopsia incisional.

5.7.1.- LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Este paciente se presentó con una crisis parcial compleja secundariamente generalizada. En la exploración neurológica sólo se objetivó una hemianopsia homónima izquierda. La TAC de cráneo basal mostró una lesión isodensa a nivel parietooccipital derecho, que captaba contraste en forma de anillo, con discreto edema circundante y ningún efecto de masa. Se realizó una PL obteniéndose un LCR con 31 cel/mm³ (80% mononucleares), 94 mg/dl de proteínas y 52 mg/dl de glucosa, la

citología para estudio de malignidad fue negativa. El recuento de linfocitos CD4 en sangre periférica era de 140 cel/mm³. Se instauró tratamiento antitoxoplasma sin objetivarse mejoría. Se realizó una biopsia por craniectomía realizándose el diagnóstico de LP-SNC tipo B. A pesar de tratamiento con radioterapia (4.500 Gy), el paciente presentó deterioro progresivo con encefalopatía difusa y exitus, sin desarrollo de nueva focalidad neurológica. Una TAC de control mostró una situación similar de la lesión previamente descrita y la aparición de nuevas lesiones hipodensas a nivel de ambos lóbulos temporales. El tiempo de supervivencia fue de tres meses.

5.7.2.- LINFOMA NO HODGKIN SISTEMICO.

Para realizar una mejor descripción de estos 4 casos, les hemos subdividido en 2 grupos, por un lado un paciente con clínica parenquimatosa y por otro lado 3 pacientes con clínica infiltrativa meníngea.

5.7.2.1.- CLINICA PARENQUIMATOSA.

Se trataba de un paciente diagnosticado de linfoma no Hodgkin de alto grado tipo B 5 meses antes, en tratamiento quimioterápico. Se presentó con cefalea de 1 mes de evolución. En la exploración neurológica se objetivó hemiparesia derecha. La TAC de cráneo realizada directamente con contraste, mostró una lesión con captación nodular a nivel parietal izquierdo, sin edema circundante. La radiografía de tórax presentaba múltiples masas pulmonares compatibles con recaída del linfoma, hecho que fue demostrado con una punción pulmonar. Una PL mostró un LCR normal. El recuento de linfocitos CD4 sanguíneos era de 223 cel/mm³. Se instauró tratamiento con radioterapia holocraneal y esteroides, con rápida mejoría de la clínica hemisférica. Un mes después desarrolló lumbalgia y paraparesia, falleciendo finalmente a los 45 días por insuficiencia respiratoria. Una TAC de cráneo control no mostró mejoría de la lesión antes descrita, no se realizó mielografía.

5.7.2.2.- MENINGITIS LINFOMATOSA.

Tres pacientes se presentaron con clínica compatible con el diagnóstico de meningitis linfomatosa. En uno de ellos se había realizado 3 meses antes el diagnóstico de sarcoma inguinal. En los otros 2 pacientes, en forma simultánea con el diagnóstico de meningitis linfomatosa, se realizó el diagnóstico de linfoma no Hodgkin sistémico de alto grado tipo B, en uno con masa en cavum y en otro en axila.

Los tres pacientes presentaron como principal motivo de consulta diplopia. Dos se quejaban también de disestesias, uno en una hemicara y otro en la borla de la barba. Sólo uno tenía cefalea. El tiempo de evolución de la clínica fluctuó entre 20 y 30 días con una media de 23.33 días.

En la exploración neurológica, el nivel de conciencia y las vías largas estaban respetados en todos los pacientes. En los 3 casos se objetivaron alteraciones de los pares craneales, la frecuencia de afectación de los mismos se muestra en la Tabla 51.

Tabla 51.- Meningitis linfomatosa (3 casos). Afectación de pares craneales.*

	Nº	%
II	1	33.33%
III	3	100.00%
V	2	66.67%
VI	2	66.67%
VII	2	66.67%

* Se considera sólo una afectación aunque ésta sea bilateral.

En 2 casos la afectación del par craneal en cuestión fue bilateral, en un caso el tercer par y en otro caso el quinto par, en forma de hipoestesia en la barbilla por afectación distal de las terceras ramas. Sólo un paciente presentó signos meníngeos

positivos.

La TAC de cráneo mostró atrofia en 2 casos y fue normal en otro. Únicamente tenemos el recuento de linfocitos CD4 sanguíneos de un paciente: 165 cel/mm³.

En 2 casos el LCR mostró pleocitosis moderada de tipo mononuclear con 20 y 114 cel/mm³ e hiperproteíorraquia también moderada con 54 y 62 mg/dl. Sólo un caso presentó hipogluorraquia (11 mg/dl). El LCR fue normal en un caso. La citología del LCR fue diagnóstica en sólo un caso (33.33%). En todos los casos se descartó otras posibles causas de meningitis (Tb, criptococo, etc.).

Únicamente un paciente recibió tratamiento quimioterápico sistémico e intratecal, falleció 6 meses después, tras 2 recaídas a nivel del SNC, una en forma de cefalea más cialgia y otra en forma de encefalopatía.

Los otros dos pacientes fallecieron poco tiempo después del diagnóstico, uno a la semana y otro al mes, de infecciones respiratorias intercurrentes. Ambos tenían enfermedad neurológica progresiva.

5.7.3.- NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, RESULTADOS FINALES.

La mortalidad fue del 100%. La supervivencia media de los 5 pacientes en su conjunto fue de 76.40 días. La calidad de vida durante este corto período de tiempo fue mala en todos los enfermos.

5.8.- MENINGITIS TUBERCULOSA

Se realizó el diagnóstico de Mg Tb en 17 ocasiones en un total de 14 enfermos, ya que tres enfermos (21.43%) presentaron recidiva de la misma, representando un 9.86% de los 142 enfermos de esta serie. Ocupa la Mg Tb el cuarto lugar entre las complicaciones neurológicas en la serie que aquí presentamos, después de la toxoplasmosis, la demencia-SIDA y la PSD.

Cinco episodios (29.41%) fueron considerados Mg Tb definida y otros 12 (70.59%) probable, según los criterios aceptados para la clasificación de la misma (Ogawa et al, 1987).

Trece pacientes eran varones (92.86%) y 1 era mujer (7.14%). La edad media y d.t. era de 32.35 ± 8.42 años. El grupo de riesgo para la infección VIH era ADVP en 12 casos (85.71%), homosexualidad en 1 caso (7.14%) y desconocido en otro caso (7.14%).

En 5 (35.71%) de los 14 enfermos, el diagnóstico de la Mg Tb coincidió con la detección de anticuerpos anti-VIH. En el resto de los enfermos la infección por el VIH era conocida, en 5 de ellos (35.71%) con criterios de SIDA, todos estos enfermos habían sufrido afectación por *M. tuberculosis* previa, 4 en forma diseminada y el otro con afectación exclusivamente pulmonar. Entre los 4 enfermos (28.57%) que tenían infección por VIH pero no SIDA, 2 tenían otro factor de riesgo para la Mg Tb, ambos padecían una hepatopatía crónica, en un caso relacionada con el virus de la hepatitis B y en otro de origen alcohólico.

En cuanto a la situación terapéutica en los enfermos con diagnóstico previo de Tb, 4 (80%) habían abandonado voluntariamente la medicación antes de cumplir el período completo de tratamiento. Habían sido diagnosticados 4, 5, 10 y 17 meses antes. Sólo un paciente había completado de forma adecuada el tratamiento manteniéndose un total de 22 meses con isoniacida como profilaxis secundaria, un mes antes de presentarse con la clínica neurológica se le había retirado dicho medicamento.

En los 3 casos en los cuales se detectó recidiva de la Mg Tb, ésta se produjo en los 4, 7 y 10 meses del primer diagnóstico. Los dos primeros casos se produjeron por abandono de la medicación y en el tercer caso la rifampicina había sido suspendida en forma correcta un mes antes y el paciente sólo recibía isoniacida.

Dado que el grupo de pacientes con recidiva de Mg Tb es reducido (3 casos), se han añadido al grupo de pacientes con primer diagnóstico de Mg Tb (14 casos), para manejarles como un sólo grupo a efectos estadísticos.

Los principales motivos de consulta se representan en la Tabla 52.

Tabla 52.- Motivo de consulta (17 episodios).

	Nº	%
Cefalea	17	100.00%
Fiebre	13	76.47%
Alt. conciencia	5	29.41%
Alt. conducta	4	23.53%
Trast. lenguaje	2	11.76%
Alt. visión	2	11.76%

Los síntomas más frecuentes fueron cefalea (100%) y fiebre (76.47%), con menor frecuencia el motivo de consulta fue alteración de la conciencia (29.41%), alteración de la conducta (23.53%) y trastorno del lenguaje (11.76%). La media y d.t. de los días de evolución de la clínica en los casos de Mg Tb fue de 15.76 ± 15.60 días, con diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control, cuya media y d.t. era de 37.95 ± 62.38 días ($p=0.0001$).

Los principales hallazgos de la exploración se encuentran en la Tabla 53.

Tabla 53.- Hallazgos de la exploración (17 episodios).

	Nº	%
Signos meníngeos	11	64.70%
Desorientación	5	29.41%
Estupor	4	23.53%
Afasia	3	17.65%
Hemiparesia	1	5.88%
Sexto par	1	5.88%

Destacaron en la exploración la presencia de signos meníngeos (64.70%) y algún grado de alteración de la conciencia: desorientación en un 29.41% y estupor en un 23.53%. Con frecuencia se objetivó afasia (17.65%) y fueron infrecuentes los hallazgos de hemiparesia y afectación del sexto par. Un paciente presentó una coroiditis bilateral y otro una hemianopsia incongruente. Se detectó una exploración neurológica enteramente normal en el momento de presentación en 3 pacientes (17.65%).

Encontramos diferencia estadísticamente significativa en la temperatura ($p=0.004$), en el grupo que nos ocupa la media y d.t. de la misma fue de $37.91 \pm 1.04^\circ\text{C}$ y en el grupo control fue de $37.19 \pm 0.94^\circ\text{C}$.

El estadio clínico de la enfermedad según los criterios del "MRC" (Medical Research Council, 1948) en el momento de presentación de los 17 episodios de Mg Tb, se esquematiza en la Tabla 54.

Tabla 54.- Estadio clínico (17 episodios)*.

	Nº	%
I	5	29.41%
II	9	52.94%
III	3	17.64%

* Según los criterios del "MRC".

En cuanto a las exploraciones complementarias, existían diferencias estadísticamente significativas con el grupo control en el volumen corpuscular medio (VCM), la glucosa sanguínea, la gamma globulina, la IgG y la radiografía de tórax.

El VCM presentó una media y d.t. de $86 \pm 9.45 \text{ um}^3/\text{cel}$ en el grupo con Mg Tb y $92.73 \pm 11.13 \text{ um}^3/\text{cel}$ en el grupo control ($p=0.018$).

La glucemia media y d.t. del grupo que estudiamos fue de $108.58 \pm 26.62 \text{ mg/dl}$ y la del grupo control $94.26 \pm 19.52 \text{ mg/dl}$ ($p=0.007$). El sodio sérico no mostró

diferencia estadísticamente significativa con el grupo control.

La gamma globulina sérica media y d.t. del grupo con Mg Tb fue de 2.40 ± 0.66 g/dl y la del grupo control 1.73 ± 0.80 g/dl ($p=0.016$). La IgG media y d.t. del primer grupo fue de 2509.18 ± 1051.23 mg/dl y la del segundo grupo 1843.75 ± 769.56 mg/dl ($p=0.010$).

El recuento de linfocitos CD4 sanguíneos fluctuó entre 1 y 486 cel/mm³ con una media y d.t. de 139.12 ± 145.85 cel/mm³, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas con el grupo control.

Se realizó la intradermoreacción de Mantoux en 11 pacientes, siendo en todos negativa. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la comparación de este hallazgo con el grupo control.

Existía diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0008$) con el grupo control, cuando la variable en estudio fue la presencia de una radiografía de tórax anormal, hallazgo más frecuente entre los pacientes con Mg Tb.

Los principales hallazgos de la radiografía de tórax, que se realizó en todos los episodios, se encuentran representados en la Tabla 55.

Tabla 55.- Radiografía de tórax (17 episodios).

	Nº	%
Normal	6	35.29%
Infiltrado miliar	4	23.53%
Infiltr. interst. bilateral	2	11.77%
Infiltrado lobar	3	17.65%
Atelectasia laminar	1	5.88%
Adenopatías hiliares	1	5.88%

Los infiltrados lobares, se localizaron en dos casos en lóbulo superior y en un caso en lóbulo medio derecho.

A pesar de la elevada incidencia de radiografía de tórax anormal, sólo se obtuvo aislamiento microbiológico extrameníngeo de *M. tuberculosis* en 2 casos, en uno en una muestra de esputo y en otro en una muestra de orina.

Se realizó TAC de cráneo en 16 de los 17 episodios de Mg Tb, los principales hallazgos se encuentran representados en la Tabla 56.

Tabla 56.- TAC de cráneo (16 episodios).

	Nº	%	p
Normal	8	50.00%	n.s.
Realce meníngeo	3	18.75%	0.0011+
Hidrocefalia	3	18.75%	0.0043+
Lesión focal	1	6.25%	0.0198+
Atrofia	1	6.25%	n.s.

+ Chi-cuadrado respecto al grupo control.

La mayor diferencia estadísticamente significativa con el grupo control se encontró en la comparación del realce meníngeo ($p=0.0011$), que fue en 2 casos moderado y en otro (un caso de recidiva) severo. También se encontró diferencia estadísticamente significativa en la presencia de hidrocefalia ($p=0.0043$), que fue moderada en 2 casos (uno de ellos recidiva) y severa en otro caso (también recidiva).

La presencia de lesión focal se objetivó en forma de lesiones múltiples en 1 sólo caso. Su escasa frecuencia de aparición en el grupo de pacientes con Mg Tb, frente a la elevada frecuencia de lesiones focales en el grupo control, arrojaron una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0198$).

De los 11 pacientes con episodio único de Mg Tb, se realizó TAC de cráneo evolutiva en 6 casos, en todos salvo en uno por un empeoramiento clínico. El único en

el cual se realizó para control de las lesiones focales que presentaba, se constató un aumento de las mismas, a pesar de la marcada mejoría clínica que experimentaba el paciente. La Tabla 57 esquematiza los principales hallazgos nuevos de la TAC control, no se incluyen los hallazgos de la TAC en los episodios de recidiva que ya están comentados en la Tabla 56. Sí se comenta la única TAC evolutiva realizada en uno de los 3 casos de recidiva, que era normal, se trataba de un caso que al recidivar presentó hidrocefalia que mejoró después de una derivación.

Tabla 57.- TAC de cráneo evolutiva (7 episodios).*

	Nº	%
Lesiones focales	3	42.86%
Realce meníngeo	2	28.57%
Hidrocefalia	2	28.57%
Multiinfarto	1	14.29%
Normal	1	14.29%

* Dos casos presentaban lesión mixta, realce meníngeo más lesión focal en un caso y en otro más hidrocefalia.

Se realizó RM craneal en 5 casos, no aportando más datos que la TAC de cráneo en ninguno. En 2 se objetivó captación meníngea, en otro hidrocefalia y en otros 2 fue normal, a pesar de que ambos tenían clínica de encefalopatía.

Se realizó PL en todos los enfermos, la celularidad del LCR fluctuó entre 20 y 1440 cel/mm³, la media y d.t. fue de 368.88 ± 424.32 cel/mm³. Ningún paciente presentó una celularidad normal en el LCR. La distribución de los casos por cuantía de la celularidad se representa en la Tabla 58.

Tabla 58.- Celularidad del LCR (17 episodios).*

	Nº	%
20 a 100	5	29.41%
100 a 500	9	52.94%
500 a 1000	1	5.88%
1000 a 1500	2	11.76%

* Expresada en cel/mm³.

El recuento diferencial de la celularidad de los 17 episodios se muestra en la Tabla 59.

Tabla 59.- Recuento diferencial (17 episodios).

	Nº	%
Predominio de linfocitos	8	47.06%
Predominio de neutrófilos	9	52.94%

Dos de los 9 casos con predominio de neutrófilos (22.22%) adoptaron la forma de "meningitis neutrofílica persistente". Uno de ellos el único caso con infección por *M. tuberculosis* multiresistente demostrado microbiológicamente.

Las proteínas fluctuaron entre 48 y 415 mg/dl con una media y d.t. de 199.82 ± 128.93 mg/dl. La distribución de los casos por la cuantía de la proteinorraquia se representa en la Tabla 60.

Tabla 60.- Proteinorraquia (17 episodios).*

	Nº	%
48 a 100	5	29.41%
100 a 200	8	47.06%
200 a 300	1	5.88%
300 a 400	2	11.77%
400 a 500	1	5.88%

* Expresada en mg/dl.

Ningún paciente presentó unos niveles de proteínas en el LCR normales (menos de 45 mg/dl).

La IgG en el LCR se determinó en 4 casos en el momento de presentación, oscilando entre 14 y 150 mg/dl, con una media y d.t. de 62.75 ± 60.97 mg/dl. Representando siempre más del 10% del total de proteínas, fluctuando este porcentaje entre 16.67% y 36.14%. En otros 4 casos se realizó en muestras obtenidas posteriormente al momento de presentación, fluctuando entre 15 y 78 mg/dl, también representando siempre más del 10% del total de proteínas. En ningún caso la IgG en el LCR fue normal.

Se realizó proteinograma en el LCR en 5 casos, siempre fue patológico, en 2 casos adoptó un perfil policlonal y en 3 casos fue de tipo oligoclonal.

La glucorraquia fluctuó entre 8 y 62 mg/dl con una media y d.t. de 30.35 ± 16.48 mg/dl. La distribución de los casos según la cuantía de la misma se expone en la Tabla 61.

Tabla 61.- Glucorraquia (17 episodios).*

	Nº	%
8 a 20	6	35.29%
20 a 45	9	52.94%
45 a 62	2	11.77%

* Expresada en mg/dl.

En todos los casos se detectó hipoglucorraquia. Aunque en dos casos la glucorraquia fue mayor de 45 mg/dl, en uno 61 mg/dl y en otro 62 mg/dl, estos valores representaron respectivamente el 36.96% y el 34.83% de sus respectivos niveles de glucosa sanguínea, por debajo del límite tolerado (60%) como rango de normalidad.

Todos los pacientes presentaron los parámetros bioquímicos elementales del LCR anormales.

La ADA fue determinada en 15 pacientes, sus valores en el momento de la presentación fluctuaron entre 4.7 y 43.9 UI/ml con una media y d.t. de 14.63 ± 11.29 UI/ml. Se consideró patológico el valor de ADA mayor de 9 UI/ml. La distribución de los casos según el valor de la ADA se muestra en la Tabla 62.

Tabla 62.- Valor de la ADA en el LCR (15 episodios).*

	Nº	%
4.7 a 9	5	33.33%
Mayor de 9	10	66.67%

* Expresada en UI/ml.

Tres de los 5 pacientes con niveles de ADA no patológico en el momento de presentación, tenían un recuento de linfocitos CD4 sanguíneos por debajo de 100 cel/mm³, un cuarto paciente mostró una cifra de linfocitos totales (no disponemos de recuento de linfocitos CD4 de este enfermo) de 480 cel/mm³. Solamente uno de esos 5 casos tenía más de 100 linfocitos CD4/mm³.

Se realizó ADA "evolutiva" en el LCR en 9 episodios, tres de los cuales eran pacientes que en la primera determinación habían dado un valor por debajo de 9 UI/ml. Se objetivó un nuevo valor de ADA patológico (mayor de 9 UI/ml) en 2 casos y una disminución del mismo en otro (en el primer estudio tenía un valor de ADA de 7.5 UI/ml). Si sumamos estos 2 casos con ADA patológico a los 10 previamente comentados (ver Tabla 62), tendremos una positividad de la ADA en 12 pacientes, lo que representa una sensibilidad del 80%.

Seis pacientes con ADA repetido, ya lo tenían patológico en la primera determinación, en todos se objetivó una disminución del mismo, en 2 casos precedida de una mayor elevación en relación con el valor basal.

Se realizó un test de Anova valorando la influencia del estadio clínico según el "MRC" en las variables, celularidad, proteinorraquia, glucorraquia y ADA en el LCR. Dicho test señaló que únicamente la glucorraquia estaba relacionada con el estadio clínico ($p=0.0076$). La glucorraquia media fue de 28.6 mg/dl en el estadio clínico I, 23.3 mg/dl en el estadio clínico II y 54.3 mg/dl en el estadio clínico III, diferenciando significativamente ($p < 0.05$) los estadios I y II respecto al estadio III (test de Newman Keuls).

El número de linfocitos CD4 sanguíneos no influyó en las distintas variables del LCR. Probablemente por el tamaño de la muestra, las particularidades de la ADA en el LCR y el recuento de linfocitos CD4 sanguíneos antes comentadas, no mostraron asociación estadística.

Los parámetros del LCR no influyeron ni en la mortalidad ni en las secuelas (diferencia de medias no significativas).

La B2M en el LCR fue determinada en 6 pacientes en la fase aguda de la enfermedad, sus valores fluctuaron entre 5.7 ug/ml y 11.7 ug/ml con una media de 7.65 ug/ml. Estas determinaciones fueron repetidas en la fase aguda (primer mes) de la enfermedad en 4 pacientes, objetivándose en todos un aumento de la misma. El

mínimo valor de aumento desde la situación basal fue de 0.6 ug/ml y el máximo de 2.3 ug/ml. En tres de los pacientes con B2M seriada se dispuso también de la ADA seriada en el LCR objetivándose un aumento paralelo de ambas, uno de estos pacientes tenía el primer valor de ADA no patológico.

La B2M en el LCR fue determinada en 2 pacientes una vez superada la fase aguda de la enfermedad, en ambos fue al tercer mes, en uno la B2M fue de 3.4 ug/ml (siendo la determinación en la fase aguda de 8.6 ug/ml) y en otro de 2.9 ug/ml, no disponiéndose en este enfermo de una determinación basal en la fase aguda de la enfermedad.

La tinción de Ziehl-Neelsen en el LCR se realizó en todos los casos, siendo siempre negativa.

El cultivo en medio de Lowenstein-Jensen resultó positivo en cuatro casos (23.53%), con crecimiento de *M. tuberculosis*. En 3 casos de primer episodio y en un caso de recidiva. La sensibilidad fue estudiada en sólo un caso, demostrándose resistencia a isoniacida y a rifampicina.

El antígeno VIH en el LCR fue determinado en 10 oportunidades, siendo positivo en 6 casos (60%).

En cuanto al tratamiento tuberculostático, éste se inició en 10 episodios (58.82%) en el primer día de ingreso, fluctuando su instauración en el resto de los enfermos entre el día 2 y el 14. Los principales esquemas terapéuticos utilizados se representan en la Tabla 63.

Tabla 63.- Pautas terapéuticas utilizadas (17 episodios).

	Nº	%
INH-RF-ET	7	41.18%
INH-RF-ET-PZ	7	41.18%
INH-RF	1	5.88%
INH-RF-PZ-STR	1	5.88%
INH-RF-ET-PZ-STR	1	5.88%

INH= isoniacida. RF= rifampicina. ET= etambutol. PZ= pirazinamida.

STR= estreptomina.

Las combinaciones más frecuentemente empleadas fueron: isoniacida, rifampicina y etambutol en 7 casos y la misma más pirazinamida en otros 7 casos. Sólo se utilizaron dos fármacos (isoniacida más rifampicina) en un paciente en tratamiento desde 5 meses antes por un episodio de Tb pulmonar con los mismos, que se presentó con un cuadro de meningitis neutrofilica y que inicialmente se interpretó como bacteriana. Se le pautaron los dos compuestos comentados más cefotaxima, posteriormente una vez superada la fase aguda de la enfermedad hubo crecimiento en los cultivos de *M. tuberculosis* (en dos muestras de LCR diferentes), se concluyó entonces que el paciente no tomaba en su domicilio de forma adecuada el tratamiento. Las otras dos pautas utilizadas se emplearon en 2 casos de abandono previo de la medicación por el paciente, en un paciente después de diagnosticarsele el primer episodio de Mg Tb y en otro después de una Tb diseminada. Este último caso que fue el único tratado con 5 drogas, fue también el único en el cual se detectó resistencia de *M. tuberculosis*, tanto a isoniacida como a rifampicina. Se incorporó en ese momento al tratamiento claritromicina y ciprofloxacino, a pesar de lo cual el paciente falleció poco tiempo después.

En 9 episodios se pautaron esteroides, en los 4 primeros días de ingreso en 7 pacientes, en otro en el día 13 y en otro en el día 38.

Se objetivó toxicidad en relación a los tuberculostáticos en 3 casos (21.43%), en 2 de ellos a los 4 y 9 meses de iniciado el tratamiento en forma de hepatitis (ambos tenían hepatopatía previa). En el tercer caso en el día 14 se suspendió etambutol debido a la sospecha de neuritis óptica tóxica. Sólo se detectó toxicidad relacionada con esteroides en un caso, en forma de hemorragia digestiva alta en el tercer día de tratamiento.

Las principales características del curso clínico se representan en la Tabla 64.

Tabla 64.- Curso clínico (17 episodios).

	Nº	%
Mejoría progresiva	7	41.18%
Deterioro clínico	10	58.82%

Una vez diagnosticados y tratados 7 episodios (41.18%), iniciaron su mejoría clínica en los primeros 7 días con una media de 5.85 días.

En otros 10 episodios (58.82%), se verificó un empeoramiento clínico, los principales motivos de este empeoramiento se esquematizan en la Tabla 65.

Tabla 65.- Causas de empeoramiento clínico (10 episodios).*

	Nº	%
TIA o RIND	3	30%
Hidrocefalia	2	20%
Lesión focal	2	20%
No filiado	2	20%
SIADH	1	10%
Sepsis <i>S. aureus</i>	1	10%

* Un caso presentó un RIND y un SIADH.

Las causas más frecuentes de empeoramiento clínico fueron las complicaciones de tipo vascular. Se presentaron en 3 pacientes, adquiriendo la forma de accidente isquémico transitorio (TIA) con afasia en un paciente y RIND en otros dos pacientes, en uno con afasia y en otro con hemiparesia. Aparecieron en un enfermo con hidrocefalia moderada y en otros 2 con TAC de cráneo normal. En los 3 casos su presentación fue precoz, uno en el día segundo de ingreso, otro en el tercero y otro en el quinto. En dos casos la clínica vascular motivó la instauración de esteroides; la evolución fue a la mejoría en los tres casos.

La hidrocefalia como complicación evolutiva (no en el momento de presentación) se objetivó en dos enfermos, en uno en el día 4 del ingreso y en otro en el día 25. En ambos únicamente se instauró tratamiento médico con esteroides, el primero mejoró quedando como secuelas deterioro y parálisis de múltiples pares craneales, el segundo paciente falleció.

Lesiones focales como causa de empeoramiento se constataron en 2 casos, en uno las lesiones focales fueron múltiples y la clínica se instauró en el día 33 del ingreso, se añadió entonces tratamiento antitoxoplasma y esteroideo sin mejoría, la necropsia fue compatible con Mg Tb y toxoplasmosis cerebral. En otro caso se objetivó la lesión focal en el día 19, la lesión era única y estaba localizada en tálamo, se

instauró tratamiento antitoxoplasma y se incrementó la dosis de esteroides que ya tenía pautados, con buena evolución. No es posible diferenciar en este caso toxoplasmosis de tuberculoma.

En dos pacientes se objetivó un empeoramiento clínico cuya causa última no fue filiada, en un caso de recidiva de Mg Tb el paciente presentó estupor y muerte de presentación súbita en el tercer día de ingreso, una TAC de cráneo realizada el día de ingreso había demostrado intensa captación meníngea, no se realizó TAC de cráneo en el momento del empeoramiento, ni tampoco necropsia. En otro caso, el empeoramiento fue tardío, en el día 22 y consistió en una encefalopatía difusa discreta pero persistente, con TAC y RMN craneales normales y parámetros del LCR en franca mejoría. El paciente volvió a la normalidad 2 meses después, sin tratamiento específico alguno.

Un paciente presentó en el día quinto de ingreso después de un RIND y con una moderada hidrocefalia de base, un SIADH. Había ingresado con un sodio de 124 meq/l y disminuyó hasta una cifra de 114 meq/l, que revirtió con restricción de líquidos.

Finalmente, un paciente empeoró y falleció de una causa no directamente relacionada con su Mg Tb, se trataba de una infección de shunt por *S. aureus* resistente a meticilina que no se pudo erradicar a pesar de múltiples cambios valvulares y tratamiento antibiótico adecuado. Esta complicación se presentó en el día 14 después de haber mejorado inicialmente tras la colocación de la derivación.

El tiempo de ingreso fluctuó entre 3 días (un paciente que falleció) y 69 días con una media y d.t. de 30.23 ± 18.39 días, no existiendo diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control.

Fallecieron 3 enfermos de causa directamente relacionada con la Mg Tb. Uno era una recidiva de Mg Tb y falleció el tercer día de ingreso de forma súbita. El segundo falleció en el día 25 debido a una hidrocefalia aguda, en el contexto de la única infección por *M. tuberculosis* resistente de esta serie. El tercer enfermo, falleció en el día 43 del ingreso después de desarrollar clínica focal, en la necropsia se identificó Mg Tb y toxoplasmosis.

Estos 3 exitus en los 14 enfermos de la serie dan una mortalidad del 21.43%. Si incluimos al enfermo que falleció como consecuencia de la infección del shunt por *S. aureus*, la mortalidad aumenta al 28.57%. Este último caso, junto con uno de los exitus ya comentados era una recidiva, lo que da una cifra de mortalidad de un 66.67%

en los episodios de recidiva.

De los 10 pacientes que sobrevivieron presentaron secuelas al alta 6. Cuatro presentaron un cuadro de encefalopatía, en 2 sin substrato estructural que lo explique, el tercero con una TAC de cráneo con multiinfarto (fue un paciente que presentó un RIND con estudio de TAC en la fase aguda que mostraba hidrocefalia sin más) y el cuarto con una TAC de cráneo con hidrocefalia y captación meníngea. En 2 de dichos pacientes (incluido aquél con multiinfarto cerebral) la clínica se resolvió espontáneamente entre los 10 y 45 días del alta. En otro caso, la evolución de este cuadro no se pudo contrastar ya que el enfermo falleció 1 mes después del alta de una infección respiratoria (probable *P. carinii*), sin evidencia de nueva afectación neurológica. En el último caso, con TAC de cráneo con hidrocefalia y captación meníngea, sólo disponemos de un seguimiento de dos meses, tiempo en el cual persistió el estado de encefalopatía y la afectación de múltiples pares craneales.

Otro paciente presentó como secuela al alta una disminución de la agudeza visual que revirtió sin otro tratamiento que los tuberculostáticos en 2 meses.

Finalmente el último caso con lesiones focales en el momento de presentación, sobrevivió con afasia y hemiparesia residuales, que mostraron muy discreta mejoría a lo largo de 24 meses de seguimiento.

Considerando las secuelas definitivas como aquellas en las que no constatamos una mejoría, independientemente del momento de la muerte, tenemos tres enfermos que las presentaron: en 2 casos encefalopatía y en otro afasia y hemiparesia. Lo que da una morbilidad, considerando el total de enfermos (14 pacientes) de un 21.43%. Este último porcentaje sumado a la mortalidad antes comentada nos da una incidencia de morbimortalidad de un 50%.

El único dato que se relacionó con la mortalidad fue el número de linfocitos CD4 sanguíneos, la media y d.t. de los que sobrevivieron fue de 168.4 ± 157.9 cel/mm³ y la de los que fallecieron 51.25 ± 34.5 cel/mm³ ($p=0.031$). Aunque también se observó que influyó en la mortalidad el número de linfocitos sanguíneos totales, existe una alta correlación entre éstos y los linfocitos CD4 (coeficiente de correlación de Pearson significativo con $p=0.01$). El número de linfocitos CD4 no se relacionó con las secuelas, los enfermos que las presentaron tenían una media y d.t. de linfocitos CD4 sanguíneos de 139.0 ± 123.0 cel/mm³. El estadio clínico de la Mg Tb en el momento

de presentación según los criterios "MRC", no influyó en la morbimortalidad.

La Tabla 66 presenta en forma esquemática las causas últimas y la condición diagnóstica de la Mg Tb (definida o probable) de los pacientes que fallecieron y la Tabla 67 el tipo de secuela, los motivos de las mismas y la condición diagnóstica de la Mg Tb de los enfermos que las presentaron.

Tabla 66.- Causas de exitus y condición diagnóstica.

<u>Causa del exitus</u>	<u>Condición</u>
Lesión focal (toxoplasmosis)	Definida
Hidrocefalia (M.t. multiresistente)	Definida
No filiada (muerte súbita)	Definida
Inf. de shunt y sepsis por S. aureus	Probable

Tabla 67.- Secuelas, motivo de las mismas y condición diagnóstica.

<u>Secuelas</u>	<u>Motivo</u>	<u>Condición</u>
Afasia y hemiparesia	¿Tuberculomas?	Probable
Encefalopatía	Hidrocefalia	Probable
Encefalopatía	No filiada	Probable

Cuando se compararon el número de exitus según la condición diagnóstica, tres entre los 5 enfermos de Mg Tb definida y uno entre los 12 pacientes de Mg Tb probable, se obtuvo una tendencia ($p=0.0525$).

Una vez dados de alta se dispone de un seguimiento de 8 de los 10 enfermos que sobrevivieron, este tiempo fluctuó entre 30 y 720 días con una media de 262.25 días. En este período fallecieron 2 enfermos, uno de infección respiratoria y otro de

una insuficiencia hepática. Al cierre de los protocolos 6 enfermos seguían vivos, 4 con tratamiento tuberculostático y 2 sin él, a uno se le suspendió al año de tratamiento sin evidencia de recidiva un año después y a otro a los 9 meses de tratamiento (por toxicidad hepática), sin evidencia de recidiva 5 meses después.

La mediana del tiempo de supervivencia en el estudio de mortalidad (ver Figura 15) fue de 397.51 días, que se elevaron a más de 720 días cuando se consideró sólo la mortalidad de origen neurológico.

Ni el tiempo de supervivencia, ni la mortalidad presentaron diferencias estadísticamente significativas en su comparación con el grupo control.

5.9.- MENINGITIS CRIPTOCOCICA.

El diagnóstico de MC se realizó en 7 pacientes, lo que representa el 4.93% de los 142 enfermos con complicaciones neurológicas relacionadas con la infección por VIH de esta serie.

Todos los pacientes eran varones, con una edad media y d.t. de 33.0 ± 7.21 años. El grupo de riesgo para la infección por VIH era la homosexualidad en 4 casos (57.14%) y la ADVP en 3 casos (42.86%). Cuando se comparó la homosexualidad con los otros grupos de riesgo (ADVP, heterosexualidad y desconocido) en su conjunto, en relación con el grupo control, la MC fue significativamente más frecuente entre los pacientes homosexuales ($p=0.0349$).

En todos los pacientes la seropositividad para el VIH era conocida previamente, en 5 casos con criterio de SIDA (71.43%), 4 de estos pacientes estaban en tratamiento con zidovudina.

Los principales motivos de consulta se expresan en la Tabla 68.

Tabla 68.- Motivos de consulta.

	Nº	%
Cefalea	4	57.14%
Fiebre	3	42.86%
Alter. conciencia	3	42.86%
Alter. conducta	1	14.29%
Alter. visión	1	14.29%
Crisis comiciales	1	14.29%

Los motivos de consulta más frecuentes fueron cefalea (57.14%), fiebre y alteración de la conciencia, con un 42.86% cada uno. La media y d.t. del tiempo de evolución de la clínica fue de 25.0 ± 25.48 días, sin diferencia estadísticamente significativa con el grupo control, cuya media y d.t. era de 36.12 ± 60.69 días.

Los principales hallazgos de la exploración neurológica se muestran en la Tabla 69.

Tabla 69.- Hallazgos de la exploración neurológica.

	Nº	%
Desorientación	2	28.57%
Estupor	2	28.57%
Signos meníngeos	3	42.86%
Edema de papila	1	14.29%
Normal	2	28.57%

Destacaron en la exploración, algún grado de alteración del nivel de conciencia, ya sea la desorientación (28.57%) o el estupor (28.57%) y los signos meníngeos (42.86%). Tres de los 4 casos que presentaron en la exploración alteración del nivel de conciencia tenían signos meníngeos positivos. En 2 pacientes (28.57%) la exploración neurológica era rigurosamente normal, uno de los cuales se presentó únicamente con cefalea y otro con un síndrome febril prolongado. La media y d.t. de la temperatura fue de $37.67 \pm 0.55^{\circ}\text{C}$, sin diferencia estadísticamente significativa con el grupo control, cuya media y d.t. era de $37.25 \pm 0.98^{\circ}\text{C}$. Cuatro de los siete pacientes (57.14%), presentaron fiebre.

La radiografía de tórax fue normal en los 7 pacientes. Se realizaron hemocultivos en 6 pacientes creciendo *C. neoformans* en 4 (66.67%), en 2 pacientes se aisló *C. neoformans* en orina.

Se realizó determinación de antígeno criptocócico en suero en 4 ocasiones. En un caso mostró una titulación de 1/8, el único caso sin clínica neurológica alguna al cual se le realizó una PL por un síndrome febril prolongado. En los otros 3 casos esta titulación osciló entre 1/4000 y 1/16000.

La única determinación hematológica que mostró diferencia estadísticamente significativa con el grupo control fue el recuento de linfocitos CD4 sanguíneos, cuya media y d.t. en el grupo que nos ocupa era de 40.0 ± 36.15 cel/mm³ y en el grupo control 113.92 ± 148.97 cel/mm³ ($p=0.002$).

Se realizó TAC de cráneo en todos los casos, sus hallazgos se muestran en la Tabla 70.

Tabla 70.- Resultados de la TAC de cráneo.

	Nº	%
Normal	3	42.86%
Atrofia	3	42.86%
Lesión focal	1	14.28%

El único paciente con lesión focal en la TAC, no presentaba focalidad neurológica en el momento de la consulta, fue tratado con medicación para *C. neoformans* durante 2 semanas con franca mejoría de los parámetros bioquímicos del LCR, sin embargo desarrolló focalidad neurológica objetivándose en la TAC un aumento del tamaño de la lesión. Se añadió tratamiento antitoxoplasma con resolución tanto clínica como radiológica.

Se realizó EEG en 5 pacientes, mostrando en todos enlentecimiento difuso, salvo en uno que presentaba un foco de ondas lentas a nivel temporal izquierdo.

En todos los pacientes se efectuó PL, la celularidad del LCR fluctuó entre 2 y 940 cel/mm³. La distribución de la cuantía de la misma, según los casos, se representada en Tabla 71.

Tabla 71.- Celularidad del LCR.*

	Nº	%
Menos de 5	3	42.86%
De 5 a 20	2	28.57%
De 20 a 1000	2	28.57%

* Expresada en cel/mm³.

La media y d.t. de la celularidad en el LCR fue de 171.14 ± 348.21 cel/mm³, tres pacientes (42.86%) tenían un recuento celular normal. Tres de los 4 casos con pleocitosis, presentaban un predominio mononuclear.

La proteinorraquia fluctuó entre 32 y 142 mg/dl, la distribución según su cuantía se representa en la Tabla 72.

Tabla 72.- Proteinorraquia.*

	Nº	%
Menos de 45	1	14.29%
45 a 100	5	71.43%
100 a 150	1	14.29%

* Expresada en mg/dl.

La media y d.t. de la proteinorraquia fue de 75.28 ± 33.66 mg/dl, sólo un paciente (14.29%) presentó una cifra normal. Se midió en forma simultánea la IgG en 4 casos, representando siempre más del 10% de la proteinorraquia total. Se realizó proteinograma en 2 casos resultando en uno normal y en otro patológico con un perfil oligoclonal.

La glucorraquia fluctuó entre 3 y 62 mg/dl, la distribución de la misma según su cuantía está representada en la Tabla 73.

Tabla 73.- Glucorraquia.*

	Nº	%
0 a 20	2	28.57%
20 a 45	3	42.86%
45 a 62	2	28.57%

* Expresada en mg/dl.

La media y d.t. de la glucorraquia fue de 32.57 ± 22.82 mg/dl, sólo 2 pacientes

presentaron cifras normales (28.57%).

Se midió la ADA en el LCR en 6 casos, sus valores fluctuaron entre 0 y 9.4 UI/ml, con una media y d.t. de 2.70 ± 3.76 UI/ml. Sólo un caso presentó un valor de ADA patológico (> de 9 UI/ml)

La visualización con el método de tinta china y el cultivo en el medio de agar-Sabouraud-dextrosa del LCR, que se realizaron en todos los casos, siempre fueron positivos.

La determinación del antígeno criptocócico en el LCR se realizó en 6 casos. En uno el título fue de 1/8, el mismo paciente que presentó esa misma titulación en suero. En otro caso fue de 1/1024, en 3 casos de 1/4000 y en otro de 1/8192.

Una vez instaurado el tratamiento, en el LCR de control realizado en el primer mes del diagnóstico, se objetivó mejoría del perfil bioquímico en todos los casos. La visualización con tinta china se negativizó en sólo un paciente (14.29%) y el cultivo también en sólo un paciente (14.29%), diferente al anterior. El título del antígeno criptocócico disminuyó en 5 de los 6 casos en que fue determinado, sin llegar a negativizarse en ninguno, sólo un caso presentó un aumento del mismo, pasó de 1/4000 a 1/8000, se trataba del único caso que falleció en el primer mes del diagnóstico.

En todos los pacientes se pautó tratamiento, tanto de ataque como de mantenimiento, en 4 casos se eligió anfotericina B y en 3 fluconazol.

Dos pacientes (28.57%) fallecieron por la MC. Uno en el primer mes del diagnóstico, había acudido por cefalea y en la exploración se objetivó sólo edema de papila, los tratamientos empleados, primero anfotericina B y luego fluconazol, tuvieron que ser suspendidos por incremento de la leucopenia que ya presentaba el paciente; desarrolló crisis comiciales y en el LCR el título del antígeno criptocócico aumentó, falleció finalmente de una infección respiratoria, probablemente producida por *P. carinii*. Otro paciente falleció a los 11 meses del diagnóstico, inicialmente fue tratado con anfotericina B, que fue cambiada a fluconazol por el desarrollo de insuficiencia renal, presentando una buena respuesta clínica. A los 5 y 11 meses presentó recidivas debido a discontinuación voluntaria del tratamiento, en la segunda falleció, esta última recidiva cursó con crisis comiciales y disminución del nivel de conciencia, ambas recidivas se acompañaron de un aumento del título de antígeno criptocócico en el LCR.

Dos pacientes (28.57%) presentaron empeoramiento clínico a pesar del

tratamiento correcto. Un paciente en tratamiento de mantenimiento con fluconazol, 200 mg. cada 24 horas, presentó a los 5 meses cefalea de intensidad creciente, con exploración neurológica normal y LCR bioquímicamente también normal, el título de antígeno criptocócico se había triplicado. Se aumentó la dosis de fluconazol a 400 mg. diarios durante 2 semanas, sin objetivarse cambios y presentó rápida mejoría con la introducción de anfotericina B. Otro paciente con TAC de cráneo normal y buena respuesta inicial a anfotericina B, presentó un mes después de iniciado el tratamiento con la misma, cefalea y diplopia, a la exploración presentaba paresia del sexto par craneal derecho y edema de papila bilateral; se realizó una nueva TAC de cráneo y se objetivó una colección líquida en cisterna circunmesencefálica derecha. Una RM craneal mostró aparte de la lesión comentada, otras distribuidas por los ganglios basales de forma bilateral, hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, sin edema ni refuerzo alguno tras la administración de gadolinio. El LCR mostró mejoría de las alteraciones bioquímicas y una titulación de antígeno criptocócico en disminución. Se añadió al tratamiento 5-fluorocitosina durante 2 semanas, con rápida mejoría de la clínica.

Podemos considerar 2 fallos terapéuticos entre los pacientes a los que se les administró la medicación en forma correcta y no fallecieron. Uno de los 2 que estaban con anfotericina B y otro entre los 3 que estaban con fluconazol.

Tres pacientes (42.86%) no presentaron complicaciones en relación con la MC durante el tiempo de seguimiento. La Tabla 74 presenta el perfil evolutivo de los 7 casos de MC aquí desarrollados.

Tabla 74.- Perfil evolutivo.

	Nº	%
Exitus	2	28.57%
Leucopenia, <i>P. Carinii</i>		
Abandono de la medicación		
Empeoramiento clínico	2	28.57%
Recidiva		
Desarrollo de masa cerebral		
Sin complicaciones	3	42.86%

El tiempo de ingreso fluctuó entre 7 y 270 días, este último en un enfermo con problemática social. Presentó una media y d.t. de 59.57 ± 94.27 días, sin diferencia estadísticamente significativa con el grupo control, cuya media y d.t. era de 22.21 ± 31.04 días.

Ninguno de los 5 enfermos que sobrevivieron a la MC presentó secuelas neurológicas. Tres de estos enfermos fallecieron de causas no relacionadas con la MC. Antes del exitus un paciente mantenía positivo el cultivo del LCR para *C. neoformans* y los otros 2 lo tenían negativo.

La media y d.t. del tiempo de supervivencia fue de 300.83 ± 118.77 días, sin diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control, cuya media y d.t. fue de 261.94 ± 261.37 días.

La mediana del tiempo de supervivencia de los enfermos en el estudio de mortalidad (ver Figura 16) fue de 326.50 días, cuando se consideró únicamente la mortalidad de origen neurológico fue de 354.00 días.

La mortalidad directamente relacionada con la MC fue de un 28.57% y la morbilidad de un 0%.

5.10.- MENINGITIS TUBERCULOSA VERSUS MENINGITIS CRIPTOCOCICA

Se compararon los datos de la Mg Tb (17 episodios) y la MC (7 episodios), con el fin de identificar elementos diferenciadores entre las 2 principales causas de meningitis de esta serie de 142 enfermos con complicaciones neurológicas relacionadas con la infección por VIH.

En el capítulo destinado a los datos de filiación sólo un apartado mostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos, fue el grupo de riesgo para la infección por VIH, más frecuente la ADVP entre los casos de Mg Tb y la homosexualidad entre los casos de MC ($p=0.0307$).

Entre los motivos de consulta destacó la cefalea, que apareció en todos los pacientes con Mg Tb y sólo se presentó en 4 de los pacientes con MC ($p=0.0173$). Ningún otro dato entre los motivos de consulta permitió diferenciar ambas entidades. El tiempo de evolución de la clínica tampoco mostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

La exploración neurológica no permitió con ningún dato de la misma establecer diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, al igual que la temperatura corporal.

Entre las pruebas complementarias, 3 mostraron diferencias estadísticamente significativas. La radiografía de tórax fue patológica en 11 casos con Mg Tb frente a ninguno con MC ($p=0.004$). La comparación de la media y d.t. de la natremia entre ambos grupos, 133.93 ± 8.34 meq/l para los pacientes con Mg Tb (nueve de los cuales tenían un sodio sérico inferior a 136 meq/l) y 140.0 ± 3.05 meq/l para los pacientes con MC (solamente uno de ellos tenía un sodio inferior a 136 meq/l), mostró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.019$).

Finalmente, el recuento de linfocitos CD4 sanguíneos que fue de 139.12 ± 145.85 cel/mm³ entre los pacientes con Mg Tb y de 40.0 ± 36.15 cel/mm³ entre los pacientes con MC, también mostró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.021$).

Aunque la única enfermedad en la que la TAC de cráneo mostró hidrocefalia y captación meníngea fue la Mg Tb, el estudio estadístico comparativo con la MC no manifestó diferencia significativa. La atrofia cerebral fue más frecuente entre los

pacientes con MC, poniendo de manifiesto una tendencia ($p=0.0672$).

El estudio de las variables de la bioquímica del LCR objetivó diferencia estadísticamente significativa en la cuantía de las proteínas, más elevada entre los pacientes con Mg Tb, cuya media y d.t. era de 199.82 ± 128.93 mg/dl frente a 75.28 ± 33.66 mg/dl de los pacientes con MC ($p=0.001$). Cuando se comparó la posibilidad de la normalidad de los parámetros del LCR en ambos grupos, la mayor frecuencia de celularidad normal entre los pacientes con MC, mostró diferencia estadísticamente significativa en su comparación con la Mg Tb ($p=0.0173$). La ADA estuvo más elevada entre los pacientes con Mg Tb, cuya media y d.t. era de 14.63 ± 11.29 UI/ml, presentando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.002$) con la de los pacientes con MC, que era de 2.70 ± 3.76 UI/ml.

No se apreció diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el tiempo de ingreso y de supervivencia, ni tampoco en la morbilidad y mortalidad.

5.11.- OTRAS CAUSAS DE MENINGITIS

En este capítulo se desarrollan en forma conjunta los pacientes diagnosticados de meningitis de una causa diferente a la Tb, criptococosis o linfomatosis meníngea, ya desarrolladas en otros capítulos (ver capítulos de Mg Tb, MC y neoplasias del SNC). Los 9 casos de meningitis que desarrollaremos a continuación, representan el 25% de los 36 episodios de meningitis diagnosticados entre los 142 enfermos VIH con patología neurológica de los que consta esta serie. Representando estos 9 enfermos un 6.34% del total.

Para su descripción hemos dividido este capítulo en 6 apartados, 5 en función de la etiología y un sexto de resultados finales. Dado el escaso número de pacientes de cada grupo, no se efectuaran comparaciones con el "grupo control", resto de enfermos de esta serie.

5.11.1.- MENINGITIS BACTERIANA.

Este diagnóstico se realizó en 4 pacientes, representando el 2.82% del total de la serie de 142 enfermos. Las etiologías fueron en cada caso: *Streptococcus*

pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Listeria monocytogenes y Salmonella enteritidis.

Todos los pacientes eran varones, con una media de 34.5 años (rango: 21-60 años). El grupo de riesgo para la infección por VIH era en 3 casos (75%) la ADVP y en 1 (25%) la homosexualidad. La seropositividad para el VIH era conocida en 3 casos, en un caso el diagnóstico de meningitis bacteriana por *S. agalactiae* coincidió con la detección de anticuerpos anti-VIH, este paciente tenía además historia previa de alcoholismo. Sólo uno de los enfermos (25%) ya estaba diagnosticado de SIDA y se encontraba en tratamiento con zidovudina.

Los motivos de consulta se representan en la Tabla 75.

Tabla 75.- Meningitis bacteriana (4 casos). Motivos de consulta.

	Nº	%
Fiebre	4	100%
Alt. de la conciencia	4	100%
Cefalea	2	50%

Todos los pacientes acudieron al hospital por fiebre y alteración del nivel de conciencia, la mitad presentaban cefalea. El tiempo medio de evolución de la clínica fue de 5.75 días (rango: 3-8 días).

Los hallazgos de la exploración neurológica se representan en la Tabla 76.

Tabla 76.- Meningitis bacteriana. Hallazgos de la exploración neurológica.

	Nº	%
Desorientación	1	25%
Estupor	3	75%
Signos meníngeos	4	100%

Todos los pacientes presentaban algún grado de alteración del nivel de conciencia, con mayor frecuencia severo, así como signos meníngeos. La temperatura media fue de 39.42°C (rango: 38.5-40.0°C).

La TAC de cráneo fue normal en tres casos y mostró atrofia cerebral en otro caso.

La media de leucocitos en sangre periférica fue de 12947 cel/mm³ (rango: 6020-18550 cel/mm³), todos los casos presentaban desviación izquierda de la fórmula sanguínea. Tres pacientes (75%) tenían más de 10000 leucocitos/mm³ en sangre periférica. Los linfocitos CD4 sanguíneos se determinaron en 3 pacientes, presentando una media de 241.33 cel/mm³ (rango: 84-473 cel/mm³). El paciente con 473 linfocitos CD4/mm³ había sido esplenectomizado en la infancia por una púrpura trombocitopénica idiopática. Los otros 2 pacientes tenían menos de 200 CD4/mm³. El paciente del cual no disponemos del recuento de linfocitos CD4, tenía una cifra de linfocitos totales en sangre periférica de 460 cel/mm³.

En los hemocultivos de los 4 pacientes crecieron los 4 gérmenes diferentes antes comentados.

La bioquímica del LCR según la etiología de las meningitis se presenta en la Tabla 77.

Tabla 77.- Meningitis bacteriana. Bioquímica del LCR según la etiología.*

	Células	Proteínas	Glucosa
<i>S. pneumoniae</i>	1520	183	1
<i>S. agalactiae</i>	2800	473	77
<i>L. monocytogenes</i>	70	90	42
<i>S. enteritidis</i>	100	332	27

* Celularidad expresada en cel/mm³. Proteinorraquia en mg/dl. Glucorraquia en mg/dl.

Salvo en el caso de *L. monocytogenes*, que tenía una celularidad con predominio de linfocitos, el resto (75%) presentó pleocitosis de tipo polimorfonuclear. Todos los casos salvo uno (75%), aquel de la meningitis por *S. agalactiae*, presentaban hipoglucorraquia.

La tinción de Gram fue positiva en un sólo caso, en el que se objetivó diplococos gram positivos. Este también fue el único LCR con cultivo positivo. En otro caso se detectó antígeno de *S. agalactiae* en el LCR (por el método de directigen). En el caso de *L. monocytogenes* la tinción de Gram y el cultivo fueron negativos, el paciente llevaba 48 horas con ampicilina cuando se tomó la muestra de LCR. En el último caso el LCR no fue procesado microbiológicamente.

El tratamiento empleado para todos los pacientes se administró por vía intravenosa y a dosis plenas. En los 2 primeros casos cefotaxima, en el tercero ampicilina, y en el cuarto ceftazidima más amikacina.

El paciente con la meningitis por *S. agalactiae* presentó deterioro clínico-radiológico sugerente de isquemia carotídea derecha. Falleció en el tercer día de ingreso de una hematemesis masiva, era el paciente con historia previa de alcoholismo, no se realizó necropsia.

El paciente con meningitis por *S. enteritidis* presentó en el primer día del ingreso deterioro rostrocaudal, sin respuesta a las medidas habituales antiedema y exitus, no se realizó necropsia.

Los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* y *L. monocytogenes* se recuperaron sin secuelas, en el primero no hubo seguimiento y el segundo falleció de una causa no relacionada 3 meses después.

5.11.2.- MENINGITIS VIH (SEROCONVERSION).

Este diagnóstico se realizó en 2 mujeres, de 21 y 17 años de edad, con pareja sexual ADVP infectada por el VIH.

En ambos casos el curso clínico fue subagudo de 15 y 17 días de evolución, con cefalea y fiebre en el contexto de un síndrome "mononucleosis like". Una paciente presentó crisis comiciales autolimitadas. La exploración neurológica fue anodina, salvo rigidez de nuca en un caso. La temperatura corporal fue de 38.3°C y 39°C.

En ambos casos se objetivó antígeno VIH en suero, con negativización posterior del mismo. El recuento de linfocitos CD4 sanguíneos era de 578 y 676 cel/mm³. La TAC de cráneo en los 2 casos y una RM craneal en 1 caso fueron normales. La celularidad del LCR fue de 26 y 210 cel/mm³, en la primera paciente de predominio polimorfonuclear y en la segunda mononuclear. La proteinorraquia fue de 93 y 119 mg/dl y la glucorraquia normal en ambos casos.

La clínica y las alteraciones del LCR remitieron en una semana en ambas pacientes, sólo recibieron tratamiento sintomático. Tras un seguimiento de 9 y 40 meses las pacientes seguían asintomáticas sin haber desarrollado IO.

5.11.3.- MENINGITIS POR *CANDIDA ALBICANS*.

Se trataba de un paciente varón de 25 años, con ADVP como grupo de riesgo para la infección por VIH, ya diagnosticado de SIDA previamente. Fue conducido al hospital en estado de inconsciencia de una duración no determinada. A la exploración estaba estuporoso y presentaba signos meníngeos positivos. La TAC de cráneo mostró atrofia cerebral y en una RM craneal se visualizaron lesiones en tálamo y pedúnculo cerebral, isointensas con el LCR en todas las secuencias. Los linfocitos CD4 sanguíneos eran de 126 cel/mm³. El LCR mostró 346 cel/mm³ de predominio polimorfonuclear, proteinorraquia de 420 mg/dl y glucorraquia de 55 mg/dl. Se aisló *C. albicans* desde

2 muestras diferentes del LCR.

El paciente fue tratado con fluconazol con respuesta clínico-licuoral parcial, al sustituirse por anfotericina B se consiguió una rápida curación del cuadro, sin que quedaran secuelas. Al año de seguimiento no había presentado ninguna complicación neurológica.

5.11.4.- MENINGITIS LUÉTICA.

Paciente varón de 28 años de edad, con ADVP como grupo de riesgo para la infección por VIH, sin criterio diagnóstico de SIDA. Un año antes había presentado secreción purulenta por uretra durante una semana. En una analítica sanguínea se detectó serología luética positiva (RPR, FTA e IgM). Sus linfocitos CD4 sanguíneos eran de 650 cel/mm³. La exploración neurológica fue rigurosamente normal. Se practicó una PL que mostró un LCR con discreta pleocitosis (8 cel/mm³), con el resto de los parámetros bioquímicos normales. La serología luética en el LCR era negativa. Se pautó tratamiento con penicilina parenteral, el paciente se perdió para seguimiento.

5.11.5.- MENINGITIS NO FILIADA.

Paciente varón de 31 años de edad, heterosexual, ya diagnosticado de SIDA previamente. Fue estudiado por alteración del nivel de conciencia en el contexto de un síndrome febril de 1 semana de evolución. En la exploración neurológica se encontraba estuporoso y presentaba rigidez de nuca. La temperatura corporal era de 37°C.

Una radiografía de tórax mostró un infiltrado en base derecha. Los linfocitos CD4 sanguíneos eran de 2 cel/mm³. Una TAC de cráneo mostró hidrocefalia tricameral. En el LCR se objetivó 140 cel/mm³ de predominio polimorfonuclear, con glucorraquia de 18 mg/dl, no se realizó medición de las proteínas, ni tampoco se determinó la ADA. Se instauró tratamiento tuberculostático y antibioterapia parenteral de amplio espectro, así como esteroides, a pesar de lo cual el paciente falleció al cuarto día de ingreso, no realizándose necropsia. Los cultivos en medio de Lowenstein-Jensen de secreciones respiratorias, así como de LCR, resultaron negativos.

Aunque existe sospecha de Tb en este enfermo, no fue incluido en el grupo de

pacientes con Mg Tb por no cumplir los criterios de inclusión que nos habíamos marcado (Ogawa et al,1987).

5.11.6.- OTRAS CAUSAS DE MENINGITIS, RESULTADOS FINALES.

La Tabla 78 muestra la morbimortalidad producida por las diferentes etiologías de meningitis desarrolladas en este capítulo, así como los resultados totales, en función del número de pacientes con cada diagnóstico.

Tabla 78.- Resultados finales.

	Nº	Mortalidad	Morbilidad
Bacteriana	4	50%	0%
VIH (seroconversión)	2	0%	0%
<i>Candida albicans</i>	1	0%	0%
Lúes	1	0%	0%
No filiada	1	100%	0%
Resultados finales	9	33%	0%

Fallecieron 3 pacientes, 2 del grupo con meningitis bacteriana y el único caso de meningitis no filiada, lo que representa una mortalidad de un 33.33% en estos 9 enfermos con "Otras causas de meningitis".

Ningún paciente de los que sobrevivió presentó secuela alguna, lo que representa una morbilidad de un 0%.

5.12.- DEMENCIA-SIDA

Este diagnóstico se realizó en 24 pacientes de esta serie de 142 enfermos con

complicaciones neurológicas relacionadas con la infección por VIH, lo que representa una frecuencia de un 16.90%. En 23 casos el diagnóstico de demencia-SIDA fue el principal, y en un caso fue segundo diagnóstico, este último le desarrollamos bajo el epígrafe de "Demencia-SIDA, diagnóstico mixto".

5.12.1.- DEMENCIA-SIDA, DIAGNOSTICO PRINCIPAL.

De los 23 pacientes, 19 (82.61%) eran varones, y 4 (17.39%) mujeres. La edad media y d.t. de estos pacientes era de 32.43 ± 9.20 años, sin diferencia estadísticamente significativa con el grupo control, cuya media y d.t. era de 32.22 ± 8.84 años.

El grupo de riesgo para la infección por VIH en 13 casos (56.52%) era la ADVP, en 2 casos (8.70%) la homosexualidad, un caso (4.35%) era ADVP y homosexual, en 2 casos (8.70%) era la heterosexualidad y en 5 casos (21.74%) el grupo de riesgo para la infección por VIH era desconocido.

Once enfermos (47.83%) ya estaban diagnosticados de SIDA previamente, en 9 pacientes (39.13%) la seropositividad para el VIH era conocida, pero no tenían aún criterios de SIDA. En 3 pacientes (13.04%) el diagnóstico de la demencia-SIDA coincidió temporalmente con la detección de anticuerpos anti-VIH. Diez pacientes (43.48%) estaban en tratamiento con zidovudina, 7 de los pacientes ya diagnosticados de SIDA y 3 de aquellos con seropositividad conocida pero sin criterio diagnóstico de SIDA. La media del tiempo que llevaban en tratamiento con zidovudina en 9 casos en los que se pudo determinar, era de 12.44 meses.

Los principales motivos de consulta se representan en la Tabla 79.

Tabla 79.- Motivos de consulta (23 casos).

	Nº	%
Alteración cognitiva	14	60.87%
Trastorno de la marcha	13	56.52%
Disestesias	6	26.09%
Alt. de la conducta	4	17.39%
Crisis comiciales	4	17.39%
Incontinencia esfinteriana	4	17.39%
Trastorno del lenguaje	2	8.70%
Otros	3	13.04%

El apartado "Alteración cognitiva" de la Tabla 79 se refiere a cualquier combinación de los siguientes datos: pérdida de memoria para hechos recientes, dificultad en la concentración y bradipsiquia. El apartado "Otros" de la Tabla 79 corresponde a clínica de cefalea, disfagia y alucinaciones visuales y auditivas.

Destacan entre los motivos de consulta la alteración cognitiva (60.87%) y el trastorno de la marcha (56.52%). Las disestesias se referían en 5 casos a los pies y en un caso a pies y manos. La clínica de alteración de la conducta como hecho dominante en el motivo de consulta, representaba en un caso un cuadro depresivo, en otro franca psicosis, en otro conducta heteroagresiva y en el último, retraimiento social importante.

Las crisis comiciales que se presentaron en 4 pacientes, fueron en 2 casos de tipo focal secundariamente generalizadas, ambas con inicio en el miembro superior derecho. En ambos casos las crisis precedieron 9 y 18 meses el diagnóstico de demencia-SIDA, en el segundo caso con difícil control farmacológico de las mismas. En los otros dos casos, las crisis comiciales fueron generalizadas y acontecieron en el contexto del cuadro clínico de demencia-SIDA.

En 9 pacientes (39.13%) el motivo de consulta no fue clínica de deterioro cognitivo, sino una combinación de los otros motivos antes mencionados, fueron la exploración neurológica y el perfil evolutivo los que finalmente darían el diagnóstico

de demencia-SIDA. Tres de estos pacientes presentaron crisis comiciales, dos disestesias, otro tenía un síndrome depresivo y los otros 3 pacientes presentaban trastorno de la marcha junto con disestesias y alteración de la conducta, en diversas combinaciones.

La media y d.t. del tiempo de evolución de la clínica fue de 99.39 ± 76.81 días, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) en su comparación con el grupo control, cuya media y d.t. era de 25.17 ± 49.23 días.

Los hallazgos de la exploración neurológica en el momento de presentación se muestran en la Tabla 80.

Tabla 80.- Hallazgos de la exploración (23 casos).

	Nº	%
Deterioro cognitivo	19	82.61%
Desorientación	5	21.74%
Mutismo	2	8.70%
Paraparesia	9	39.13%
Cuadriparesia	4	17.39%
Ataxia	2	8.70%
Otros	5	21.74%

El apartado "Deterioro cognitivo" de la Tabla 80, fue tabulado según la escala clínica de la demencia-SIDA que se detalla más adelante. El apartado "Otros" de la Tabla 80 corresponde a un caso de psicosis, otro de disartria, otro de afasia, otro de hemiparesia y otro de movimientos anormales (mioclonias). Los hallazgos más frecuentes de la exploración fueron deterioro cognitivo (82.61%) y paraparesia (39.13%). En 6 pacientes (26.09%) se detectó hiperreflexia generalizada en la exploración neurológica.

La media y d.t. de la temperatura corporal era de 36.67 ± 0.35 °C, con diferencia

estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) en su comparación con el grupo control, cuya media y d.t. era de $37.37 \pm 1.00^\circ\text{C}$.

La Tabla 81 muestra el estadio clínico de los pacientes en el momento de presentación, según la escala clínica de la demencia-SIDA (Price et Brew, 1988).

Tabla 81.- Estadio clínico (23 pacientes).*

	Nº	%
0 (Normal)	2	8.70%
0.5 (Subclínico)	2	8.70%
1 (Leve)	7	30.43%
2 (Moderado)	8	34.78%
3 (Severo)	2	8.70%
4 (Terminal)	2	8.70%

* Según la escala clínica de Price et Brew, 1988.

Las pruebas complementarias mostraron múltiples diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con demencia-SIDA y el grupo control. La media y d.t. de la cifra de hemoglobina del grupo que nos ocupa era de 10.35 ± 1.95 g/dl y la del grupo control de 12.07 ± 2.47 g/dl ($p=0.002$). La media y d.t. del valor del hematocrito del grupo de pacientes con demencia-SIDA era de $29.60 \pm 6.54\%$ y la del grupo control de $35.36 \pm 7.27\%$ ($p=0.001$). La media y d.t. del número de linfocitos sanguíneos de este grupo era de 697.82 ± 314.53 cel/mm³ y la del grupo control de 877.72 ± 634.83 cel/mm³ ($p=0.039$). El recuento de los linfocitos CD4 sanguíneos en el grupo de pacientes con demencia-SIDA fluctuó entre 2 y 268 cel/mm³ con una media y d.t. de 81.63 ± 79.32 cel/mm³, sin diferencia estadísticamente significativa con el grupo control, cuya media y d.t. era de 116.02 ± 155.20 cel/mm³. Sí se objetivaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.040$) en la comparación de la B2M

sanguínea, la media y d.t. de esta determinación en el grupo que nos ocupa fue de 8.16 ± 4.20 ug/ml frente a 5.58 ± 6.50 ug/ml del grupo control; así como en la determinación de la IgA, cuya media y d.t. en el grupo que nos ocupa era de 630.10 ± 486.25 mg/dl y en el grupo control de 388.96 ± 255.46 mg/dl ($p=0.048$).

Se determinó la vitamina B12 y el ácido fólico en 10 pacientes, ambas determinaciones siempre fueron normales, la comparación de la media y d.t. de ambas entre este grupo de pacientes con demencia-SIDA y los 17 pacientes del grupo control, en los cuales también fueron determinadas, no mostró diferencia estadísticamente significativa.

La serología anti-toxoplasma de tipo IgG en sangre fue positiva en 7 de los 22 pacientes en los que se determinó, frente a 72 de los 113 pacientes en los que se realizó en el grupo control, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p=0.010$).

Se realizó TAC de cráneo en 22 pacientes en el momento de presentación, los resultados se muestran en la Tabla 82.

Tabla 82.- Hallazgos de la TAC de cráneo (22 pacientes)*.

	Nº	%	p
Normal	6	27.27%	n.s.
Atrofia	15	68.18%	<0.0001
Afectación sust. blanca	1	4.55%	n.s.

* p respecto al grupo control.

El hallazgo más frecuente de la TAC de cráneo fue la atrofia cerebral, esta imagen en su comparación con el grupo control, se correlacionó en forma estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) con el diagnóstico de demencia-SIDA.

Se realizó TAC de cráneo evolutiva en 11 pacientes, con un intervalo de tiempo desde el primer estudio que fluctuó entre 2 y 24 meses, con una media de 354.30 días.

Sus resultados están representados en la Tabla 83.

Tabla 83.- TAC de cráneo evolutiva (11. pacientes).*

	Nº	%
Atrofia "de novo"	3	27.27%
Atrofia sin cambios	6	54.55%
Incremento de la atrofia	2	18.18%
Afectación de sust. blanca	2	18.18%
LCNF	1	9.09%

* Tres pacientes presentaban más de un patrón lesional, en 2 casos atrofia más afectación de sustancia blanca y en otro atrofia más LCNF.

En la mayoría de casos (54.55%), la TAC de cráneo evolutiva se caracterizó por una ausencia de cambios, con atrofia cerebral como principal tipo lesional. Los dos pacientes con "Afectación de la sustancia blanca" de la Tabla 83, corresponden a un incremento del volumen de la lesión desde el estudio inicial en un caso, y a su aparición "de novo" en otro caso. El paciente de LCNF corresponde a probables tuberculomas cerebrales (ver capítulo de LCNF), en principio sin ninguna relación con el cuadro de demencia-SIDA que presentaba el enfermo.

Se realizó RM craneal en 11 pacientes, uno de ellos el único al cual no se le realizó TAC de cráneo. Los resultados de la RM craneal se representan en la Tabla 84.

Tabla 84.- RM craneal (11 pacientes).*

	Nº	%
Atrofia	8	72.73%
Afectación de sust. blanca		
Supratentorial	3	27.27%
Supra e infratentorial	3	27.27%
Normal	1	9.09%

* Cuatro pacientes presentaban más de un patrón lesional, siempre atrofia más afectación de sustancia blanca.

En 5 enfermos no se detectó afectación de la sustancia blanca, en 4 de éstos sólo se objetivó atrofia y en uno el estudio era normal. Este último estaba en un estadio clínico de demencia "0", era estudiado por crisis comiciales y posteriormente desarrolló una demencia-SIDA. Los otros 4 pacientes que mostraron atrofia sin más, se encontraban en el momento en el que se les realizó la RM en estadio clínico "1". En cambio, de los 3 pacientes con afectación de sustancia blanca a nivel supratentorial, uno pertenecía al estadio clínico "1" y los otros dos al estadio clínico "2". Cuando la afectación de la sustancia blanca era supra e infratentorial los pacientes estaban clasificados en estadios clínicos "1", "2" y "3".

Se realizó RM craneal evolutiva en 2 casos, 3 y 17 meses después del primer estudio. Estos pacientes fueron 2 de los 3 únicos casos que experimentaron una mejoría clínica después del tratamiento con zidovudina, en ambos el estudio control de RM permaneció sin cambios. También se realizó RM cervicodorsal en 2 pacientes que presentaban predominantemente clínica motora en miembros inferiores, no encontrándose alteraciones.

Los resultados del EEG, que se realizó en 18 casos, se muestran en la Tabla 85.

Tabla 85.- EEG (18 pacientes).

	Nº	%
Normal	6	33.33%
Enlentecimiento	10	55.56%
Foco lesivo-irritativo temporal	2	11.11%

En cuanto al estadio clínico de la demencia en el cual se realizó el EEG (que no siempre fue efectuado en el momento de presentación), los 2 casos de foco lesivo-irritativo estaban clasificados en estadios "0" y "1". De los 6 casos con EEG normal, 4 pertenecían al estadio "2", uno al "0.5" y otro al "1". De los 10 casos con enlentecimiento, cinco estaban en el estadio "2", dos en el "3", uno en el "0", otro en el "0.5" y el último en el "1". Sólo en 2 casos se realizó EEG evolutivo, mostrando en ambos enlentecimiento difuso.

Aparte de los 6 pacientes que se presentaron con clínica de disestesias, otro la desarrolló a lo largo de su enfermedad, con lo que finalmente se hizo el diagnóstico de polineuropatía coincidente con demencia-SIDA en 7 pacientes (30.43% del total de los enfermos con demencia-SIDA). Se realizó estudio electroneurofisiológico en 6 de estos pacientes, demostrándose en 4 casos una polineuropatía mixta, tanto axonal como desmielinizante, de tipo sensitivomotora y en un caso una polineuropatía desmielinizante también sensitivomotora. Uno de los casos presentó al tiempo datos electroneurofisiológicos compatibles con una radiculopatía L4-L5. Una TAC de columna lumbar de este último paciente, mostró una hernia discal L4-L5.

Se realizó PL en 21 pacientes. La celularidad del LCR fluctuó entre 1 y 18 cel/mm³, con una media y d.t. de 3.42 ± 4.29 cel/mm³. Solo 3 casos (14.29%), presentaron una celularidad mayor de 5 cel/mm³, con 8, 12 y 18 cel/mm³ cada uno.

La proteinorraquia se determinó en 20 casos, fluctuando entre 16 y 156 mg/dl con una media de 55.85 mg/dl. Once casos (55%) presentaron unos niveles menores de 45 mg/dl. De los 9 casos restantes, siete (35%) oscilaron entre 45 y 100 mg/dl y dos (10%) entre 101 y 156 mg/dl. La IgG en el LCR se determinó en 14 casos, fluctuando

entre 2 y 15 mg/dl. En todos los pacientes en los que se determinó, representó más del 10% de las proteínas totales del LCR. Se realizó proteinograma en 10 casos, el perfil más frecuentemente encontrado (en 4 casos), fue el de bandas oligoclonales, en 3 con proteínas totales del LCR dentro de la normalidad. En 2 casos el perfil fue monoclonal, ambos también con proteínas totales normales, en un caso el perfil fue policlonal, en sólo 3 pacientes (30%) el proteinograma fue normal.

La glucorraquia fluctuó entre 35 y 92 mg/dl, con una media y d.t. de 49.00 ± 11.64 mg/dl. En ningún caso presentó en su comparación con los niveles de glucosa sanguínea, carácter de hipoglucorraquia. La Tabla 86 muestra los principales hallazgos de la PL.

Tabla 86.- Características del LCR (21 pacientes).*

	Nº	%
Células		
< de 5 cel/mm ³	18	85.71%
5-18 cel/mm ³	3	14.29%
Proteínas		
< 45 mg/dl	11	55.00%
45-100 mg/dl	7	35.00%
101-156 mg/dl	2	10.00%
Glucosa		
Normal	21	100.00%

* La proteínas se determinaron en 20 pacientes.

Se determinó la ADA en el LCR en 11 pacientes, sus valores oscilaron entre 0 y 7.3 UI/ml. En 5 casos (45.45%) su valor fue de 0 UI/ml, la media fue de 1.13 UI/ml y en ningún caso presentó niveles patológicos (superiores a 9 UI/ml).

Se determinó la B2M en el LCR en 14 pacientes fluctuando entre 2.3 y 15.0 ug/ml, la media fue de 5.78 ug/ml. Siempre se objetivaron valores patológicos (por encima de 2 ug/ml).

Se detectó antígeno VIH en 6 de las 13 oportunidades en las que se realizó, sin diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control. La determinación de anticuerpos anti-toxoplasma de tipo IgG en el LCR fue negativa en los 16 casos en los que se realizó. El estudio microbiológico del LCR siempre resultó negativo.

En aquellos 10 pacientes que ya estaban tratados con zidovudina se continuó con la misma, sin realizarse cambios en la dosificación. Todos estos pacientes presentaron un empeoramiento de su estadio clínico de demencia, salvo 3 que se mantuvieron en el mismo estadio, dos en el estadio clínico "2" y uno en el estadio "4". En uno de estos pacientes con clínica progresiva, la zidovudina se administró en forma irregular por leucopenia.

De los 13 pacientes que estaban sin tratamiento con zidovudina en el momento de realizarse el diagnóstico de demencia-SIDA, en 5 no llegó a pautarse. Estos pacientes desarrollaron pocas semanas después infecciones intercurrentes de localización pulmonar, 4 de estos pacientes fallecieron por este motivo. En el tiempo de seguimiento no progresaron de estadio clínico de demencia, pero éste fue corto. El quinto paciente de este grupo que sobrevivió a la infección respiratoria, en un mes se mantuvo neurológicamente estable.

En el resto, una vez instaurado el tratamiento con zidovudina, con una dosificación que fluctuó entre 500 y 1000 mg. diarios, en 5 pacientes se verificó una progresión de la clínica neurológica. En uno de estos enfermos el tratamiento con zidovudina se realizó de forma irregular por una insuficiencia renal. Estos pacientes que empeoraron a pesar del tratamiento con zidovudina se encontraban: tres en estadio clínico "1", uno en el "0.5" y otro en el "2" de la clasificación clínica de la demencia-SIDA. En tres pacientes se verificó una regresión de la clínica después del tratamiento con zidovudina, este dato presentó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0316$) al comparar con el grupo de pacientes que no fueron tratados o que ya recibían previamente el tratamiento. En un caso el paciente estaba en estadio clínico "2" y pasó al "1", en otro caso del "3" al "2" y en el último caso desde el estadio "2" al "0.5".

Este paciente fue el único que se incorporó totalmente a su vida normal. La respuesta al tratamiento en estos casos se hizo manifiesta entre el primer y tercer mes. La Tabla 87 representa la evolución global de los 23 enfermos en función del tratamiento con zidovudina.

Tabla 87.- Evolución clínica de los pacientes en función del tratamiento con zidovudina (23 pacientes).*

	Nº	%
Continuación del tto. con ZDV	10	43.48%
Progresión clínica	7	70.0%
Estabilización	3	30.0%
No tto. con ZDV	5	21.74%
Neurológicamente estables	5	100.0%
Inicio de tto. con ZDV	8	34.78%
Progresión clínica	5	62.5%
Regresión parcial	2	25.0%
"Curación"	1	12.5%

* ZDV = zidovudina.

Además del paciente que en el momento de presentación tenía un cuadro de psicosis con alucinaciones visuales y auditivas, otros tres pacientes lo desarrollaron a lo largo de su evolución, en un caso se constataron dos brotes. Todos los pacientes respondieron bien a los antipsicóticos habituales a dosis bajas. Tenemos una frecuencia de psicosis del 17.39% entre los pacientes con demencia-SIDA, generalmente (75%) la psicosis se presentó en el curso evolutivo de la enfermedad y con menor frecuencia (25%) la psicosis apareció como forma de presentación de la demencia-SIDA.

Aparte de los 4 casos con crisis comiciales en el momento de presentación, otros

dos casos las presentaron a lo largo de la evolución de su enfermedad, en un caso fueron crisis parciales complejas secundariamente generalizadas y en otro generalizadas, ambos presentaron buen control con difenilhidantoína. Tenemos en total 6 casos con crisis comiciales, lo que da una frecuencia de aparición del 26.09% entre los pacientes con demencia-SIDA. En el 66.67% de los casos aparecieron en los momentos iniciales de la enfermedad y en el 33.33% en estados evolucionados. El control farmacológico de las crisis comiciales, en general (83.33%) fue bueno.

En el único caso de afasia en el momento de presentación se objetivó reversión de la misma a las 48 horas, siendo el único caso de RIND en esta serie, representando un 4.35% del total de los enfermos con demencia-SIDA.

Sólo un paciente (4.35%) presentó una distonía aguda cervical en relación con antieméticos (ver capítulo de Encefalopatía tóxico-metabólica). Los pacientes con medicación antipsicótica no tuvieron sintomatología extrapiramidal derivada de la misma.

El tiempo de ingreso fluctuó entre 0 y 50 días, con una media y d.t. de 7.82 ± 14.60 días, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) en relación al grupo control, cuya media y d.t. era de 26.45 ± 37.97 días. En general (65%), los pacientes no tuvieron que ser ingresados por esta clínica. La media y d.t. del tiempo de supervivencia fue de 391.73 ± 316.42 días, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.009$) en su comparación con el grupo control, cuya media y d.t. era de 241.70 ± 240.64 días.

La presencia de un deterioro clínico progresivo de origen neurológico, que se constató en 12 casos, no presentó diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control. Durante el período de seguimiento, 21 pacientes desarrollaron nuevas IO, lo que en su comparación con el grupo control puso de manifiesto una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.00001$). Fallecieron 19 enfermos. Sólo en 3 casos (13.04%) los exitus se debieron a causas estrictamente neurológicas, desarrollando encefalopatía extrema con disfagia importante y muerte, generalmente por neumonía aspirativa. Esta baja incidencia de exitus de causa neurológica, junto con una elevada incidencia de exitus de origen no neurológico, también mostró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0180$) en su comparación con el grupo control. En 9 pacientes se realizó otro diagnóstico neurológico coincidente

con la demencia-SIDA, en 7 casos el segundo diagnóstico fue de polineuropatía. Esta elevada incidencia de diagnóstico mixto mostró también una diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control ($p=0.0403$).

La mediana del tiempo de supervivencia de los enfermos en el estudio de mortalidad (ver Figura 17) fue de 359.77 días, cuando se consideró exclusivamente la mortalidad de origen neurológico fue de 890.16 días.

5.12.2.- DEMENCIA-SIDA, DIAGNOSTICO MIXTO.

Se realizó en un varón de 28 años de edad ADVP, que en el contexto de una MC con buena respuesta clínica y microbiológica al tratamiento antifúngico, desarrolló una demencia de tipo subcortical, con RM craneal que mostró afectación difusa de sustancia blanca periventricular. En forma coincidente fue diagnosticado de una polineuropatía axonal sensitivomotora en ambos miembros inferiores. En el momento del diagnóstico el paciente se encontraba en un estadio clínico "2" de demencia, a pesar de tratamiento con zidovudina progresó al estadio "3" y falleció 16 meses después de una infección respiratoria por *P. carinii*.

5.12.3.- DEMENCIA-SIDA, RESULTADOS FINALES.

La Tabla 88 presenta los resultados finales de este capítulo, en función del tipo de diagnóstico, el número de pacientes y la morbimortalidad.

Tabla 88.- Demencia-SIDA, resultados finales.

	Nº	Mortalidad	Morbilidad
Diagnóstico principal	23	13.04%	82.61%
Diagnóstico mixto	1	0.00%	100.00%
Resultados finales	24	12.50%	83.33%

Sólo tres enfermos (12.50%) fallecieron por la propia demencia-SIDA, otros 20 pacientes (83.33%) presentaron morbilidad importante, lo que hace una morbimortalidad de un 95.83%. Sólo un paciente (4.17%) quedó libre de síntomas. En el período de seguimiento fallecieron 17 enfermos por el desarrollo de diversas IO.

5.13.- OTRAS CAUSAS DE DETERIORO COGNITIVO

Este diagnóstico se realizó en 4 pacientes, que representan el 2.82% de los 142 enfermos de esta serie. Se incorporaron a este grupo aquellos pacientes que por la existencia de una IO previa con afectación del SNC, o por presentar un cuadro clínico-radiológico atípico, no pudieron ser incorporados de pleno derecho al capítulo antes desarrollado de demencia-SIDA.

Dos pacientes eran varones y 2 mujeres. La edad media era de 33 años (rango: 22 a 53 años). En 3 pacientes (75%) el grupo de riesgo para la infección VIH era la ADVP y en uno (25%) la homosexualidad. Todos estaban ya diagnosticados de SIDA previamente y en tratamiento con zidovudina. Tres pacientes (75%) habían sido diagnosticados previamente de toxoplasmosis cerebral, en 2 casos 6 meses antes y en otro caso 2 meses antes. Dos de estos casos habían sido atendidos del episodio de toxoplasmosis en otros hospitales y el tercero en el nuestro, su episodio está incluido entre los 31 casos de "Toxoplasmosis primer episodio" (ver capítulo de Toxoplasmosis).

En 2 pacientes el motivo de consulta fue trastorno de la marcha, en uno junto con crisis comiciales. En otro alteración cognitiva y en el último trastorno de la conducta. El tiempo medio de evolución de la clínica fue de 106 días (rango: 4 a 180 días). En 2 casos el cuadro clínico se instauró en forma lentamente progresiva inmediatamente después de la recuperación de la toxoplasmosis cerebral y en el otro caso con historia previa de toxoplasmosis, en forma aguda 6 meses después, si bien este último paciente presentaba cambios caracterológicos sutiles en los últimos 3 meses.

La exploración neurológica mostró deterioro cognitivo en 3 pacientes y psicosis orgánica en un caso, la cual se vería seguida de un cuadro de deterioro cognitivo poco tiempo después. Dos pacientes presentaban ataxia de la marcha y otro paraparesia. El estadio clínico de los pacientes según la escala clínica de la demencia-SIDA (Price et

Brew,1988), era el "1" en 2 casos y el "2" en otros dos casos.

Dispusimos del recuento de linfocitos CD4 sanguíneos en tres pacientes, presentaban una media de 56 cel/mm³ (rango: 13 a 133 cel/mm³). El cuarto paciente presentaba una cifra de linfocitos totales en sangre de 390 cel/mm³. La serología anti-toxoplasma de tipo IgG en sangre fue positiva en todos los casos.

La TAC de cráneo mostró atrofia cerebral en todos los pacientes, en uno más una hipodensidad residual y en otro más calcificaciones con distribución universal, este último era el único caso que no tenía historia previa de toxoplasmosis cerebral. Se realizó TAC de cráneo evolutiva en 3 casos, resultando en un caso sin cambios y objetivándose en dos incremento de la atrofia. La RM craneal, realizada en 2 casos, no mostró nuevas lesiones. El EEG realizado en 3 pacientes, mostró siempre enlentecimiento difuso. En 2 pacientes un estudio electroneurofisiológico mostró la existencia de una PSD.

La celularidad y glucorraquia del LCR siempre fueron normales. La proteinorraquia fluctuó entre 36 y 127 mg/dl, tres pacientes (75%) presentaron cifras patológicas (mayor de 45 mg/dl). La B2M se midió en 2 casos, mostrando cifras de 5 ug/ml y 6.5 ug/ml.

No se realizaron maniobras terapéuticas específicas en ninguno de estos pacientes, salvo sobre las crisis comiciales en el paciente que se presentó con ellas y en otro que las desarrolló a lo largo de su enfermedad. El tiempo medio de ingreso fue de 7.5 días (rango: 0 a 23 días). Dos pacientes se mantuvieron en el estadio clínico de la primera valoración y los otros 2 se deterioraron desde el punto de vista neurológico.

Fallecieron 3 enfermos, todos de causa no neurológica, por el desarrollo de otras IO. El tiempo medio de supervivencia fue de 298.50 días (rango: 140 a 600 días). No tenemos ningún caso de mortalidad de origen neurológico (0%) en este grupo y obtuvimos una morbilidad del 100%.

5.14.- PSICOSIS AISLADA

El diagnóstico de "Psicosis aislada", no sintomática de demencia-SIDA, se realizó en 6 pacientes. Este diagnóstico representó un 4.23% entre los 142 pacientes con infección por VIH con complicaciones neurológicas de esta serie.

Todos los pacientes eran varones. Tenían una edad media y d.t. de 30.50 ± 4.59 años. El grupo de riesgo para la infección por VIH era en 4 casos (66.67%) la ADVP, en sólo uno de estos casos en forma activa en el momento de realizarse el diagnóstico de "Psicosis aislada". En 2 casos (33.33%) el grupo de riesgo para la infección por VIH era la homosexualidad. En 4 pacientes (66.67%) ya se había realizado el diagnóstico de SIDA previamente, en otros 2 pacientes la seropositividad era conocida pero sin criterio de SIDA. Cuatro pacientes estaban en tratamiento con zidovudina. Ningún paciente tenía historia previa de enfermedad psiquiátrica o epilepsia. Ningún dato de la sección de filiación presentó diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control.

En todos los pacientes el único motivo de consulta fue trastorno de la conducta, en ningún caso se acompañó de fiebre, cefalea o ninguna otra clínica neurológica. La media y d.t. del tiempo de evolución de la clínica fue de 21.00 ± 30.21 días, en cuatro casos fue igual o menor de dos días. En 2 pacientes el cuadro llevaba evolucionando dos meses. En 3 casos el diagnóstico de psicosis coincidió con una IO, siempre neumonía por *P. carinii*, en dos casos ya en fase de recuperación de la misma con gasometrías normales y en otro caso con gasometría que mostraba hipoxemia ($PO_2 = 65$ mm de Hg).

En todos los casos la exploración neurológica era normal, salvo la presencia de una psicosis esquizofreniforme en 3 casos, y en otros 3 casos una psicosis paranoide.

Ningún dato de la bioquímica elemental sanguínea mostró diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control. Los linfocitos CD4 del grupo que nos ocupa fluctuaron entre 5 y 211 cel/mm³, con una media y d.t. de 74.00 ± 94.58 cel/mm³.

Se realizó TAC de cráneo en todos los casos, siendo normal en todos salvo uno, en el que se objetivó atrofia cerebral. En su comparación con el grupo control el hallazgo de una TAC de cráneo normal se asoció en forma estadísticamente significativa ($p=0.009$) al diagnóstico de psicosis aislada. Sólo en un caso se realizó RM craneal que resultó normal.

En 4 pacientes se efectuó PL, en todos los casos el número de células y la glucosa del LCR se encontraban entre los límites normales. Sólo un paciente (25%) presentó una proteinorraquia anormal (111 mg/dl).

El EEG, que se realizó en 3 pacientes, mostró en 1 caso enlentecimiento difuso, en otro caso un foco lesivo temporal izquierdo y en el último fue normal.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con haloperidol, en 3 casos con toxicidad importante al mismo (ver capítulo de Encefalopatía tóxico-metabólica). Cuatro pacientes experimentaron clara mejoría, uno de estos casos presentó un nuevo brote 2 meses más tarde. Dos pacientes no mejoraron y fallecieron poco tiempo después, por el desarrollo de IO. Ninguno de los pacientes presentó en ningún momento clínica sugerente de deterioro cognitivo. Los tres pacientes que experimentaron mejoría en forma mantenida, tras la administración del tratamiento antipsicótico, tuvieron un período de seguimiento medio de 318.33 días. En estos pacientes el cuadro clínico remitió o mejoró marcadamente entre una semana y un mes después del diagnóstico.

El tiempo de ingreso hospitalario fluctuó entre 7 y 60 días, con una media y d.t. de 31.00 ± 18.73 días. El tiempo de supervivencia osciló entre 62 y 480 días, con una media y d.t. de 204.50 ± 160.30 días, sin diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control. En el tiempo de seguimiento 4 pacientes desarrollaron nuevas IO, que causaron el exitus de 3 pacientes.

En síntesis, la "Psicosis aislada" produjo una mortalidad de origen neurológico de un 0% y una morbilidad de un 50%, en 2 casos por persistencia de la misma, aunque el período de supervivencia fue corto en estos dos pacientes, y en otro caso por recidiva del cuadro clínico 2 meses después.

5.15.- ENCEFALOPATIA TOXICO-METABOLICA

Este diagnóstico se realizó en 16 pacientes, que representan el 11.27% de los 142 enfermos de esta serie. Para su mejor descripción hemos dividido este capítulo en 2 secciones, uno de encefalopatía metabólica (EM) y otro de encefalopatía relacionada con neurolépticos (EN).

5.15.1.- ENCEFALOPATIA METABOLICA

Este diagnóstico se realizó en 8 pacientes, que representan el 5.63% de los 142 enfermos de esta serie.

Siete pacientes eran varones (87.50%) y uno era mujer. La edad media y d.t. de los mismos era de 33.37 ± 12.38 años. El grupo de riesgo para la infección por VIH en 5 casos (62.50%) era la ADVP, en 2 casos (25%) la homosexualidad y en uno (12.50%) la heterosexualidad. Sólo en 2 casos (25%) ya se había realizado previamente el diagnóstico de SIDA. En 5 casos (62.50%) la seropositividad para el VIH era conocida pero sin criterio de SIDA. En un paciente (12.50%) el diagnóstico de EM fue coincidente con la detección de anticuerpos anti-VIH. Sólo dos pacientes (25%) estaban en tratamiento con zidovudina. La detección de IO coincidente con este diagnóstico de EM, que se produjo en 7 casos (87.50%), presentó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0014$) en su comparación con el grupo control.

Los motivos de consulta más frecuentes se representan en la Tabla 89.

Tabla 89.- Motivos de consulta (8 casos).

	Nº	%
Alt. de la conciencia	5	62.50%
Fiebre	4	50.00%
Crisis	2	25.00%
Otros	3	37.50%

El apartado "Otros" de la Tabla 89 corresponde a casos aislados de cefalea, diplopía y trastorno de la marcha. Con mayor frecuencia los motivos de consulta fueron alteración de la conciencia (62.50%) y fiebre (50%). La media y d.t. del tiempo de evolución fue de 2.75 ± 2.18 días, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) en su comparación con el grupo control, cuya media y d.t. era de 37.34 ± 60.65 días.

Los hallazgos de la exploración neurológica se presentan en la Tabla 90.

Tabla 90.- Hallazgos de la exploración neurológica (8 casos).

	Nº	%
Desorientación	5	62.50%
Estupor	1	12.50%
Cuadriparesia	2	25.00%
Ataxia	1	12.50%
6º par	1	12.50%

Los hallazgos dominantes de la exploración neurológica fueron algún grado de alteración de la conciencia (75%) y cuadriparesia (25%). La temperatura corporal fluctuó entre 36.5°C y 39.2°C, con una media y d.t. de $37.80 \pm 0.88^\circ\text{C}$, sin diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control.

Entre las pruebas complementarias destacó la radiografía de tórax que fue patológica en 6 pacientes, esta elevada frecuencia de radiografía de tórax patológica se asoció en forma estadísticamente significativa ($p=0.0039$) con el diagnóstico de EM. Los linfocitos CD4 sanguíneos se determinaron en 6 pacientes, fluctuando entre 13 y 172 cel/mm³, con una media y d.t. de 75.66 ± 67.17 cel/mm³, sin diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control, cuya media y d.t. era de 112.42 ± 149.15 cel/mm³.

La TAC de cráneo fue normal en 6 pacientes (75%) y mostró atrofia en otros dos (25%). El hallazgo de una TAC de cráneo normal se asoció en forma estadísticamente significativa ($p=0.0141$) con el diagnóstico de EM. Sólo en un enfermo se realizó RM craneal que mostró atrofia cerebral sin más. Se realizó EEG en 5 pacientes, mostrando en 4 (80%) enlentecimiento difuso. Se efectuó PL en 5 enfermos, la celularidad del LCR fluctuó entre 1 y 10 cel/mm³, con una media de 4.6 cel/mm³, en 2 casos (40%) fue mayor de 5 cel/mm³ (cifra límite de la normalidad). La proteinorraquia fluctuó entre 12 mg/dl y 157 mg/dl, con una media de 54.8 mg/dl, también en 2 casos (40%) estuvo por encima de 45 mg/dl (cifra límite de la normalidad). La glucorraquia fue siempre normal. El estudio microbiológico del LCR

siempre resultó negativo.

En un caso un estudio electroneurofisiológico mostró una polineuropatía sensitivomotora.

En cuanto a la entidad subyacente a la EM, en 6 casos (75%) se detectó una infección respiratoria, 4 de las cuales (50%) se debieron a *P. carinii* y 2 tenían un origen bacteriano. Uno de estos casos presentó en forma coincidente gastroenteritis severa con hipocalcemia (5.2 mg/dl) y en 5 se demostró hipoxia coincidente. En dos pacientes (25%) la causa de la EM se relacionó con fiebre mantenida, en un caso en el marco de una Tb diseminada y en otro caso se trataba de un cuadro febril autolimitado que remitió sin tratamiento específico alguno.

La evolución clínica una vez instaurado el tratamiento específico y sintomático fue buena en los 8 casos, oscilando la aparición de la recuperación entre 3 y 15 días. La media y d.t. del tiempo de ingreso fue de 13.75 ± 11.10 días, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.046$) en su comparación con el grupo control, cuya media y d.t. era de 24.34 ± 36.95 días.

El tiempo de supervivencia fluctuó entre 15 y 581 días, con una media y d.t. de 144.50 ± 195.40 días, sin diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control, cuya media y d.t. era de 269.70 ± 259.15 días. En 5 enfermos no hubo un seguimiento adecuado, siendo menor de 2 meses. En otros 3 si lo fue, siendo la media de supervivencia de estos casos de 332 días. En el período de seguimiento 3 pacientes desarrollaron nuevas IO, produciendo el exitus de uno de ellos. La infrecuencia del exitus en este grupo de enfermos mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0141$) en su comparación con el grupo control. Encontramos una morbimortalidad de origen neurológico de un 0%.

La mediana del tiempo de supervivencia en el estudio de mortalidad (ver Figura 18) fue mayor de 570 días, tanto para la mortalidad total, como para la de origen neurológico.

5.15.2.- ENCEFALOPATIA RELACIONADA CON NEUROLEPTICOS

Este diagnóstico de EN se realizó en 8 pacientes, que representan un 5.63% de los 142 pacientes de esta serie.

En 6 pacientes la toxicidad se debió a haloperidol, en 2 de estos casos administrado junto con clorpromazina. En 4 casos el haloperidol fue empleado para tratar clínica psicótica, en tres pacientes que presentaban un cuadro de psicosis aislada (ver capítulo de Psicosis aislada) y en otro esquizofrénico conocido con un brote psicótico. En los otros 2 casos el haloperidol fue utilizado para tratar clínica sintomática de afectación del SNC por una IO (toxoplasmosis cerebral), en un caso agitación y en otro corea (ver capítulo de Toxoplasmosis cerebral).

Los otros 2 casos de toxicidad estuvieron relacionados con tietilperazina (fenotiazina) y con metoclopramida, el motivo de su instauración fue vértigo periférico en uno y en otro náuseas.

Todos los pacientes eran varones, con una edad media de 31 años (rango: 23 a 38 años). En 6 enfermos (75%) el grupo de riesgo para la infección por VIH era la ADVP y en 2 (25%) la homosexualidad. Siete pacientes (87.50%) ya estaban diagnosticados previamente de SIDA, 4 de los cuales estaban en tratamiento con zidovudina.

La presentación clínica en 2 pacientes fue distonía aguda focal, facial y cervicofacial. En los otros 6 casos adoptó la forma de síndrome neuroléptico maligno, de los cuales sólo cuatro (66.67%) presentaron fiebre poco elevada (38°C), cinco (83.33%) alteración del nivel de conciencia y en todos ellos (100%) se constató rigidez generalizada.

La TAC de cráneo en tres pacientes (37.50%) fue normal, en otros 3 casos (37.50%) mostró atrofia cerebral y en 2 casos (25%) lesión focal (eran los enfermos con toxoplasmosis cerebral). El EEG mostró enlentecimiento en los tres pacientes en los que se realizó. La PL mostró un LCR con hiperproteínorraquia moderada en 2 de los 3 casos en los que se realizó, el resto de los parámetros del LCR (celularidad y glucorraquia) siempre fueron normales. Sólo en 4 casos con síndrome neuroléptico maligno se dispuso de creatinfosfoquinasa, estando normal en 3 (75%) y elevada en uno (2760 U/L). El recuento de linfocitos CD4 sanguíneos fluctuó entre 1 y 260 cel/mm³, con una media de 58.25 cel/mm³.

La evolución clínica una vez suspendida la medicación, fue buena en todos los pacientes. Se aplicó tratamiento de sostén en todos los casos, en uno se asociaron relajantes musculares y en 2 anticolinérgicos. Sólo en un paciente (12.50%) se objetivó

la existencia de secuelas (deterioro cognitivo), era un caso de toxoplasmosis cerebral al cual se le aplicó haloperidol por una importante agitación. Imposible saber la responsabilidad de la IO o de los neurolépticos en la aparición de la secuela.

El tiempo de ingreso fluctuó entre 0 y 45 días, con una media de 17.12 días y el tiempo de supervivencia entre 30 y 810 días, con una media de 275.25 días.

En el período de seguimiento 6 pacientes desarrollaron nuevas IO, que produjeron el exitus de 5 enfermos. Encontramos en total una mortalidad de origen neurológico del 0% y una morbilidad del 12.50%.

5.16.- VASCULITIS AISLADA DEL SNC

Este diagnóstico fue realizado en dos pacientes, representando un 1.41% de los 142 enfermos de esta serie.

El primer paciente era un varón de 24 años de edad, con grupo de riesgo desconocido para la infección por VIH, ya diagnosticado previamente de SIDA, con un sarcoma de Kaposi localizado en cavidad oral y en tratamiento con zidovudina. Presentó un síndrome hemisférico izquierdo agudo, se realizó una TAC de cráneo que mostró cambios compatibles con un infarto en territorio de la arteria cerebral media izquierda. Un ecocardiograma y una PL fueron normales y la serología luética fue negativa, así como un estudio de autoanticuerpos. Una arteriografía cerebral mostró estenosis de la arteria cerebral anterior derecha, compatible con el diagnóstico de vasculitis. Se pautó tratamiento antitoxoplasma, manteniéndose estable durante una semana, presentando súbitamente clínica nueva de afectación hemisférica, en esta ocasión derecha. Una nueva TAC de cráneo y una RM craneal mostraron 2 infartos, en territorio de ambas cerebrales medias. Pocos días después presentó una IO de localización pulmonar y falleció. No se realizó necropsia.

El segundo paciente era un varón de 46 años de edad, homosexual, diagnosticado de SIDA previamente y con un sarcoma de Kaposi multivisceral. Estaba en tratamiento con zidovudina. Se presentó con un síndrome hemisférico izquierdo de aparición aguda, que remitió en 48 horas sin tratamiento específico. La TAC y RM craneales, un ecocardiograma y una PL fueron normales, así como una arteriografía cerebral. Los linfocitos CD4 sanguíneos eran de 87 cel/mm³. Fue dado de alta estando

asintomático, en tratamiento con ácido acetilsalicílico 250 mg. cada 24 horas. Dos meses después, se presentó con una hemiparesia derecha progresiva y una lesión única en ganglios de la base izquierdos, no captante de contraste en la TAC de cráneo. A pesar de tratamiento antitoxoplasma, desarrolló en estudios de imagen sucesivos múltiples lesiones focales captantes de contraste (ver capítulo de LCNF). Se realizó el diagnóstico clínico de sarcoma de Kaposi metastásico. El paciente se perdió para seguimiento, solicitó el alta con deterioro neurológico de intensidad creciente.

5.17.- AFECTACION MEDULAR

Se detectó afectación medular en 5 pacientes, 3.52% del total de enfermos de esta serie. En tres casos (2.11%) adoptó la forma clínica de mielopatía vacuolar, en un caso (0.70%) fue manifestación de seroconversión y en otro caso (0.70%) fue sintomática de recidiva de una enfermedad de Hodgkin.

5.17.1.- MIELOPATIA VACUOLAR

Este diagnóstico se realizó en tres pacientes, 2 varones y una mujer. La edad media era de 37 años (rango: 32 a 47 años). El grupo de riesgo para la infección por VIH fue en cada caso la ADVP, la homosexualidad y la heterosexualidad. Dos pacientes (66.67%) ya estaban diagnosticados previamente de SIDA y en tratamiento con zidovudina.

Todos los pacientes presentaron trastorno de la marcha, así como disestesias, en 2 casos en pies y en uno en pies y manos. Un paciente además presentó incontinencia urinaria. El tiempo de evolución de los distintos síntomas fluctuó entre 2 y 6 meses, siendo más prolongada siempre la clínica sensitiva.

La exploración neurológica inicial mostró en un caso monoparesia de un miembro inferior y en otro caso paraparesia, sólo uno de los dos presentaba signos piramidales. En todos los pacientes se detectó afectación sensitiva, en dos casos en forma de afectación cordonal posterior, en uno limitada a miembros inferiores y en otro en las 4 extremidades. Otro caso presentó nivel sensitivo D8.

Los linfocitos CD4 sanguíneos fluctuaron entre 5 y 158 cel/mm³, con una media

de 82.66 cel/mm³. Se determinó la vitamina B12 en un paciente, resultando normal. Se realizó RM craneal en 2 enfermos, uno presentó atrofia sin más y otro atrofia más afectación difusa de sustancia blanca supratentorial. Este último paciente en ningún momento tuvo síntomas relacionados con la esfera cognitiva y la exploración neurológica desde este punto de vista era normal. En todos los pacientes se realizó RM cervicodorsal, no observándose alteraciones en ninguno. También en todos los pacientes se realizó PL, la celularidad del LCR fluctuó entre 1 y 23 cel/mm³, con una media de 8.33 cel/mm³, sólo un paciente (33.33%) presentó una celularidad mayor de 5 cel/mm³. La proteinorraquia osciló entre 59 mg/dl y 90 mg/dl, con una media de 72.33 mg/dl, en todos los casos presentó valores patológicos. La glucorraquia siempre fue normal. La determinación del antígeno VIH en el LCR resultó positiva en sólo un caso. El estudio microbiológico del LCR, así como los estudios serológicos del mismo (herpes, lúes y toxoplasmosis), fueron negativos. En dos pacientes se realizó estudio electroneurofisiológico, mostrando en uno una polineuropatía sensitivomotora y siendo normal en el otro.

En los dos pacientes que ya estaban con zidovudina, sólo se añadió tratamiento sintomático (vitamina B y carbamacepina). Ambos pacientes presentaron rápido deterioro neurológico, con el desarrollo de cuadriparesia e incontinencia esfinteriana, falleciendo 2 y 3 meses después por la aparición de IO. El único paciente que estaba sin zidovudina, una vez iniciado el tratamiento con ésta, presentó en 45 días marcada mejoría subjetiva y de la exploración neurológica, que se mantenía luego de 7 meses de seguimiento.

5.17.2.- MIELOPATIA COMO MANIFESTACION DE SEROCONVERSION

Se trataba de un paciente varón, de 25 años de edad, que desde hacía 3 años esnifaba cocaína en forma ocasional, 2 semanas antes de acudir al hospital se había inyectado heroína por vía intravenosa por primera vez. Comenzó poco después con clínica de debilidad en ambos miembros inferiores e incontinencia de esfínteres, así como sensación de adormecimiento en regiones glúteas y zona posterior de ambos miembros inferiores. En la exploración neurológica destacaba hipoestesia perianal y en territorio S1 bilateral, incontinencia del esfínter anal, ausencia del reflejo

bulbocavernoso y presencia de globo vesical. Con tratamiento sintomático (sondaje vesical) el paciente inició recuperación espontánea. Una mielografía y posteriormente una RM dorsolumbar fueron normales. La bioquímica del LCR era normal, salvo discreta pleocitosis (10 células, todos linfocitos), el antígeno VIH en el LCR fue positivo en 2 ocasiones, el resto del estudio serológico fue negativo (herpes, lúes y toxoplasmosis), lo mismo que el cultivo de CMV. Las determinaciones de antígeno y anticuerpo anti-VIH en suero fueron negativas. Los linfocitos CD4 sanguíneos eran de 668 cel/mm³. Un estudio electroneurofisiológico mostró una radiculitis severa a niveles lumbosacros. Seis meses después, el paciente presentaba alteraciones de la micción y de la erección residuales, no detectándose aún anticuerpos anti-VIH en suero.

5.17.3.- ENFERMEDAD DE HODGKIN

Se trataba de un paciente varón, de 41 años de edad, homosexual. Ya diagnosticado previamente de SIDA y de enfermedad de Hodgkin, con buena respuesta al tratamiento quimioterápico y polineuropatía relacionada con el mismo. Entre otros medicamentos recibía zidovudina. Se presentó con un aumento de la debilidad en miembros inferiores de una semana de evolución, precedido de una clínica de lumbociática derecha. En la exploración destacó paraparesia, con arreflexia e hipoestesia en calcetín bilateral. Una PL mostró un LCR con discreta pleocitosis (8 células, todas linfocitos), con citología negativa para malignidad. Una mielografía mostró un manguito epidural D11-L1 con compresión medular y en la TAC abdominal se visualizó una masa paravertebral derecha a la misma altura. Con tratamiento esteroideo y radioterápico (1.400 Gy) presentó mejoría clínica, falleciendo 15 días después de una IO.

5.18.- POLINEUROPATIA SIMETRICA DISTAL

Este diagnóstico se realizó en 23 pacientes, que representa un 16.20% de los 142 pacientes de esta serie.

En 6 casos (26.09%) el diagnóstico de PSD constituyó el "diagnóstico principal" y motivó la realización de un protocolo por paciente, en cambio para 17 casos

(73.91%) este diagnóstico de PSD fue "diagnóstico mixto". La mayoría de las veces fue segundo diagnóstico de una demencia-SIDA, lo que sucedió en 8 pacientes (47.06%), con menos frecuencia la PSD fue segundo diagnóstico de toxoplasmosis cerebral (11.77%) y de "Otras formas de deterioro" (11.77%), un caso cada vez fue segundo diagnóstico de mielopatía VIH, meningitis por *C. albicans*, EM, EN y plexitis. En el conjunto de los casos de PSD, ésta se asoció en un 34.78% con la demencia-SIDA.

La edad media de todos los pacientes de PSD, tanto los de "diagnóstico principal" como los de "diagnóstico mixto", fue de 30.65 años (rango: 23 a 60 años). 18 pacientes (78.26%) eran varones y 5 (21.74%) mujeres. En 15 pacientes (65.22%) el grupo de riesgo para la infección por VIH era la ADVP, en dos casos (8.70%) la homosexualidad, en un caso (4.35%) la ADVP junto con la homosexualidad, en 2 casos (8.70%) la heterosexualidad y en tres casos (13.04%) era desconocido.

En 11 pacientes (47.83%) el diagnóstico de SIDA ya se había realizado previamente. En 8 casos (34.78%) la seropositividad era conocida, pero sin criterio de SIDA. En 4 pacientes (17.39%) el diagnóstico de PSD coincidió con la detección de anticuerpos anti-VIH, todos estos casos se diagnosticaron junto con otras entidades, en 2 casos con Tb pulmonar, en un caso con retinitis por CMV y en otro junto con demencia-SIDA y neumonía por *P. carinii*. Ocho pacientes (34.78%) estaban en tratamiento con zidovudina cuando se realizó el diagnóstico de PSD y 7 (30.43%) recibían tratamiento con isoniacida por una Tb previamente diagnosticada.

Los principales motivos de consulta se representan en la Tabla 91.

Tabla 91.- Motivos de consulta.

	Nº	%
Disestesias	19	86.61%
Pérdida de fuerza	10	43.48%
Trastorno de la marcha	9	39.13%
Calambres	1	4.35%

La clínica de disestesias se refirió siempre a los pies (100%) y en sólo 4 casos (21.05%), tanto a pies como a manos. Sólo en 2 casos (10.53%) éstas eran dolorosas. Únicamente un caso (10%) de los que se quejaban de pérdida de fuerza, la refirió a las 4 extremidades, el resto lo hizo a las extremidades inferiores exclusivamente. El tiempo de evolución de la clínica fluctuó entre 3 semanas y 12 meses, con una media de 134.10 días.

El hallazgo más frecuente de la exploración neurológica fue la pérdida de fuerza, que se objetivó en 19 casos (82.61%). La intensidad, localización y distribución de la misma se representa en la Tabla 92.

Tabla 92.- Características de la pérdida de fuerza.

	Nº	%
Intensidad		
Moderada	14	73.68%
Severa	5	26.32%
Localización		
4 extremidades	5	26.32%
Miembros inferiores	14	73.68%
Distribución		
Global	9	47.37%
Proximal	4	21.05%
Distal	6	31.58%

La pérdida de fuerza fue severa, hasta el extremo de imposibilitar la marcha en 5 casos (26.32%). Con mayor frecuencia (73.68%), afectó solamente a los miembros inferiores y su distribución generalmente fue global (47.37%). La Tabla 93 presenta la situación de los reflejos miotáticos.

Tabla 93.- Reflejos miotáticos.

	Nº	%
Arreflexia aquílea	7	30.43%
Aquíleos vivos	4	17.39%
Normales	12	52.17%

Cuatro pacientes (17.39%) presentaban unos reflejos aquíleos vivos, dos de estos pacientes tenían asociado un diagnóstico de demencia-SIDA y otro de mielopatía VIH. Sólo se detectaron en la exploración neurológica alteraciones de la sensibilidad en 4 pacientes (17.39%). En 3 casos estaba alterada la sensibilidad protopática de los miembros inferiores y en un caso se objetivó hipoestesia en calcetín bilateral. En 4 pacientes (17.39%) la exploración neurológica era normal.

Los linfocitos CD4 sanguíneos fluctuaron entre 1 y 349 cel/mm³, con una media de 99.77 cel/mm³. La vitamina B12 se determinó en 11 casos, siendo siempre normal.

Se realizó PL en 13 pacientes. La celularidad del LCR fluctuó entre 1 y 18 cel/mm³, con una media de 3.53 cel/mm³. Sólo 2 casos (15.38%) presentaron más de 5 cel/mm³, ambos fueron diagnosticados de forma simultánea de una demencia-SIDA. La proteinorraquia se valoró en 12 casos, sus valores fluctuaron entre 36 y 88 mg/dl, con una media de 66.16 mg/dl. En 10 casos (83.33%) fue mayor de 45 mg/dl. La glucorraquia siempre fue normal.

En 22 enfermos se realizó estudio electroneurofisiológico, resultando normal en 4 casos (18.18%). En los otros 18 casos (81.81%) se encontraron signos de polineuropatía sensitivomotora, en 5 casos (27.78%) con lesión predominante de tipo desmielinizante, en 3 casos (16.67%) axonal y en 10 casos (55.56%) mixta, tanto desmielinizante como axonal. De los 15 casos en los cuales se valoraron los miembros superiores, resultaron afectados en 9 (60%). Los miembros inferiores siempre estuvieron afectados, cuando existió afectación simultánea de los miembros superiores, siempre fue más severa la de los miembros inferiores. La afectación desde el punto de vista electroneurofisiológico fue clasificada en 2 casos (11.11%) de leve, en 10 casos

(55.56%) de moderada y en 6 casos (33.33%) de severa. En 3 casos se diagnosticaron en forma asociada entidades en principio no relacionadas con la PSD, en un caso una radiculopatía L4-L5 en relación con una hernia discal, en otro caso un atrapamiento del mediano en relación con una cicatriz en antebrazo y en el último una plexitis braquial.

En 12 pacientes se inició tratamiento con zidovudina, en 5 de ellos (41.67%) su situación clínica, tanto desde el punto de vista sensitivo como motor, se mantuvo estable. En 6 pacientes (50%) la clínica sensitiva de disestesias mejoró, sólo un paciente (8.33%) quedó libre de síntomas por completo. En relación a la exploración, en 2 pacientes (16.67%) la clínica motora mejoró y en otros 2 (16.67%) empeoró, manteniéndose estable en el resto.

En los 8 pacientes que ya estaban en tratamiento con zidovudina, se continuó con la misma sin modificación de la dosis, 5 (62.50%) se mantuvieron estables, en 2 casos (25.00%) empeoró la clínica motora y en uno (12.50%) empeoró tanto la clínica motora como la sensitiva.

En 3 casos no se instauró tratamiento con zidovudina, debido a que se realizó un seguimiento incompleto. En un caso se aplicó tratamiento con carbamacepina, en otro con antidepresivos tricíclicos y en otro con un complejo vitamínico B, sin objetivarse mejoría.

En ningún paciente hizo falta el ingreso hospitalario. La media y d.t. del tiempo de supervivencia para los pacientes con PSD "diagnóstico principal" (6 casos) fue de 465.00 ± 139.10 días, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.050$) en su comparación con el grupo control, cuya media y d.t. era de 255.50 ± 257.94 días. En su conjunto, la media del tiempo de supervivencia para los 23 pacientes con PSD fue de 429.04 días. En el período de seguimiento fallecieron 16 pacientes (69.56%) por el desarrollo de IO, en ningún caso la muerte se atribuyó a la PSD.

La PSD produjo una mortalidad de origen neurológico del 0% y una morbilidad del 95.65%. Sólo un paciente (4.35%) quedó sin síntomas.

La mediana del tiempo de supervivencia en el estudio de mortalidad realizado en los 6 pacientes con PSD como "diagnóstico principal" (ver Figura 19) fue de 570.00 días, cuando se consideró exclusivamente la mortalidad de origen neurológico fue mayor de 600 días.

5.19.- OTRAS AFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO

Este capítulo le hemos dividido en 3 epígrafes, por un lado 5 casos de neuropatía desmielinizante inflamatoria (PDI), por otro lado 3 casos de plexitis braquial y finalmente 2 casos de neuropatía craneal.

5.19.1.- POLINEUROPATIA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA

El diagnóstico de PDI fue realizado en 5 ocasiones, representando el 3.52% de los 142 pacientes de esta serie. En 2 casos se trataba de un SGB y en 3 de una PDCI.

Cuatro pacientes (80%) eran varones y uno (20%) mujer. La edad fluctuó entre 23 y 39 años, con una media y d.t. de 29.00 ± 6.32 años. En cuatro pacientes (80%) el grupo de riesgo para la infección por VIH era la ADVP y en un caso (20%) la homosexualidad. En 2 pacientes (40%) este diagnóstico coincidió con la detección de anticuerpos anti-VIH, se trataba de los dos pacientes finalmente diagnosticados de SGB. En los otros 3 pacientes (60%) la seropositividad era conocida pero sin criterio de SIDA, 2 de ellos habían sufrido previamente 2 episodios de PDI y el otro caso un episodio de PDI, siempre con buena recuperación clínica. Uno de estos pacientes era el único que estaba en tratamiento con zidovudina.

El motivo de consulta fue en 4 pacientes (80%) trastorno de la marcha y en 3 casos (60%) disestesias, en 2 con afectación de manos y pies y en uno con afectación exclusiva de pies. El cuadro clínico se vió precedido en los 2 casos de SGB, de un cuadro gastroenterítico en un paciente y de una infección respiratoria de vías altas en el otro. La media y d.t. del tiempo de evolución de la clínica fue de 11.40 ± 3.50 días, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) en su comparación con el grupo control, que fue de 36.41 ± 60.38 días.

En la exploración neurológica se apreció cuadriparesia en 4 pacientes (80%) y paraparesia en el otro (20%). Todos los pacientes salvo uno (80%), presentaron arreflexia. La exploración detectó alteraciones de la sensibilidad en 2 de los 3 casos con PDCI, en uno hipoestesia en guante y calcetín y en otro afectación importante de la sensibilidad protopática en los miembros inferiores.

En las pruebas complementarias, múltiples parámetros mostraron diferencias

estadísticamente significativas en su comparación con el grupo control. Siendo los niveles más elevados en el grupo que nos ocupa, en los siguientes parámetros: hemoglobina, con una media y d.t. de 15.52 ± 1.09 g/dl ($p=0.001$), linfocitos totales, con una media y d.t. de 1938.00 ± 884.12 cel/mm³ ($p < 0.0001$), linfocitos CD4, con una media y d.t. de 437.50 ± 198.01 cel/mm³ ($p < 0.0001$). Y significativamente más bajos en los siguientes parámetros: B2M, con una media y d.t. 3.90 ± 0.10 ug/ml ($p=0.001$) e IgA, con una media y d.t. de 204.00 ± 65.54 ug/ml ($p < 0.0001$).

El estudio electroneurofisiológico que se realizó en todos los pacientes, mostró una polineuropatía de tipo desmielinizante sensitivomotora, siempre con mayor afectación motora, en 2 casos restringida a miembros inferiores y en los otros 3 casos en las 4 extremidades. En un paciente, aquél que tenía los reflejos miotáticos conservados, se realizó una RM medular que fue normal. En 2 pacientes se determinó la vitamina B12 encontrándose niveles dentro de la normalidad.

La PL se efectuó en 4 pacientes, dos con SGB y dos con PDCI. Los 2 primeros presentaron una celularidad en el LCR de 18 y 28 cel/mm³, de predominio linfocitario y proteinorraquia de 166 y 990 mg/dl. En cuanto a los pacientes con PDCI, uno presentaba un LCR normal y otro una celularidad de 6 cel/mm³ con una proteinorraquia de 313 mg/dl. La glucorraquia fue normal en todos los casos.

En cuanto a la evolución de los pacientes con SGB, en uno se aplicó tratamiento sintomático, con severa cuadriparesia residual y en otro caso se aplicó tratamiento esteroideo observándose rápida recuperación completa. Ninguno de los dos casos requirió durante su evolución ventiloterapia ni desarrollaron disautonomía. De un paciente no tenemos seguimiento y del otro, 9 meses más tarde, presentaba severo trastorno de la marcha residual.

Los 3 pacientes con PDCI presentaron mejoría, pero quedaron finalmente con secuelas, dos a pesar de tratamiento esteroideo. Las secuelas consistieron en un caso en cuadriparesia, en otro paraparesia y en otro hipoestesia en guante y calcetín. Después de un seguimiento de 9 y 10 meses, dos pacientes no presentaron nuevos brotes de PDI, en ese período un paciente desarrolló una Tb pulmonar. Otro paciente, en casi 4 años de seguimiento no presentó nuevos brotes de PDI ni desarrolló IO, pero se observó una disminución progresiva de los linfocitos CD4 sanguíneos.

La media y d.t. del tiempo de supervivencia de los 4 casos en los cuales se

dispuso de seguimiento, fue de 610.75 ± 636.40 días, sin diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control, cuya media y d.t. era de 254.44 ± 238.41 días.

La ausencia de exitus en este grupo de enfermos, puso de manifiesto diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0155$) en su comparación con el grupo control. En la gráfica realizada del estudio de mortalidad (ver Figura 20), vemos que se superponen las líneas de mortalidad neurológica y total. Nos encontramos con una nula mortalidad y una morbilidad de un 80%. Sólo un paciente (20%) quedó libre de síntomas.

5.19.2.- PLEXITIS BRAQUIAL

Este diagnóstico de plexitis braquial se realizó en tres pacientes, que representan el 2.11% de los pacientes de esta serie.

Los 3 pacientes eran varones, con una edad media de 30 años (rango: 26 a 33 años). El grupo de riesgo para la infección por VIH en los 3 casos era la ADVP. En los tres pacientes la seropositividad para el VIH era conocida, ninguno tenía criterio de SIDA.

La clínica de los 3 casos consistió en debilidad de instauración progresiva de un miembro superior. En un caso, la clínica se acompañó de disestesias con una distribución C7-C8, en relación con vesículas cutáneas compatibles con el diagnóstico de herpes-zoster metamérico. Otro paciente presentó también trastorno de la marcha. El tiempo medio de evolución de la clínica fue de 18.66 días.

En la exploración se objetivó paresia global de la extremidad afectada, de predominio distal, en un paciente junto con arreflexia. En otro caso se objetivó una paraparesia de predominio proximal. La exploración de la sensibilidad fue normal en todos los casos.

En un paciente se realizó TAC de cráneo que fue normal y en 2 PL, que también resultaron normales. Los linfocitos CD4 sanguíneos fluctuaron entre 32 y 541 cel/mm³, con una media de 211.33 cel/mm³. Se realizó estudio electroneurofisiológico en 2 pacientes, mostrando en uno afectación mixta, desmielinizante y axonal, sensitivomotora, de los tres troncos del plexo braquial, junto con una polineuropatía de similares características en los miembros inferiores y en otro caso afectación axonal de

los troncos medio e inferior del plexo braquial.

Los 3 pacientes presentaron buena evolución, curando sin secuelas, uno lo hizo en forma espontánea, otro recibió tratamiento con zidovudina y el último con aciclovir. Un paciente se perdió para seguimiento, los otros dos, en 2 y 28 meses de seguimiento desarrollaron IO.

En su conjunto, el diagnóstico de plexitis implicó una morbimortalidad neurológica de un 0%.

5.19.3.- NEUROPATIA CRANEAL

Este diagnóstico de neuropatía craneal aislada se realizó en 2 pacientes, que representaron el 1.41% de los 142 pacientes de esta serie.

Un caso se trataba de un paciente varón de 26 años de edad, exADVP, con anticuerpos anti-VIH conocidos, sin criterio de SIDA. Se presentó con una parálisis facial de quince días de evolución, que en una semana se convirtió en diplejía facial, se pautó tratamiento durante 2 semanas con un complejo vitamínico B, objetivándose una recuperación completa. La TAC de cráneo fue normal, y la PL mostró un LCR con 36 células cel/mm³, de predominio linfocitario, la proteinorraquia fue de 97 mg/dl y la glucorraquia normal, el estudio microbiológico del LCR fue negativo. Los linfocitos CD4 sanguíneos eran de 230 cel/mm³. Después de un año de seguimiento el paciente se mantuvo asintomático.

El segundo caso era un varón de 39 años de edad, exADVP, ya diagnosticado previamente de SIDA y en tratamiento con zidovudina. Se presentó con diplopía de 4 días de evolución, en la exploración neurológica presentaba paresia del 6º par bilateral y de un facial. La TAC de cráneo fue normal y la PL también, salvo discreta hiperproteinorraquia (62 mg/dl). En tratamiento con un complejo vitamínico B exclusivamente, el paciente experimentó franca mejoría en un mes. La serología para CMV tipo IgG (ELISA) resultó positiva en sangre y en el LCR, en este último fue también positiva la determinación IgM. Los cultivos en medios celulares para CMV resultaron negativos. En tres meses de seguimiento el paciente no volvió a presentar clínica neurológica.

DISCUSSION

6.- DISCUSION

6.1.- ANALISIS DE POBLACION

La edad media de los 142 pacientes diagnosticados de NeuroSIDA en esta serie (32.07 años), está dentro del rango de los 20 a 49 años, en el cual con mayor frecuencia se encuentran los pacientes con SIDA (Chamberland et Curran,1990). De alguna manera, ésto se relaciona con la tendencia observada de aumento paulatino en el número de casos dentro del grupo de pacientes con 30 a 39 años (Ministerio de Sanidad y Consumo,1993). La proporción de mujeres en este estudio (15.5%), es similar a la previamente comunicada en nuestro medio (Gatell et al,1992).

En cuanto a los grupos de riesgo para la adquisición de la infección por VIH, con claro predominio de la ADVP (64.8%), frente a la homosexualidad (18.3%) en nuestra serie, corrobora la conocida inversión de los porcentajes en nuestro medio, en relación a los Estados Unidos y parte de Europa (Rosenblum et al,1988c; Gatell et al,1992). Especial interés presenta el porcentaje de transmisión heterosexual obtenido en nuestro estudio (9.2%), en concordancia con el aumento progresivo que estamos observando en nuestro medio, llegando al 10.7% en el primer semestre del año 1993 (Ministerio de Sanidad y Consumo,1993). Ahonda en este sentido, un 6.3% de casos que en nuestro estudio tenían un grupo de riesgo para la infección por VIH desconocido, o no determinado, el cual se relaciona con mucha frecuencia a una transmisión de tipo heterosexual (Chamberland et Curran,1990).

En una quinta parte (22%) de los 142 pacientes con diagnóstico de NeuroSIDA, la manifestación neurológica presentada, indujo a la realización de una serología VIH, que resultó positiva. No cabe duda del alto nivel de sospecha que debe mantener el médico cuando estudie pacientes con clínica neurológica. En otro estudio (Levy et al,1985), un 10% de un amplio grupo de pacientes con SIDA se presentó con sintomatología neurológica. Nuestro porcentaje es mayor, probablemente debido a que estamos considerando un grupo de pacientes con clínica neurológica en particular, en cambio el estudio antes mencionado se refiere a un conjunto de pacientes con SIDA.

La manifestación neurológica apareció algo menos frecuentemente entre pacientes en estadios II y III (39%) del CDC (Centers for Disease Control,1986), que

entre pacientes en estadio IV (59%). En el primer grupo, salvo pocos casos que consistieron en afectación del SNP, la complicación neurológica representó una enfermedad indicativa de SIDA. Aproximadamente la mitad de los pacientes de este estudio (55%), aún no estaban diagnosticados de SIDA cuando fueron valorados por primera vez. Sólo en un 2% de los casos la manifestación neurológica fue sintomática del estadio I (seroconversión).

En términos generales, los pacientes se presentaron con un tiempo de evolución de la clínica menor de un mes (77% de los casos). En el resto, el tiempo de evolución de la clínica, osciló entre un mes y un año (ver Figura 1), en este grupo se concentraron los pacientes finalmente diagnosticados de demencia-SIDA y PSD. Se define así, un perfil crónico para las entidades presuntamente producidas por el propio VIH y uno agudo-subagudo para las IO asociadas.

También en general, los pacientes se presentaron afebriles (63% de los casos). La aparición de fiebre (ver Figura 2), con mayor frecuencia se relacionó con los diagnósticos de toxoplasmosis o Mg Tb. Las entidades relacionadas con el propio VIH, en general, fueron de curso crónico y afebril.

Aunque 64 pacientes ya estaban diagnosticados de SIDA, en el momento de presentación de la clínica neurológica y el motivo de consulta en la gran mayoría del resto de los pacientes fue criterio diagnóstico de SIDA, hemos analizado en nuestra población, los principales marcadores biológicos que han sido relacionados con la progresión a SIDA. Debemos valorarlos con ciertas reservas, debido a que los mismos se han determinado en su mayoría en el grupo homosexual (Miró,1992), que no es la población dominante en el estudio que ahora presentamos. En relación a los marcadores generales, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, linfocitos y velocidad de sedimentación globular (ver Figuras 3 a la 7), presentaron este carácter de progresión a SIDA entre el 54% y el 80% de los pacientes. Entre los marcadores que indican activación del sistema inmunológico, B2M e IgA (ver Figuras 8 y 9) indicaron progresión a SIDA en el 94% y el 48% de los casos en que fueron determinados. El mejor marcador biológico de progresión a SIDA, el recuento de linfocitos CD4 (Miró,1992), estuvo por debajo de 200 cel/mm³ en el 83% de los casos (ver Figura 10). Sólo un 4% de los pacientes tenía cifras por encima de 500 cel/mm³, explicando el bajo porcentaje de cuadros de seroconversión, o de entidades que aparecen en

estadios precoces de la infección por VIH, como la PDI, que hemos tenido en esta serie.

6.2.- NEUROEPIDEMIOLOGIA DE LAS COMPLICACIONES DEL VIH

La posibilidad de aparición de tan abundante y variada patología neurológica asociada a la infección por VIH, ha obligado a la realización de una serie de estudios que permitan una aproximación idónea del médico al paciente infectado por el VIH con sintomatología neurológica. La frecuencia de afectación del SNC es elevada, tanto como primera manifestación de la infección por VIH (10%), como a lo largo de toda la enfermedad (40%), frecuencia que sufre un importante aumento cuando nos referimos a estudios anatomopatológicos (75%) (Levy et al,1988a).

Se ha visto que la incidencia de las diversas complicaciones neurológicas de la infección por VIH, sobre todo las IO, está muy determinada por factores de tipo epidemiológico. Muchas de estas IO son causadas por una reactivación de microorganismos adquiridos previamente, produciendo patología una vez aparecida la inmunodeficiencia (Price,1990). De ésto se deduce la importancia que tiene disponer de estudios de frecuencias locales de las distintas complicaciones, para poder actuar después sobre sus causas y también facilitar el diagnóstico diferencial. Tal vez, el mejor ejemplo de la importancia de estos aspectos lo podemos encontrar en la epidemiología de la toxoplasmosis, cuya incidencia está determinada por los hábitos nutricionales de la población en estudio (Luft et Remington,1992).

Existen enormes dificultades para poder determinar la frecuencia exacta de aparición de las complicaciones neurológicas en el paciente infectado por el VIH. Una de las más importantes es que el NeuroSIDA se presenta pocas veces como manifestación única de la infección por VIH, generalmente aparece en el contexto del SIDA, enfermedad muy grave y de afectación sistémica, que muchas veces hace que complicaciones neurológicas queden enmascaradas, o directamente no sean estudiadas por la gravedad de la enfermedad sistémica en sí. Este hecho tiende a disminuir artificialmente la incidencia de las complicaciones neurológicas. Otro obstáculo importante radica en que los sistemas para declarar la enfermedad, como por ejemplo el del CDC, hacen hincapié en la enfermedad indicativa de SIDA, objetivada en el

momento de realizarse el diagnóstico, pero no en las sucesivas (Janssen et al, 1992). A lo que hay que añadir la dificultad para establecer la incidencia de aquellas complicaciones neurológicas que no pueden ser comunicadas en forma específica, como muchas de las complicaciones que afectan al SNP. Obviamente, los estudios de necropsia no son del todo útiles en este sentido, ciertas complicaciones que han respondido al tratamiento adecuado, como la toxoplasmosis o la MC, no son detectadas en este tipo de estudios (Levy et al, 1988a).

Debemos apoyarnos en las extensas series locales de pacientes vistos en forma homogénea y consecutiva, para aproximarnos a la incidencia real de las complicaciones neurológicas de la infección por VIH. Esto es lo que hemos intentado en el estudio que estamos aportando, del cual nos gustaría hacer dos consideraciones. En primer lugar, en este estudio no se encuentran incluidos todos los pacientes VIH con complicaciones neurológicas vistos en el Hospital Universitario San Carlos en el período de tiempo antes comentado. La derivación del paciente a la unidad de seguimiento determinada para ello, en el Servicio de Neurología, fue discrecional, a cargo del médico responsable. La segunda consideración se deduce un poco de la primera, al no existir un Servicio único de Enfermedades Infecciosas en nuestro hospital, sino que la atención de estos pacientes es repartida entre los distintos Servicios de Medicina Interna, no hemos podido contar con datos totales de los pacientes, para poder establecer según criterios estrictos, el porcentaje de las distintas complicaciones neurológicas en el conjunto de los pacientes con infección por VIH, así como tampoco determinar la incidencia de las mismas en la población general. Sin embargo, la gran similitud de los resultados de nuestra serie, con el estudio más extenso de este tipo realizado en nuestro medio (Martínez-Martín et al, 1989a), nos hace pensar que los hechos antes comentados no crean, en el estudio que ahora aportamos, vicios insalvables.

Sólo 27 enfermos (16%) de los 169 pacientes que estudiamos, tuvieron finalmente un diagnóstico diferente al de NeuroSIDA. Doce de los mismos (44%) presentaron complicaciones infecciosas, generalmente endocarditis bacteriana. La primera reflexión que motiva estos datos, es que aun teniendo una elevada frecuencia de pacientes con ADVP en esta serie, sólo un pequeño porcentaje de los mismos se presentó con complicaciones neurológicas relacionadas con la ADVP. Aunque estos datos hay que tomarlos con cautela, ya que el estudio no está diseñado para esclarecer

estos hechos, parece que el paciente VIH y ADVP se presenta con una frecuencia muchísimo mayor con complicaciones dependientes del VIH, que de su condición de ADVP. En trece de estos pacientes (48%) sin NeuroSIDA, el diagnóstico final no estuvo relacionado con el VIH en sí, ni con la ADVP. Sólo en 2 pacientes, que representan el 1% de los 169 enfermos valorados, no se objetivó patología neurológica alguna, este dato apoya lo previamente comentado, la elevada frecuencia con la cual la patología neurológica en estos enfermos es infradiagnosticada (Levy et al, 1988a). En otras palabras, el hecho de que prácticamente todos los enfermos remitidos tuvieran patología neurológica, sugiere que muchos de los no remitidos también podrían tenerla.

El que el 84% de los pacientes estudiados tuviera categoría de NeuroSIDA, apoya sólo parcialmente uno de los principales axiomas del estudio del sujeto VIH con alguna complicación neurológica, aquél que dice que "las complicaciones neurológicas en estos pacientes, siempre están relacionadas con el SIDA" (Price, 1990). Nosotros modificamos el "siempre" y ponemos "con elevada frecuencia". Esta diferencia se debería en parte, a la mayor frecuencia de sujetos ADVP entre los pacientes infectados por VIH que se encuentran en nuestro medio.

A los 142 enfermos que tuvieron un diagnóstico final de NeuroSIDA y que son el objeto de estudio de esta Tesis Doctoral, se les atribuyó una media de 1.42 diagnósticos neurológicos por enfermo. Esta elevada frecuencia de diagnóstico neurológico múltiple, tanto simultáneo como sucesivo, entre los pacientes VIH de esta serie, ha creado problemas a la hora de clasificar a los enfermos. Creemos haberles subsanado en parte, clasificando los pacientes de este estudio, en aquellos con "diagnóstico principal" y "diagnóstico mixto", en los diferentes capítulos que desarrollan las entidades específicas (ver capítulo de Pacientes y métodos). Un estudio realizado por otros autores en nuestro medio, cifró en 1.2 la media del número de diagnósticos neurológicos por enfermo (Martínez-Martín et al, 1989a). Aunque se asume que en estudios de necropsia la patología neurológica múltiple es frecuente (Levy et Bredesen, 1988), los estudios clínicos en general omiten o subestiman esta realidad (Koppel et al, 1985; Levy et al, 1985; Malouf et al, 1990). Además, siendo éste un concepto adquirido en los estudios de necropsia, suele referirse a la objetivación en la misma de 2 hallazgos diferentes en forma simultánea, por ejemplo, LP-SNC y toxoplasmosis. Nosotros en cambio, hemos hecho hincapié en diagnósticos simultáneos

no necesariamente intracraneales, por ejemplo, demencia-SIDA y polineuropatía; así como en la posibilidad de diagnósticos sucesivos, ya sea por recidiva de la enfermedad previamente diagnosticada, o por la aparición de una nueva complicación neurológica, sin ninguna relación con la previa. En fin, estas particularidades de las complicaciones neurológicas del paciente VIH, deben obligar a la creación de una sistemática homogénea de estudio que permita un entendimiento entre los clínicos.

En la Tabla 5 se muestra la distribución numérica y porcentual de los 202 diagnósticos realizados en los 142 enfermos. En la Tabla 6 se clasifican según la localización neuroanatómica de los mismos y posteriormente, en Tablas sucesivas, hemos desglosado los diferentes diagnósticos según la localización de la afectación del sistema nervioso que cada uno implicaba. Estas Tablas tienen fines fundamentalmente prácticos (Price, 1990), de forma que una vez establecida la localización topográfica de la enfermedad en estudio, rápidamente podamos saber cuales son las causas más frecuentes de la misma. Por ejemplo, en este estudio que estamos aportando, la primera causa de meningitis (47% de los casos) corresponde a *M. tuberculosis* (ver Tabla 8).

En la Tabla 11 atribuimos a cada diagnóstico una patogenia específica. Podemos ver que sólo el 58% de los mismos tiene una causa infecciosa, que a su vez se desglosa en la Tabla 12, con un predominio de la patología causada por el propio VIH, *T. gondii* y *M. tuberculosis*. Queremos resaltar que un 9% de los diagnósticos tuvo un origen tóxico-metabólico, asociado en principio a buen pronóstico, así como que en un 6% no se filió la causa última del diagnóstico, debido a la no realización de biopsia cerebral o necropsia, problemática que urge resolver si queremos aproximarnos correctamente a las complicaciones neurológicas de la infección por VIH en nuestro medio. Casi un cuarto de los diagnósticos efectuados (24%), tienen por ahora una patogenia desconocida, nos referimos sobre todo a la patología del SNP.

La Tabla 14 ofrece una visión global, relacionando las diferentes complicaciones neurológicas con los estadios de la infección por VIH en los que se encontraban los pacientes en el momento de realizarse los diferentes diagnósticos, así como de la morbimortalidad que éstos inducen. Estos hallazgos son desarrollados en los capítulos específicos de cada entidad diagnóstica.

La Tabla 94, que ofrecemos a continuación, presenta en porcentajes las complicaciones neurológicas asociadas a la infección por VIH, referidas en los estudios

más extensos que hemos encontrado en la literatura, realizados en el extranjero (Levy et al,1985), en nuestro medio (Martínez-Martín et al,1989a) y los resultados encontrados en nuestra serie.

Tabla 94.- Análisis comparativo de la frecuencia (expresada en %) de las complicaciones neurológicas del VIH.

Autor:	Levy	Martínez	Presente serie
Año:	1985	1989	1993
1.- Toxoplasmosis	28.14	28.42	23.24
2.- Demencia-SIDA	14.75	16.78	16.90
3.- Polineuropatía distal	3.55	8.21	16.20
4.- Meningitis tuberculosa	1.63	7.53	9.86
5.- LMP	1.63	5.47	8.45
6.- LCNF	-	5.00	7.75
7.- Encefalopatía metabólica	-	-	5.63
8.- Toxicidad neurolépticos	-	-	5.63
9.- Meningitis criptocócica	11.20	6.50	4.93
10.- Psicosis aislada	-	-	4.23
11.- Neoplasias SNC	8.19	3.50	3.52
12.- PDI	3.27	-	3.52
13.- Mielopatía VIH	-	2.39	2.82
14.- Otras formas de deterioro	-	-	2.82
15.- Meningitis bacteriana	0.81	2.05	2.82
16.- Plexitis	-	-	2.11
17.- Neuropatía craneal	-	-	1.41
18.- Meningitis VIH	5.73	2.73	1.41
19.- Vasculitis SNC	-	-	1.41

Deben ser tenidas en cuenta múltiples consideraciones para poder realizar una interpretación correcta de esta Tabla 94. La primera y más importante, es sobre la metodología empleada para confeccionar la frecuencia de las complicaciones neurológicas encontradas en los tres estudios. En la primera columna hemos ofrecido los resultados de Levy et al (1985), este estudio se realizó con 124 pacientes vistos en la Universidad de California de San Francisco, a los cuales se les sumó una extensa revisión de la literatura, incluyéndose en total 366 casos. La metodología de este estudio no está del todo explicada, más que pacientes, parece que se refiere a episodios de complicaciones neurológicas, las cuales pueden aparecer en múltiples ocasiones en un sólo paciente. El estudio de Martínez-Martín et al (1989a), sí se refiere claramente a episodios de complicaciones neurológicas (en total 292), aunque no se aporta el número de pacientes incluidos en el estudio, se comenta que la serie más extensa con la cual se nutrió presentaba una relación de número de diagnósticos/número de pacientes de 1.2. Este trabajo se realizó mediante un estudio multicéntrico a través de encuestas. Nosotros, como hemos explicado en el capítulo de "Frecuencia de las diferentes complicaciones neurológicas", de la sección de Resultados de este escrito, hemos elegido para calcular la frecuencia de las mismas, la utilización del número total de enfermos y no el número total de las complicaciones neurológicas encontradas. Este sistema tiene el problema de que la suma total de los porcentajes de frecuencia es mayor que un 100%, pero lo consideramos más real, ya que de no proceder así y considerar el número de diagnósticos como divisor, asignaríamos a cada entidad un porcentaje de frecuencia menor del que realmente tiene.

Otra consideración a tener en cuenta en el análisis de la Tabla 94, es que el eje de la confección de la misma ha sido nuestro propio estudio, por ello hemos dejado en blanco las casillas correspondientes a complicaciones que en los otros estudios no se describían, o que dicha descripción no se realizaba con los mismos criterios empleados por nosotros.

Tal vez la diferencia más llamativa que se aprecia en esta Tabla 94 sea el elevado porcentaje de afectación del SNC por *M. tuberculosis* que ofrece nuestra serie (9.86%), similar al de Martínez-Martín et al (1989a) (7.53%), pero muy alejado del que ofrece el estudio de Levy et al (1985), que cifra en un 1.63% la frecuencia de afectación por micobacterias del SNC. La respuesta a este hallazgo debe buscarse en

la elevada frecuencia con que la Tb aparece entre los pacientes VIH en nuestro medio (Bouza et al,1988), relacionada con el elevado porcentaje de sujetos ADVP entre los mismos (Selwyn et al,1989).

Otra diferencia encontrada es la elevada frecuencia de LMP en nuestra serie (8.45%), igual que en la otra serie realizada en nuestro medio (5.47%), muy por encima de la ofrecida por la serie extranjera (1.63%). Esta última serie muestra un elevado porcentaje de neoplasias del SNC (8.19%), tanto LP-SNC como linfoma no Hodgkin sistémico y sarcoma de Kaposi, mientras que en las otras dos series locales es de un 3.50% y un 3.52%. Cuando Levy et al (1985) nos muestran, dentro del estudio referido, los hallazgos de su serie homogénea de 124 pacientes, sin incluir los datos provenientes de la revisión de la literatura que efectúan, aportan 18 casos de toxoplasmosis cerebral y 9 de LP- SNC. Consideramos estos datos muy importantes, ya que se establece entre ambas entidades una relación de 2:1. Otros estudios provenientes del mismo medio (Ciricillo et Rosenblum,1990) establecen una relación similar, en función de la cual se sugieren importantes actitudes terapéuticas, fundamentalmente la realización de biopsia cerebral precoz en caso de lesión cerebral única. La aparente menor frecuencia de LP-SNC en nuestro estudio (0.70%), que no se puede asegurar por la escasez de estudios necrópsicos realizados en nuestro medio (Arbaiza et al,1992), obligaría a una actitud diferente ante las lesiones cerebrales, como luego veremos en el capítulo dedicado a la toxoplasmosis.

También es llamativo que la frecuencia de la MC en nuestro estudio sea de un 4.93%, en el de Martínez-Martín et al (1989a) de un 6.50% y en el estudio realizado por Levy et al (1985) sea el doble, un 11.20%. Es interesante la elevada frecuencia de la PSD encontrada en nuestro estudio, probablemente se deba al especial sistema de recogida de datos que hemos llevado a cabo, poniendo especial énfasis en recoger los "segundos diagnósticos".

6.3.- TOXOPLASMOSIS

El diagnóstico de toxoplasmosis cerebral fue el que se realizó con mayor frecuencia, 33 ocasiones, en esta serie de 142 enfermos con patología neurológica relacionada con la infección por VIH. Este diagnóstico se estableció en un 23.2% de

los enfermos. Este porcentaje es algo menor del previamente referido a nivel nacional, entre enfermos con patología neurológica e infección por VIH, que fue cifrado en un 28.4% (Martínez-Martín et al,1989a). En cualquier caso, ambos porcentajes se encuentran a un nivel medio-alto en relación a otras series, que estiman la frecuencia de la toxoplasmosis entre un 10% y un 30% dentro del contexto de las complicaciones neurológicas asociadas al VIH (Snider et al,1983; Pons et al,1988; Berger,1993).

Cuando se ha tratado de delimitar el lugar de la toxoplasmosis en el contexto del SIDA en España, ésta ocupa un tercer lugar en el orden de frecuencia de aparición de las IO, representando un 14.5% del total de las mismas (González-Clemente et al,1990). No llama la atención esta elevada frecuencia, teniendo España un alto índice de seroprevalencia para la toxoplasmosis que fluctúa entre un 40% y un 80% (Sanz Martín 1972; Pérez et al,1987) y asumiendo que la toxoplasmosis en sujetos con SIDA básicamente representa una reactivación de una infección latente, dependiente de la profunda alteración inmunitaria que condiciona dicha enfermedad (Luft et Remington,1992).

En la sección de Resultados de nuestra serie, que hace referencia al diagnóstico de "Toxoplasmosis primer episodio", un 48% de los pacientes ya estaban diagnosticados de SIDA antes de realizarse el mismo, en otras series este porcentaje llega incluso al 74% (Navia et al,1986b).

Cuatro motivos de consulta en el momento de presentación: fiebre (65%), cefalea (55%), alteración de la conciencia (35%) y hemiparesia (19%), predominaban en estos pacientes. Otros motivos de consulta fueron: crisis (16%), alteración de la conducta (13%) y diplopia (13%). Presentó diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) en su comparación con el grupo control, el tiempo de evolución de la clínica, cuya media fue menor (10.77 días) que la del grupo control (41.48 días).

En la exploración neurológica fueron más frecuentes los hallazgos de hemiparesia (42%), desorientación (32%), estupor (16%) y disartria (16%). Con menos frecuencia se objetivó hemihipoestesia (13%), clínica cerebelosa (13%) o de pares craneales (13%), monoparesia (10%) y hemianopsia (10%). La temperatura fue mayor de 38°C en un 54% de los pacientes.

La presencia de signos meníngeos se ha cifrado en un 6-7% (Altés et al,1989; González-Clemente et al,1990). En nuestra serie de "Toxoplasmosis primer episodio"

no se objetivaron en ningún caso.

Sólo un caso (3%) se presentó con clínica extrapiramidal, sin embargo 2 pacientes diferentes del previamente comentado la presentaron como secuela. Otras series de pacientes con toxoplasmosis cerebral han cifrado la incidencia de movimientos anormales en el contexto de la misma en un 7.4% (Navia et al,1986b), en nuestro medio se ha cifrado en un 5% (Martínez-Martín,1990). Tiene interés que en 2 casos en nuestro estudio la clínica extrapiramidal fuera de aparición tardía, en forma de secuela. Esto se ha descrito previamente y se ha relacionado con la posibilidad de que la extensión de la lesión en la fase aguda de la enfermedad, debido al edema y al efecto de masa, pueda, al comprometer múltiples estructuras de los ganglios de la base, anular inicialmente la manifestación clínica de la hemicorea (Pestre et al,1991; Gastaut et al,1992).

Sólo un paciente (3%) presentó un SIADH. En principio este síndrome, en los pacientes con infección por VIH, orienta hacia uno de los siguientes diagnósticos: neumonía por *P. carinii*, afectación neurológica por toxoplasma y Mg Tb (Santos Gil et al,1991).

En general, los datos clínicos de nuestros pacientes son superponibles a los encontrados en otras series (Navia et al,1986b; González-Clemente et al,1990) o revisiones (Bolao et al,1990). Los datos más característicos de esta entidad, son una presentación aguda-subaguda con fiebre, cefalea y datos neurológicos focales en la exploración, con mayor frecuencia hemiparesia. Aunque la alteración de la conciencia, como hallazgo en la exploración, es importante en esta serie, no tiene la especificidad de la clínica neurológica focal. Queremos resaltar el hallazgo de disartria, como trastorno del lenguaje asociado a la toxoplasmosis cerebral, así como el hallazgo de afasia asociado a la Mg Tb (ver capítulo correspondiente de la discusión), que nosotros hemos encontrado en esta serie. En otras series, el trastorno dominante del lenguaje en la toxoplasmosis cerebral ha sido la afasia, aconteciendo hasta en un 11% de los pacientes (Navia et al,1986b).

En su conjunto, las manifestaciones clínicas predominantes fueron con mayor frecuencia "focales" (45%) y en parecidas proporciones, tanto "mixtas" (29%) como "difusas" (26%), cifra esta última que triplica la comentada en otra serie que era de un 7% (Navia et al,1986b). El total de los pacientes que presentaron algún tipo de

focalidad, ya sea en forma exclusiva o en conjunción con datos de afectación "difusa", fue de un 74%.

Todos los pacientes de nuestra serie con clínica exclusivamente "difusa" presentaban fiebre (6 casos) o cefalea (4 casos), salvo uno que se presentó con un cuadro en todo compatible con una demencia-SIDA. Este único caso representa el 3% del total de los enfermos. En otra serie, se comenta un cuadro similar a la demencia-SIDA en el momento de presentación hasta en el 33% de los casos, en pacientes con un buen nivel de alerta (Navia et al, 1986b), hecho que plantea importantes problemas de diagnóstico diferencial (Price et Navia, 1987).

Cuatro de los 8 pacientes con presentación clínica "difusa", tenían en la TAC de cráneo lesiones con importante efecto de masa. Dada la alta frecuencia con la cual estamos acostumbrados a ver meningitis sin signos meníngeos en los pacientes VIH, estos pacientes con clínica "difusa", inicialmente podían ser mal interpretados como posibles meningitis y procederse a PL. Dada la frecuencia con la cual el LCR puede ser discretamente inflamatorio en los pacientes con toxoplasmosis (Berger, 1993), este dato puede aumentar el equívoco, sin olvidar los conocidos riesgos de la PL en casos de masa cerebral. Valga este párrafo, como un intento de resaltar la necesidad de la realización de una TAC de cráneo, como primera aproximación a los pacientes con infección por VIH y clínica neurológica, a pesar de que exista una clínica de afectación "difusa".

La radiografía de tórax presentó diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control ($p=0.0430$), por lo infrecuente que fue su alteración en esta enfermedad, sólo en 3 casos (10%) fue patológica, todos ellos presentaron clínica respiratoria en las 2 semanas previas al diagnóstico de toxoplasmosis cerebral. Aunque *T. gondii* produce fundamentalmente enfermedad neurológica, estudios de necropsia han demostrado afectación de múltiples órganos (Luft et Remington, 1992). De hecho, uno de nuestros enfermos necropsiados, tenía afectación pulmonar y miocárdica por toxoplasma. Este paciente en el momento de la presentación tenía una radiografía de tórax normal y poco antes de fallecer desarrolló insuficiencia respiratoria. Recientes comunicaciones sugieren una elevada asociación entre la afectación pulmonar y la cerebral por *T. gondii* en sujetos con SIDA (Raubaud et al, 1993), pero en extensas series clínicas realizadas con el máximo interés puesto en

la afectación cerebral por *T. gondii* (Navia et al, 1986b; González-Clemente et al, 1990) no se hace mención a la posible afectación pulmonar coincidente. En una serie reciente de 4 sujetos VIH negativos con toxoplasmosis pulmonar (Asensi et al, 1993), se señala las posibilidades diagnósticas de la visualización directa y tras cultivo de *T. gondii* en muestras de lavado broncoalveolar, mediante inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales frente al antígeno P30 de la membrana de los taquizoitos. Aunque en nuestros pacientes antes mencionados, el diagnóstico de infección respiratoria por *T. gondii* fue sólo de presunción, salvo en el caso necropsiado, sería interesante en estudios posteriores, precisar mejor la posible afectación pulmonar coincidente en pacientes con toxoplasmosis cerebral, con vistas a poder disponer de un recurso diagnóstico más, entre los múltiples que se están ensayando (Acebes et al, 1993), que permita no sólo un diagnóstico precoz, sino evitar la biopsia cerebral como último y muchas veces no concluyente recurso diagnóstico. Ninguno de nuestros pacientes presentó coriorretinitis toxoplásmica, que sí se ha encontrado con mayor frecuencia asociada a la toxoplasmosis cerebral de los sujetos con SIDA (Navia et al, 1986b; Berger, 1993).

La cifra media de linfocitos CD4 sanguíneos de este grupo de enfermos, era de 50.45 cel/mm³, cifra diferente de la del grupo control (126.83 cel/mm³) en forma estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). Sin duda, la toxoplasmosis cerebral es una de las complicaciones neurológicas de estos enfermos que se asocia a un peor estado inmunológico (McCabe et Remington, 1990).

Un 87% de los pacientes de esta serie presentó una serología anti-toxoplasma de tipo IgG sanguínea positiva, lo que en su comparación con el grupo control presentó diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0005$). Un 13% de los pacientes presentó una serología negativa, tanto del tipo IgG como IgM. Esta frecuencia representa el cuádruple de la generalmente descrita de falsos negativos (McCabe et Remington, 1990). Es tan elevada, que de inmediato surge la duda de haber realizado en esta serie un sobrediagnóstico de toxoplasmosis cerebral, hecho que no nos parece probable por el estricto requerimiento que hemos exigido, cuadro clínico-radiológico compatible asociado con respuesta adecuada al tratamiento antitoxoplasma, para poder establecer el diagnóstico; de hecho, existe un grupo de enfermos de esta serie, compuesto por aquellos con lesiones cerebrales que en principio no fue posible diagnosticar

etiologicamente con certeza, que están incluidos en otro capítulo de esta discusión (ver capítulo de "Lesión cerebral no filiada"), lo que aleja más la posibilidad de haber introducido diagnósticos diferentes al de toxoplasmosis en este capítulo.

Publicaciones recientes (Porter et Sande,1992) fijan el porcentaje de toxoplasmosis cerebral con serología sanguínea negativa en un 16%. Esto puede explicarse por la relativa incapacidad de la inmunofluorescencia indirecta (IFI) para detectar sueros positivos a títulos muy bajos. De hecho, en nuestro laboratorio la titulación del IFI se inicia a una dilución de 1/8. Navia et al (1986b) ya se percataron de este fenómeno, sugiriendo entonces iniciar las titulaciones del IFI a una dilución sérica de 1/2.

Sólo un paciente de nuestra serie (3%) presentó una serología sanguínea anti-toxoplasma tipo IgM positiva. El hallazgo de positividad para la IgM anti-toxoplasma sanguínea, además de infrecuente en sujetos VIH positivos, no tiene mayor significación ya que en un reciente estudio (Zufferey et al,1993) en 715 pacientes VIH, se ha demostrado que se detecta IgM anti-toxoplasma, sin diferencia estadísticamente significativa, tanto en sujetos con serología IgG positiva que desarrollan toxoplasmosis cerebral, como en aquellos que no la desarrollan. Se interpretó que la positividad del grupo control podía ser debida a IgM residual de la seroconversión, que puede detectarse hasta un año después de la misma y no tiene mayor importancia.

En nuestra serie la TAC de cráneo mostró con mayor frecuencia lesiones localizadas en hemisferios cerebrales (50%) y ganglios de la base (42%). Con menor frecuencia, se objetivaron en tronco cerebral o cerebelo (8%). El número de lesiones encontrado con mayor frecuencia fue 1 (58%) y generalmente la localización de estas lesiones únicas fue los ganglios de la base (56%). El comportamiento más frecuente de las lesiones, ante la introducción de contraste intravenoso, fue la captación anular (57%). Se objetivó edema más efecto de masa en el 57% de los casos.

La localización de las lesiones en su conjunto, con predominio de hemisferios cerebrales, es acorde con los resultados de algunos estudios (Navia et al,1986b; González-Clemente et al,1990; Post,1993), sin embargo, otros estudios refieren una predominancia numérica de las lesiones en ganglios de la base (De la Paz et Enzmann,1988).

Lo que sí difiere claramente en nuestra serie es el número de lesiones

visualizadas en la TAC de cráneo, siendo con mayor frecuencia la lesión única. Algunas series dan como dato que casi define a la radiología de la toxoplasmosis, la multiplicidad de las mismas (Navia et al,1986b; Altés et al,1989; González-Clemente et al,1990; Repáraz Padrós et al,1991).

La lesión en anillo, en su comparación con el grupo control, fue más frecuente entre los enfermos con el diagnóstico de "Toxoplasmosis primer episodio", mostrando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0402$). No debemos olvidar que de este estudio han sido eliminados los pacientes VIH con complicaciones neurológicas dependientes de la drogadicción, fundamentalmente endocarditis bacteriana y abscesos cerebrales, que hacen perder especificidad a la sugerente lesión en anillo (Bishburg et al,1989; Luft et Remington,1992).

En nuestro estudio objetivamos un hecho no reflejado previamente en la literatura, que aunque sea obvio no deja de tener interés, los pacientes con clínica "focal" presentaron una media de lesiones en la TAC de cráneo menor que aquellos con clínica "difusa" o "mixta" (1.1 lesiones frente a 2 y 2.3). Aunque 2 enfermos con clínica "focal" presentaron 2 lesiones en la TAC y 7 casos de los 17 con clínica "difusa" o "mixta" presentaron lesión única, estos hallazgos pueden ser útiles en el momento de afrontar el diagnóstico diferencial. Básicamente, el hallazgo de una lesión única en un paciente con clínica "focal" no tiene porque alejar el diagnóstico de toxoplasmosis, ya que la clínica "focal" hace más probable que la lesión toxoplásmica sea única que múltiple.

Sorprendentemente y enlazando con este último tema, en el 50% de las RM craneales realizadas no se demostraron más lesiones que en la TAC, en 3 casos lesión única y en otros 3 casos solamente 2 lesiones. El 100% de nuestros pacientes con TAC de cráneo con lesión única a los cuales se les realizó RM, mostraron en esta prueba los mismos hallazgos. Estos comentarios apoyan lo excepcional de nuestra serie en cuanto al número de pacientes con lesiones únicas. De alguna manera se desvanecen algunos mitos, el primero el de la sensibilidad de la RM, que aparte de asegurarse que siempre detectaba lesiones múltiples en la toxoplasmosis cerebral (Harrison et McAllister,1991), se decía que por lo menos alguna de las mismas debía estar localizada en los ganglios basales (Chaisson et Volberding,1990). Sólo uno de nuestros 3 pacientes con lesión única en la RM, la presentó en ganglios basales, los otros 2 casos la presentaron a nivel

frontal y en protuberancia.

En general, se asume que una lesión única en la RM craneal debe ser manejada con biopsia cerebral temprana, dado que el diagnóstico final no suele ser el de toxoplasmosis cerebral (Luft et Remington,1992). Los estudios que demuestran una frecuencia cuatro veces mayor de linfoma cerebral, como productor de lesión única en la RM y que sugieren lo comentado previamente, se han realizado en poblaciones con una frecuencia de un 50% de pacientes con toxoplasmosis cerebral y un 30% con linfoma cerebral, como causas fundamentales de lesiones intracraneales (Ciricillo et Rosenblum,1990). Esto último, muy probablemente relacionado con la relativa baja incidencia de toxoplasmosis debido a motivos poblacionales de seroprevalencia. En nuestro medio, estudios realizados valorando resultados de la TAC de cráneo no llegan a datos tan concluyentes, probablemente por la baja incidencia de linfoma cerebral que encontraron, ya sea real o por las pocas necropsias que se realizan en estos pacientes (Arbaiza et al,1992).

Sólo un paciente (3%) de nuestra serie, tenía una TAC de cráneo normal en el momento de presentación y una RM craneal patológica. Otros autores han comentado hasta un 10% de falsos negativos de la TAC de cráneo en la toxoplasmosis cerebral, más frecuente aún en estadios precoces de la misma (Navia et al,1986b; Luft et Remington,1992).

En 21 casos se realizó seguimiento por imagen con TAC de cráneo. En 4 casos (19%) se apreció la aparición de nuevas lesiones, sin que en ningún caso implicaran un empeoramiento clínico, hecho ya comentado en la literatura (Luft et Remington,1992). Estos datos, de alguna manera, desaconsejan la indicación de realizar biopsia cerebral en caso de aparición de nuevas lesiones en la TAC, propugnada por algunos autores (Cohn et al,1989). En las imágenes obtenidas en la TAC de seguimiento también se objetivó atrofia (43%), hipodensidades, captación nodular y calcificaciones, como ya ha sido previamente descrito (Pons et al,1988; Post,1993). Ninguno de nuestros pacientes presentó en el seguimiento una TAC de cráneo normal.

Sólo un caso (9%) de aquellos a los que se realizó PL presentó una bioquímica del LCR enteramente normal, el resto mostró alteraciones discretas de la celularidad y la proteinorraquia, igual que en otras series (Navia et al,1986b; González-Clemente et al,1990). La tan discutida serología anti-toxoplasma de tipo IgG en el LCR (Pons et

al,1988; Potasman et al,1988) fue positiva en 4 (50%) de los 8 pacientes en que se realizó y su positividad, comparada con el grupo control, presentó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0292$). La sensibilidad de la prueba fue por tanto de un 50% y la especificidad de un 90%. Nuestra opinión es que a pesar de los falsos negativos, puede ayudar a realizar el diagnóstico diferencial.

Se realizó biopsia cerebral en 2 casos que ya habían recibido tratamiento antitoxoplasma, obteniéndose resultados no concluyentes. Navia et al (1986b) ya describieron distintos patrones anatómo-patológicos en pacientes con toxoplasmosis cerebral y SIDA. El patrón más expresivo y con múltiples elementos parasitarios, era el que se objetivaba en enfermos que no habían recibido tratamiento específico o, como mucho, lo habían recibido durante 3 días. A partir de la segunda semana de tratamiento, las posibilidades de detectar microorganismos que permitan hacer el diagnóstico definitivo, es mucho más remota. Este motivo, junto con las dificultades de interpretación de la anatomía patológica que produce el tratamiento esteroideo, han llevado a muchos autores a proponer la biopsia cerebral de entrada, cuando está indicada, y no esperar a los resultados de un tratamiento de prueba que puede disminuir de forma importante el rendimiento de la misma (Chaisson et Volberding,1990).

El tratamiento más frecuentemente empleado en esta serie fue la combinación de pirimetamina y sulfadiacina, encontrándonos con una alta frecuencia de efectos tóxicos asociados a esta última (54%), dato que ya ha sido reflejado en la literatura por otros autores (Altés et al,1989; Luft et Remington,1992). La toxicidad aparecida de forma más frecuente en nuestra serie fue la cutánea (47%), seguida de la hematológica (33%) y la gástrica (13%).

Hemos puesto especial atención en el curso evolutivo de los enfermos, una vez instaurado el tratamiento adecuado. El curso evolutivo, con sus distintas incidencias (día de estabilización de la clínica, día de inicio de mejoría y día de empeoramiento, cuando lo hubo), le hemos subdividido en 2 grupos, por un lado uno constituido por los enfermos que curaron sin secuelas y por otro aquellos que finalmente tuvieron alguna secuela. Estos últimos fueron 7 enfermos (23%) en esta serie de "Toxoplasmosis primer episodio", en 3 casos demencia (43%), en 2 ataxia (29%) y en otros 2 distonía (29%).

Tanto el día de estabilización de la clínica, como el día de inicio de mejoría, fue más precoz en el grupo que curó sin secuelas: 2.3 y 4.7 días de media. Aquellos que

curaron con secuelas presentaron una media mayor, de 9.7 días ($p=0.013$) y de 14.5 días ($p=0.006$) respectivamente.

Ocho enfermos presentaron en algún momento empeoramiento clínico, su presencia se relacionó con la aparición de secuelas ($p=0.006$). En 5 casos (63%), el empeoramiento se debió a una "profundización" de la clínica, en otras palabras, no se añadió clínica focal nueva, simplemente la previa se hizo más manifiesta. En 2 de estos casos fue precoz (tercer día) y reversible, en otros 3 casos fue tardío (sexto día) e implicó en todos ellos secuelas definitivas. En 3 casos (37%) el empeoramiento se debió a la aparición de clínica diferente a la previa que padecía el enfermo, en todos por toxicidad medicamentosa, en 2 casos debida a neurolépticos (ver capítulo de Encefalopatía tóxico-metabólica) y en 1 a la pirimetamina, cuya sobredosificación aguda puede producir efectos tóxicos a nivel del SNC, manifestándose con excitabilidad, temblor y convulsiones (Tester-Dalderup,1992; Reynolds,1993).

Diversos estudios dan especial importancia al tiempo de recuperación, tanto clínica como radiológica, que generalmente es de 10 a 14 días, con vistas a sentar la indicación de biopsia en los casos en los que en ese período no se produzca mejoría (Luft et Remington,1992; Berger,1993). Nuestro estudio demuestra que los "tiempos clínicos", en los pacientes con toxoplasmosis, están claramente diferenciados según la severidad de la enfermedad, asumiendo que ésta está marcada en parte por la posibilidad de dejar secuelas. A mayor severidad, el tiempo necesario para que la clínica se estabilice y para iniciar su remisión con el tratamiento adecuado, es mayor; y no necesariamente esto implica otro diagnóstico, que es lo que se deduce al adoptar una actitud intervencionista en los casos en los que no hay una mejoría precoz. Sintetizando, a mayor tiempo evolucionando, enfermedad más severa y no necesariamente "otra enfermedad".

Tan importante como lo comentado anteriormente, es la posibilidad de que la toxoplasmosis correctamente tratada pueda empeorar, hecho que también constatamos y que ya era conocido, aunque se relacionaba sobre todo con diagnóstico y tratamiento tardíos (Navia et al,1986b; Berger,1993). Ninguno de los enfermos de esta serie en el momento de presentación estaba en coma. Especial atención hay que prestar al hecho de que el empeoramiento se debió a "profundización" del déficit previo y no a la aparición de déficits nuevos, este dato puede ser útil a la hora de valorar un enfermo

con masa cerebral en tratamiento de prueba antitoxoplasma. Los déficits nuevos deben hacer pensar en un diagnóstico diferente al de toxoplasmosis y no ser interpretados como una forma de respuesta diferida al tratamiento, asociada a la severidad del cuadro como aquí proponemos, todo ello por supuesto, una vez excluida la existencia de factores exógenos, que en esta serie se debieron a toxicidad medicamentosa, pero que pueden ser hipoxia, hiponatremia, etc.

El poder establecer una serie de datos como día de estabilización y día de inicio de mejoría tardíos, así como el empeoramiento clínico, asociados a la aparición de secuelas, permitirán en un futuro, cuando existan mayores posibilidades terapéuticas, aplicar un tratamiento alternativo a estos enfermos, con el fin de evitar la posible aparición de secuelas. Hoy por hoy, el único tratamiento coadyuvante, los esteroides, no han demostrado en ésta ni en otras series cambios en la morbimortalidad de la toxoplasmosis cerebral (Haverkos, 1987).

Estas mismas reflexiones sirven para otros dos factores, que en esta serie se asociaron significativamente con la aparición de secuelas. Los pacientes con estudio de imagen (TAC o RM) que mostraron afectación de la fosa posterior, presentaron con mayor frecuencia secuelas ($p=0.006$), así como aquellos pacientes que mostraron en la TAC de cráneo con contraste lesiones hipodensas ($p=0.0399$). El primer hallazgo no le hemos encontrado referido en la literatura y el segundo sólo parcialmente. Navia et al (1986b) encontraron mayor frecuencia de lesiones hipodensas, que no se reforzaban con la administración de contraste, en pacientes con toxoplasmosis cerebral demostrada que no respondían a la medicación antitoxoplasma. Se interpretó que la mala evolución de estos casos, así como la no captación en la TAC de cráneo con contraste, se debían a una mala situación inmunitaria que condicionaría una ausencia de respuesta inflamatoria alrededor del absceso, que es la que finalmente determina la captación del contraste. Estos autores especularon en su día con la posibilidad de que la mala evolución de estos casos se debiera también a la instauración tardía del tratamiento adecuado, condicionada precisamente por la atipicidad que presentaron las lesiones. Nuestra experiencia hace más posible la interpretación de la respuesta inmunitaria alterada que condicionaría mayor gravedad de la enfermedad, ya que todos los enfermos de esta serie fueron tratados de forma precoz. Los enfermos de esta serie con lesiones hipodensas que no captaban contraste en la TAC de cráneo, no presentaron

peor recuento de linfocitos CD4 sanguíneos que los enfermos con lesiones captantes. Obviamente, aunque buen marcador, el recuento de linfocitos CD4 no es el único indicador del estado inmunológico.

Nuestra serie de 8 casos de "Toxoplasmosis recaída" en términos generales, fue bastante similar a la comentada previamente. La frecuencia de la misma fue de un 28%, y se relacionó muy estrechamente con la suspensión de la medicación de mantenimiento (75%), apareciendo generalmente poco tiempo después, en menos de un mes en el 83% de los casos. Otros estudios (Cohn et al,1989; González-Clemente et al,1990) han demostrado también una rápida aparición de recidiva una vez suspendido el tratamiento de mantenimiento.

Dos enfermos presentaron recidiva sin haber suspendido la medicación de mantenimiento, uno estaba con pirimetamina más clindamicina y el otro con pirimetamina sólo, y no respondieron a un tratamiento de ataque. Ambos fueron los únicos enfermos de este grupo que fallecieron, suponemos que de toxoplasmosis, pero no disponemos de necropsia. Algunos autores han sugerido que ante el desarrollo de nuevas lesiones captantes, en enfermos con tratamiento de mantenimiento para toxoplasma, se debería considerar un diagnóstico alternativo, como linfoma cerebral, además del de recidiva de la toxoplasmosis cerebral (Cohn et al,1989).

De los 12 enfermos con seguimiento de esta serie que estaban con pirimetamina más sulfadiacina como tratamiento de mantenimiento, ninguno recidivó por una razón que no fuera la suspensión del tratamiento. Sí recidivaron 1 (11%) de los 9 que estaban con pirimetamina más clindamicina y 1 (17%) de los 6 que estaba con pirimetamina sola. Sólo un paciente quedó sin tratamiento de mantenimiento y no recidivó. Previamente se han comunicado frecuencias de recidiva de hasta el 40% en casos de tratamiento de mantenimiento con pirimetamina y clindamicina (González-Clemente et al,1990), así como fracasos de la pirimetamina sólo (Navia et al,1986b; Berger,1993).

La "Toxoplasmosis recaída" se presentó con mayor frecuencia con clínica de cefalea (75%) y crisis comiciales (50%). La media del tiempo de evolución fue de 7.12 días, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) en su comparación con el grupo control cuya media era de 37.11 días. Con mayor frecuencia (63%) los pacientes se presentaron con una clínica diferente a la que motivó el diagnóstico de "Toxoplasmosis primer episodio", generalmente a expensas de la aparición de crisis

comiciales. En la exploración destacó la hemiparesia (63%), también fue frecuente el estupor (37%) y la presencia de signos meníngeos (25%). La mayoría de los enfermos presentó unas manifestaciones clínicas de tipo "mixto" (63%), 3 (37%) de tipo "focal" y ninguno de tipo "difuso", a diferencia de los enfermos con "Toxoplasmosis primer episodio" que presentaron más frecuentemente clínica de tipo "focal".

Se objetivaron múltiples diferencias estadísticamente significativas con el grupo control en las pruebas complementarias, siempre con valores más bajos en el grupo de enfermos con "Toxoplasmosis recaída". Las determinaciones en las que se observaron estas diferencias fueron: linfocitos totales ($p=0.0400$), linfocitos CD4 sanguíneos ($p<0.0001$), gamma globulina ($p<0.0001$), IgG ($p<0.0001$) e IgM ($p<0.0001$). Todo ello en relación con una peor situación inmunológica.

La TAC de cráneo mostró igual número de lesiones que en el momento del diagnóstico de "Toxoplasmosis primer episodio" en el 50% de los casos. En la otra mitad mostró un mayor número de lesiones, lo que apoya la idea fisiopatológica de reactivación sistémica de la enfermedad con nuevas siembras hematógenas (Luft et Remington, 1992). Un paciente con neutropenia presentó TAC anodina hasta que se recuperó de la misma, dibujándose entonces la típica lesión en anillo. Volvemos aquí a la reflexión que hacíamos antes en relación a menor expresividad de la TAC en situaciones de peor estado inmunológico.

En su conjunto, las lesiones de la TAC presentaron similar número en función del tipo de manifestación clínica, como en el caso de "Toxoplasmosis primer episodio", los 3 casos de clínica "focal" presentaron una media de 1.3 lesiones y los 5 casos de clínica "mixta" una media de 2.2 lesiones.

Aunque se admite que el pronóstico de las recidivas es bueno (Navia et al, 1986b; Post, 1993), en nuestra serie, como ya hemos comentado, 2 enfermos (29%) fallecieron por esta causa. En ninguno de los supervivientes quedaron secuelas y en el período de seguimiento fallecieron otros 2 enfermos de infecciones intercurrentes. El tiempo de supervivencia de estos enfermos tuvo una media de 122.12 días, lo que difiere en forma estadísticamente significativa del resto de diagnósticos de esta serie de complicaciones neurológicas en pacientes con infección por VIH ($p=0.009$), en cambio el tiempo medio de supervivencia de los enfermos con el diagnóstico de "Toxoplasmosis primer episodio" fue de 309.90 días, sin diferencia estadísticamente

significativa con el grupo control (251.48 días).

En general, parece que la recidiva en esta serie tiene algunas particularidades. Lo más interesante es la afectación clínica más frecuentemente "mixta" de la "Toxoplasmosis recaída" y la alta frecuencia de aparición de crisis comiciales. Datos muy importantes a la hora de valorar enfermos ADVP, en los cuales a veces es imposible constatar si hay o no un buen cumplimiento de la toma de medicación. Una presentación en el servicio de urgencias con crisis comiciales de un paciente diagnosticado previamente de toxoplasmosis cerebral, debe hacer sospechar fuertemente la posibilidad de la recidiva y no atribuir la clínica a efectos tóxicos de drogodependencia, o a otras causas en los no ADVP.

Los datos de la analítica, como ya hemos comentado anteriormente, así como la imagen y los datos de supervivencia, apuntan a una peor situación inmunológica, con mayor número de lesiones cerebrales y mal pronóstico. No existen, que nosotros conozcamos, series de pacientes con episodios exclusivamente de recaída de toxoplasmosis cerebral para efectuar comparaciones.

Los 2 enfermos en los cuales se estableció el diagnóstico de "Toxoplasmosis diagnóstico mixto" padecían esta entidad más una Mg Tb en un caso y una LMP en otro caso. Ambos pacientes fallecieron a pesar de tratamiento correcto. Sin duda, la infección mixta del SNC en pacientes con SIDA ensombrece el pronóstico, su frecuencia teniendo en cuenta series necrópsicas es mayor de lo que parece, pudiendo llegar hasta un 30% (Levy et Bredesen, 1988).

En su conjunto, los 33 enfermos de esta serie presentaron una morbilidad de un 21% (7 casos) y una mortalidad de un 15% (5 casos). Doce enfermos fallecieron en el período de seguimiento de causas no relacionadas con la toxoplasmosis cerebral. Resultados similares se han comunicado en otras series (Altés et al, 1989; González-Clemente et al, 1990; Navia et al, 1986b). No sorprende entonces que la toxoplasmosis cerebral sea definida como la masa cerebral con mejor pronóstico en el SIDA (Harrison et McAllister, 1991). La mortalidad a medio plazo en estos enfermos se debe a su enfermedad de base, que condiciona la aparición de nuevas IO. En el estudio de mortalidad de esta entidad (ver Figura 11) hemos separado las causas neurológicas de las totales, apreciando en forma gráfica lo previamente comentado, una baja mortalidad de origen neurológico y una mayor mortalidad cuando se consideran todas las causas

de exitus de estos enfermos.

En esta serie de manifestaciones neurológicas de los pacientes con infección por VIH, la toxoplasmosis cerebral fue la entidad más frecuentemente diagnosticada (23%). La progresiva introducción de la profilaxis primaria (Schürmann et al, 1993; Tournier et Charreau, 1993) para la toxoplasmosis cerebral hará disminuir su incidencia; sin embargo, dada la frecuencia con la cual su diagnóstico puede coincidir con la detección de anticuerpos anti-VIH (12% en esta serie), y la actitud muchas veces reacia a tratamientos y seguimientos médicos de la población VIH, la toxoplasmosis cerebral será durante mucho tiempo más, la primera IO del SNC en nuestro medio.

6.4.- LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA

La LMP fue el quinto diagnóstico más frecuente en esta serie de 142 enfermos infectados por VIH con manifestaciones neurológicas. Se realizó en 12 pacientes, lo que representó un 8.5%. Este porcentaje es casi el doble de otro estudio realizado a nivel nacional (Martínez-Martín et al, 1989a), que cifró en un 5.5% la frecuencia de LMP entre las distintas complicaciones neurológicas de los sujetos infectados por el VIH.

Existe cierta confusión en cuanto a la incidencia exacta de la LMP, en función del método aplicado para la selección de los casos, diagnóstico clínico-radiológico o anatomopatológico, incidencia entre el global de enfermos con SIDA, o entre aquellos con patología exclusivamente neurológica. Su incidencia se ha cifrado entre un 1 y un 4% del total de enfermos con SIDA en su conjunto (Levy et al, 1988a; Berger, 1993). Estudios centrados en la patología neurológica, dan un porcentaje menor de un 4% (Koppel et al, 1985; Levy et al, 1985).

Teniendo en cuenta estos porcentajes, por lo menos en nuestro medio, el número de casos de LMP sería del doble. Es probable que esta cifra sea real, ya que en estudios realizados fuera de España, la frecuencia de la LMP suele estar por debajo de la MC (Levy et al, 1988a), mientras que en el estudio que aportamos la LMP es más frecuente que la MC. En principio, no encontramos motivos que justifiquen estas diferencias. Se asume que las complicaciones neurológicas son similares entre pacientes infectados por el VIH, ya sean homosexuales o ADVP (Malouf et al, 1990), por lo que la predominancia de ADVP en nuestro medio no explicaría la incidencia de LMP más

elevada que hemos observado. Esta posible asociación con el grupo de riesgo ya fue insinuada en un estudio (Levy et al,1988a), comentándose la mayor incidencia de LMP entre homosexuales que concomitantemente eran ADVP. Otros autores, sin embargo, han encontrado frecuencias de LMP menores en ADVP, justificando este hecho por una posible menor utilización de técnicas agresivas de diagnóstico en estos pacientes (Holman et al,1991).

Los diferentes porcentajes pueden estar determinados, como decíamos, por la diferente metodología empleada para el diagnóstico de la LMP, básicamente con o sin anatomía patológica. En nuestro estudio sólo 3 de los pacientes que aportamos tenían confirmación histológica. Un estudio reciente ha demostrado que no existen diferencias, en cuanto al curso clínico y la supervivencia, entre los enfermos diagnosticados clínicamente y aquellos biopsiados o necropsiados (Foung et al,1993).

La edad media de los pacientes con LMP superior a la del grupo control ($p=0.037$), es de difícil explicación. Podría deberse a que el grupo control, tiene algunos enfermos no diagnosticados aún de SIDA (meningitis de la seroconversión, Guillain-Barré, etc.) y por lo tanto, probablemente más jóvenes. Sin embargo, la tendencia ($p=0.063$) encontrada al comparar la edad de los sujetos con LMP y aquellos diagnosticados de "Toxoplasmosis primer episodio", hace que prestemos atención a este hallazgo. Solamente hemos hallado una referencia que encuentra relación de la LMP con la edad, en este caso en sujetos infectados por el VIH mayores de 50 años (Holman et al,1991), estos autores toman con prudencia este resultado y proponen más estudios para aclararlo. En el terreno casi de la especulación, nosotros sugerimos que estos hallazgos podrían estar relacionados con el índice de seropositividad, los anticuerpos contra el virus JC se detectan con mayor frecuencia a medida que los pacientes estudiados tienen mayor edad (Lehrich,1990).

En nuestra serie la LMP fue primera manifestación de SIDA en el 82% de los casos (9 de 11) y en 5 enfermos (45%) su diagnóstico coincidió con la detección de anticuerpos anti-VIH. Un amplio estudio de 28 casos (Berger et al,1987) cifra este último porcentaje en sólo un 29%. Recordemos que en nuestra serie de toxoplasmosis sucedía lo contrario, el 48% de los enfermos ya estaban diagnosticados de SIDA, frente al 18% de los pacientes con LMP. Damos una explicación a esta diferencia al comparar los linfocitos CD4 sanguíneos de ambos grupos, significativamente más elevados

($p=0.043$) entre los pacientes con LMP.

Muy probablemente, por el reducido número de enfermos con LMP, las comparaciones que efectuamos con el grupo control fueron significativas en un escaso número. En general, tanto los motivos de consulta como la exploración neurológica fueron superponibles a estudios previos (Berger et al,1987). Entre los primeros destacaron en esta serie la hemiparesia (36%) y el trastorno del lenguaje (36%), la alteración de la conducta y el trastorno de la marcha se presentaron con una frecuencia del 27% cada uno. De alto valor orientativo a la hora de realizar el diagnóstico diferencial fue la ausencia de 2 síntomas, la cefalea y la fiebre. Sin embargo, en la serie de Berger et al (1987) la cefalea estuvo presente en el 17% de los casos.

Los hallazgos más frecuentes encontrados en la exploración fueron la mono y la hemiparesia (18% y 45% respectivamente), la disartria (27%), la hemihipoestesia (18%) y la afectación del sexto par craneal (18%). Estos datos perfilan los más frecuentes datos semiológicos asociados a la LMP, salvo por la clínica de deterioro de las funciones cognitivas, que si bien clásicamente está descrita como hallazgo del momento de presentación (Marra,1992), en nuestra serie apareció con máxima frecuencia (45%) como causa de empeoramiento, cuando analizamos el perfil evolutivo de la enfermedad.

Queremos llamar la atención sobre 4 de nuestros enfermos en los que existía clínica visual, en 2 de origen cortical (18%) y en otros 2 diplopia (18%), uno de estos últimos casos era una de las LMP demostradas con biopsia. El primer porcentaje es acorde con lo referido en la literatura, Berger et al (1987) dan un porcentaje de alteración visual de origen cortical de un 21%. Sin embargo, el segundo porcentaje es inusual, ya que siendo conocida la afectación de la fosa posterior en la LMP (Post,1993), es excepcional que el 18% de los enfermos se presenten con diplopia como uno de los principales motivos de consulta.

Un paciente se presentó con un déficit transitorio del lenguaje de 48 horas de duración, con TAC de cráneo normal, sin que se le realizara arteriografía cerebral. Quince días después desarrolló un síndrome hemisférico izquierdo progresivo, es uno de los casos de LMP demostrada por biopsia. No hemos encontrado en la literatura un cuadro similar, en todo compatible con un RIND en el contexto de una LMP. Obviamente por el perfil propio de la enfermedad, que no da lugar a confusión con

patología vascular, se han realizado escasos estudios arteriográficos en esta entidad. En una serie en la que se realizó arteriografía en 4 oportunidades fue siempre normal (Berger et al,1987), otros dos autores comentan cambios sutiles en la arteriografía de pacientes con LMP (Krupp et al,1985; Macarrón et al,1987). En estudios de necropsia se han demostrado cambios inflamatorios perivasculares en pacientes con LMP e infección por VIH (Aksamit et al,1990), pero dada la frecuencia con la cual los pacientes sufren diversos grados de afectación del SNC por el propio VIH (encefalitis subaguda) de forma simultánea, entidad que sí se ha demostrado capaz de producir cuadros de vasculitis, no se ha podido precisar si la LMP por sí sólo condiciona o no cambios vasculares. En cualquier caso aportamos el primer caso, en nuestro conocimiento, de déficit neurológico transitorio en un paciente con LMP.

Sólo en un 70% de los casos la TAC de cráneo identificó lesiones focales, con mayor frecuencia (86%) única, estas lesiones nunca presentaron efecto de masa ni captación de contraste; esta última característica fue la más específica con diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control ($p < 0.0001$). Sólo un caso presentó 2 lesiones en la TAC de cráneo. Esto está en contradicción con lo que clásicamente se atribuye al estudio radiológico con TAC de cráneo de la LMP: "múltiples lesiones hipodensas no captantes de contraste" (De la Paz et Enzmann,1988; Marra,1992). Nuestros resultados están más próximos a los de otros estudios, que dan similar proporción a los casos con lesión única y múltiple (Circillo et Rosenblum,1990). Un paciente (10%) presentó un estudio normal y otros 2 (20%) sólo atrofia. Otra serie, sobre un total de 28 pacientes mostró un porcentaje similar de casos con TAC de cráneo inicial normal, y un porcentaje menor de casos con atrofia, de un 7% (Berger et al,1987). Esta misma serie de 28 casos, presentó un porcentaje con lesiones focales mayor que el nuestro (82%), pero no se comenta cuantas lesiones había en cada caso. En cuanto a la localización de las mismas, nuestro estudio muestra una distribución hemisférica homogénea de las lesiones, algo más frecuentes a nivel parietal (38%). No hemos encontrado una clara tendencia a localizaciones más frecuentes a nivel más posterior, parieto-occipital, que se menciona en otros estudios (Berger et al,1987; Post,1993). Sólo un paciente (13%) tenía una lesión a nivel de los ganglios de la base.

La TAC de cráneo evolutiva mostró hallazgos similares a los ya comunicados

(Berger et al,1987), sobre todo rápida progresión de las lesiones (57%), en menos de un mes en nuestra serie aparecieron tres nuevas lesiones y una aumentó de tamaño. No hemos encontrado en la literatura un hecho que fue muy frecuente entre nuestros pacientes en la TAC de cráneo evolutiva, el incremento de la atrofia que ya existía en 2 casos y en otro la aparición de la misma. En total se objetivaron cambios del volumen cerebral en 3 casos (43%). Más curiosa aún fue la observación de atrofia "asimétrica", con afectación exclusiva del lado de la lesión, en un caso en el momento de presentación y en otro en la TAC evolutiva. Este hallazgo de lesión focal hipodensa más hemiatrofia homolateral en un paciente VIH positivo con patología neurológica subaguda progresiva, puede ser específico de LMP.

En su conjunto, la TAC de cráneo en nuestro estudio fue poco expresiva, desmereciendo el nombre de la enfermedad, dado que la media de lesiones por enfermo en el momento de presentación fue de 0.8. Algo similar nos sucedió con la clínica, que fue "focal" en 7 casos (64%) en el momento de presentación y "mixta" en 4 casos (36%). Ningún paciente tuvo en el momento de presentación más de un dato de focalidad, cosa que sí nos ocurrió en 2 pacientes con toxoplasmosis cerebral. La TAC de cráneo evolutiva tampoco fue muy expresiva, aunque detectó tres nuevas lesiones, 2 de ellas fueron objetivadas en pacientes que en el estudio inicial tenían un estudio normal o sólo con atrofia. Mucho más sugerente de "multifocalidad" fue la evolución clínica de los enfermos, objetivándose en los mismos deterioro (45%), crisis (36%) y movimientos anormales (27%).

Más acorde con la extensión del daño cerebral fueron los resultados obtenidos con la RM craneal, la cual ha demostrado por estudios de necropsia una alta sensibilidad a la hora de detectar las lesiones producidas por papovavirus (Hawkins et al,1993). Sólo uno de nuestros casos (10%) presentó en la RM una lesión única, porcentaje similar (13%) al comunicado en otras series (Ciricillo et Rosenblum,1990). Cinco pacientes de nuestra serie (50%) presentaron sólo 2 lesiones, en todos estos casos salvo en uno, al menos una de las lesiones en cuestión comprometía más de un lóbulo cerebral. En su conjunto, de las 22 lesiones identificadas, 7 (32%) comprometían más de un lóbulo cerebral y una (5%) un hemisferio entero. Aunque se piensa que la LMP de los sujetos con infección por VIH es similar a la que acontece en sujetos VIH negativos (Dix et Bredesen,1988), algunos autores llaman la atención sobre la mayor

extensión y desmielinización más severa, junto con necrosis, de las lesiones en los pacientes VIH positivos (Hénin et Hauw, 1989; Aksamit et al, 1990), relacionándolo con la posible coinfección por el VIH (Pahissa et Cruz-Sánchez, 1990).

Prueba de la extensión de la enfermedad es el frecuente hallazgo en la RM de lesiones en localizaciones no típicas, aparecidas en un gran porcentaje de pacientes de esta serie. Un 60% de los enfermos que aportamos presentaban lesiones infratentoriales en la RM, porcentaje muy superior al de las series publicadas más extensas, de un 31% (Post, 1993). De hecho, la región de nuestra serie en la que con mayor frecuencia se detectaron lesiones fue el tronco cerebral (23%), donde se localizaron 5 de las 22 lesiones focales encontradas, en orden de frecuencia fue seguida de la región parieto-occipital y de los ganglios de la base, con un 18% cada una. La afectación de la sustancia gris profunda (ganglios de la base) se ha relacionado con el compromiso de la sustancia blanca de las vías que la atraviesan (Post, 1993).

La media de lesiones objetivadas en la RM craneal fue de 2.4 por paciente, sin grandes diferencias entre los pacientes con clínica "focal" (2.6) y los que tenían clínica "mixta" (2.3). Podemos decir que la RM se anticipa a lo que será la evolución natural de la LMP, aunque con mayor frecuencia los pacientes se presenten con clínica focal, la RM muestra ya múltiples lesiones. No nos explicamos el motivo por el cual sólo 2 pacientes de nuestra serie (18%) se presentaron con clínica de fosa posterior, cuando en la RM el 60% tenían lesiones a ese nivel. Es probable que no todas las lesiones se manifiesten clínicamente, o que el profundo estado de encefalopatía en el que cae el enfermo a medida que avanza la enfermedad, dificulte la más sutil exploración de la fosa posterior.

Los hallazgos en el EEG fueron constantes, siempre se objetivó enlentecimiento, en 3 casos (60%) más marcado en el lado de la lesión, otros estudios han dado resultados similares (Berger et al, 1987).

La bioquímica del LCR se caracterizó por ser prácticamente normal en cuanto a sus parámetros elementales, células, glucosa y proteínas, como ya está comentado en la literatura (Dix et Bredesen, 1988; Weiner, 1989; Marra, 1992). El estudio de la IgG siempre fue anormal en los 6 casos en los que se realizó, representando más de un 10% de las proteínas totales; más desconcertante aún fue que las dos veces que se realizó el proteinograma fue patológico, en una oportunidad con bandas oligoclonales. Aunque

infrecuente, el aumento de la IgG con proteínas normales ya ha sido descrito en pacientes con LMP e infección por VIH (Berger et al,1987). La excepcional presencia de bandas oligoclonales en el LCR de los sujetos con LMP aún no ha sido explicada (Mazzarello et al,1985; Dix et Bredesen,1988).

Dos hechos en relación al perfil evolutivo llaman la atención. Por un lado, la elevada frecuencia de crisis comiciales (36%), en otras series la aparición de crisis llega tan solo a un 7% (Berger et al,1987), y por otro lado la también elevada frecuencia de movimientos anormales (27%), hallazgo referido de forma infrecuente (6.8%) en las grandes series de pacientes con LMP (Walker,1985) y no referido entre los pacientes adultos con LMP e infección por VIH. Sólo conocemos la descripción de un síndrome rígido-acinético en una niña de 13 años de edad con infección por VIH y LMP (Singer et al,1993). En principio, no nos sorprende la alta incidencia de movimientos anormales que aquí presentamos, dado lo frecuente que fue en nuestra serie el hallazgo de lesiones en la RM, tanto a nivel de ganglios de la base (18%) como en tronco cerebral (23%). Estos hechos, alta frecuencia de crisis comiciales y movimientos anormales, junto con la cada vez mayor frecuencia de constatación de afectación de la sustancia gris en estudios radiológicos de pacientes VIH (Ciricillo et Rosenblum,1990), apoyan la idea de una LMP "diferente" en los sujetos VIH positivos, fundamentalmente a expensas de una mayor extensión de las lesiones que incluye afectación de sustancia gris.

Uno de nuestros pacientes presentó un deterioro "reversible". Se debió a la aparición de un hematoma dentro de la lesión presuntamente debida a una LMP, la clínica y los hallazgos radiológicos revirtieron con tratamiento esteroideo. Que nosotros conozcamos, nunca ha sido descrito un hematoma cerebral en el contexto de una LMP, este hallazgo ahonda en la discusión sobre el posible daño vasculítico producido por papovavirus.

Sólo un paciente (9%) se mantuvo estable, sin deteriorarse 8 meses después del diagnóstico de LMP, durante ese período también los estudios de imagen se mantuvieron sin cambios. Ninguno de los pacientes de esta serie experimentó mejoría, a pesar del uso de zidovudina. Un 7% de los pacientes de otro estudio (Berger et al,1987) experimentaron mejoría. Posteriormente, estas mejorías transitorias de los pacientes con LMP, se han relacionado con la acción de la zidovudina sobre la inmunidad, aparte de la inhibición que ejerce sobre el propio VIH disminuyendo su

papel como coinfectante (Berger, 1993).

En su comparación con el grupo control, la LMP produjo una baja supervivencia ($p=0.005$), así como una elevada mortalidad de origen neurológico ($p=0.0047$), como se aprecia en la gráfica del estudio de mortalidad (ver Figura 13), en la cual la línea de mortalidad total y la de origen neurológico se superponen. Sin duda, estamos ante una de las más severas complicaciones neurológicas de la infección por el VIH, con un 100% de morbimortalidad, por un lado una mortalidad del 58% y por otro una morbilidad del 42%.

De estos últimos datos se desprende la importancia que tiene establecer con precisión el diagnóstico diferencial con la otra lesión más frecuente en nuestro medio, la toxoplasmosis cerebral.

En la comparación realizada entre ambas entidades destacó la edad, mayor en los sujetos con LMP ($p=0.063$), que ya hemos comentado al comienzo de este capítulo.

Curiosamente, la exploración neurológica no fue capaz de discernir entre ambas entidades. Sí lo fue la historia clínica, asociándose en forma estadísticamente significativa, la ausencia de fiebre ($p=0.0009$) y de cefalea ($p=0.0047$) con el diagnóstico de LMP. El síntoma del trastorno de lenguaje se presentó con mayor frecuencia asociado a la LMP ($p=0.0321$), sin embargo este mismo dato no mostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el momento de la exploración neurológica; probablemente porque los pacientes con toxoplasmosis cerebral, al presentar con frecuencia síntomas relacionados con hipertensión intracraneal, como cefalea, enmascaran entre sus quejas otras más sutiles que, sin embargo, sí son detectadas en la exploración neurológica. Muy importante fue también el tiempo de evolución de la clínica, más prolongado en la LMP ($p=0.043$).

Entre las pruebas complementarias destacó la TAC de cráneo con lesión focal, el número de las mismas no estableció diferencias ya que en esta serie, en ambos grupos, fue más frecuente la lesión única. Sí fue mucho más frecuente la captación de contraste entre los pacientes con toxoplasmosis ($p<0.00001$). La RM craneal fue más sensible a la hora de detectar más lesiones que la TAC de cráneo, en el 50% de los casos de toxoplasmosis y en el 89% de los casos de LMP, en los que se disponía de ambas pruebas.

Los resultados de la PL fueron más anodinos entre los pacientes con LMP, tanto

la celularidad del LCR ($p=0.027$), como la proteinorraquia ($p=0.001$) y glucorraquia ($p=0.040$).

En su conjunto, destacamos la ausencia de fiebre y cefalea, así como la menor expresividad de las pruebas complementarias clásicas (TAC de cráneo y PL) como parámetros que apoyan el diagnóstico de LMP.

Siendo mejor la situación inmunitaria de los pacientes con LMP, basándonos tanto en los pocos pacientes que ya estaban diagnosticados previamente de SIDA, sólo el 18% frente al 48% de los pacientes con toxoplasmosis, así como en la mejor cifra media del número de linfocitos CD4 sanguíneos ($p=0.043$), es desconcertante que tengan un menor tiempo de supervivencia ($p=0.003$) y una mayor incidencia de exitus de origen neurológico ($p<0.0001$) que los pacientes con toxoplasmosis cerebral. Sin duda, esta diferencia se debe a la no existencia, por ahora, de tratamiento válido para la LMP.

6.5.- LESION CEREBRAL NO FILIADA

En los estudios clásicos de la patología neurológica relacionada con la infección por VIH, no se hace mención a la posibilidad de "no filiar" algún síndrome clínico (Levy et al,1985; Levy et Bredesen,1988). Sin embargo, es un fenómeno real que acontece con cierta frecuencia cuando el material diagnóstico se obtiene a partir de biopsias cerebrales (Bishburg et al,1989), y aun en el caso de obtenerse desde necropsias (Belman et al,1985). En estos "fallos" al diagnosticar una entidad influye, por una parte la limitación propia de la ciencia médica en el momento de realizarse el estudio y, por otro lado, la gran distorsión que produce en la anatomía patológica la administración de tratamientos de prueba en estos pacientes, como comentábamos en el capítulo de Toxoplasmosis de esta discusión.

En esta serie de 142 enfermos con complicaciones neurológicas relacionadas con la infección por VIH, el diagnóstico de LCNF se efectuó en 11 pacientes, lo que representa un 7.8% del total. De no realizar este apartado, considerando las posibles variaciones sobre el global de porcentajes que se pueden producir por este grupo de enfermos, el estudio en su conjunto habría quedado incompleto.

En otro estudio realizado en nuestro medio (Martínez-Martín et al,1989a), un

5% de las complicaciones neurológicas del SIDA, fueron designadas como "Lesiones sin filiar", aunque no se detallan sus características clínicas, en otra sección del mismo estudio se comenta que 6 pacientes presentaron una "Encefalopatía de origen desconocido", que produjo un 100% de mortalidad. En el caso de nuestra serie de pacientes con "LCNF diagnóstico principal" la mortalidad fue también elevada (78%).

Aunque el grupo de riesgo más frecuente para la infección por VIH de estos enfermos fue la ADVP (56%), ninguno de ellos consumía sustancias tóxicas en el momento de realizarse el diagnóstico de LCNF. Los casos relacionados con endocarditis bacteriana sospechada o diagnosticada como tal, que podían dar lesiones de difícil diagnóstico diferencial, han quedado intencionadamente fuera de este grupo de 142 enfermos con complicaciones neurológicas relacionadas con la infección por VIH que aquí estamos presentando. El 67% de los pacientes con el diagnóstico de LCNF tenían criterios diagnósticos de SIDA en el momento de presentación.

Entre los datos del apartado de filiación sólo uno mostró una tendencia ($p=0.0676$), en su comparación con el grupo control, se trata del diagnóstico previo de sarcoma de Kaposi, que se objetivó en 2 pacientes, en uno limitado al pene y en otro visceral. Entre los antecedentes de este último paciente figuraba el haber sufrido 2 meses antes un RIND, con compromiso del territorio en el cual posteriormente se diagnosticó una LCNF (ver capítulo de Vasculitis aislada del SNC). Aunque excepcional, la afectación del SNC por sarcoma de Kaposi se ha descrito en el contexto de enfermedad visceral por el tumor, así mismo en el contexto de sarcoma de Kaposi metastásico a nivel del SNC están descritos fenómenos deficitarios transitorios (So et al, 1988b).

Los motivos de consulta fueron variados, un tercio de los pacientes presentó cefalea, fiebre, diplopia o crisis comiciales. El período de evolución de la clínica fue corto, con una media de 10.44 días, que implicó diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control ($p=0.003$).

En la exploración neurológica destacaron la hemiparesia (44%), el estupor (33%), la afectación del sexto par (33%) y la disimetría (22%). La agrupación de las manifestaciones clínicas puso de manifiesto un mayor porcentaje de pacientes con clínica "focal" (67%), la mitad de los mismos (33%) con clínica de tronco cerebral y cerebelo.

Entre la pruebas complementarias destacó un recuento medio de linfocitos CD4 sanguíneos de 31.85 cel/mm³, cifra significativamente más baja que la del grupo control ($p < 0.0001$).

La TAC de cráneo mostró en 6 pacientes lesiones focales, con mayor frecuencia únicas (83%), igual que en nuestra serie de pacientes con toxoplasmosis y LMP.

En 2 pacientes el estudio basal de la TAC de cráneo mostró lesiones hiperdensas, este dato en su comparación con el grupo control presentó diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0373$). El hallazgo de lesiones hiperdensas en la TAC de cráneo basal ha sido relacionado con LP-SNC (Arbaiza et al, 1992; Post, 1993). Tras la administración de contraste la respuesta de las lesiones focales fue irregular.

En 3 pacientes no se objetivaron lesiones focales, ni aun repitiendo una TAC y una RM craneal en 2 de ellos, estos 3 enfermos fallecieron. La ausencia de lesiones focales en la TAC de cráneo en pacientes VIH con clínica "encefálica" severa, se ha relacionado tanto con toxoplasmosis (Berger, 1993) como con CMV (Koppel et al, 1985; Post, 1993). Ya hemos comentado en el capítulo de Toxoplasmosis de esta discusión, las desfavorables implicaciones que tiene una TAC de cráneo anodina en el contexto de la patología neurológica infecciosa del paciente VIH (Koppel et al, 1985; Navia et al, 1986b).

Los 2 casos de esta serie de "LCNF diagnóstico principal" con lesiones únicas en fosa posterior, sufrieron deterioro irreversible relacionado con hidrocefalia aguda. Por otro lado, sólo uno (6%) de los 18 casos de toxoplasmosis cerebral con lesión única en la TAC de cráneo la tenía localizada en el tronco cerebral. No existieron otras causas de lesión focal única en fosa posterior en esta serie de 142 enfermos, ni entre los pacientes diagnosticados de LMP ni de linfoma cerebral, salvo otros 2 pacientes diagnosticados de "LCNF diagnóstico mixto" que cursaron como masa "silente" en cerebelo (ver más adelante). Con esto queremos recomendar un máximo grado de alerta para los pacientes VIH con lesión única sintomática localizada en fosa posterior, ya que de nuestros resultados deducimos que sólo en un tercio de los casos el diagnóstico final fue el de toxoplasmosis, en el resto, la lesión no se filió y condujo al exitus de los pacientes.

En uno de estos pacientes, con masa en fosa posterior, se aisló desde el LCR obtenido a través de una derivación, abundantes colonias de *Rhodotorula* en cultivo

único. Aunque su patogenicidad es baja, se han descrito casos en los que puede producir enfermedad, sobre todo en situaciones de inmunosupresión (Cooper et Silva-Hutner, 1987). En cualquier caso, dada la alta frecuencia con la cual este hongo es contaminante, hemos preferido clasificar a este paciente en este capítulo de LCNF.

A pesar de los múltiples tratamientos recibidos, todos los pacientes con "LCNF diagnóstico principal" presentaron deterioro neurológico progresivo, con diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control ($p=0.0021$). Los pacientes tuvieron en su conjunto una supervivencia media de sólo 68.77 días con diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control ($p<0.0001$). Los exitus, con mayor frecuencia, se produjeron en las fases precoces de la enfermedad, como lo demuestra el estudio de mortalidad (ver Figura 14). Siete pacientes fallecieron de una causa directamente relacionada con la LCNF, dato que también presentó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0072$). La mortalidad fue de un 78% y la morbilidad de un 22%.

Con objeto de valorar la repercusión de este grupo de enfermos en la estadística global de los 142 enfermos de esta serie, hemos atribuido una serie de diagnósticos de presunción, basándonos en sus particulares características clínicas (para más detalles puede verse el capítulo de LCNF de la sección de Resultados). Los diagnósticos de presunción más frecuentes fueron toxoplasmosis cerebral (3 casos) y LP-SNC (2 casos). Creemos que estos resultados no producen una gran distorsión en los porcentajes de los diversos diagnósticos de nuestra serie total de 142 enfermos con complicaciones neurológicas relacionadas con la infección por VIH.

Las LCNF de los pacientes con "LCNF diagnóstico mixto", casi fueron diagnosticadas de forma "casual". Ambas estaban localizadas en el cerebelo y fueron detectadas cuando se realizaron estudios de imagen por otros motivos. Se sospechó en ambos casos tuberculoma cerebral "silente" en el contexto de una Tb diseminada. Esta entidad, aunque infrecuente, está descrita en la literatura (Shen et al, 1993).

En relación a las "LCNF diagnóstico principal" concluimos, que suelen aparecer de forma subaguda en pacientes ya diagnosticados de SIDA, con un estado de inmunodeficiencia muy avanzado. Se asocian a sarcoma de Kaposi diagnosticado previamente, así como a lesiones hiperdensas en la TAC de cráneo basal. En un tercio de los casos predomina la afectación de estructuras de la fosa posterior y no es

infrecuente la hidrocefalia aguda. La morbimortalidad fue de un 100%.

Es muy importante resolver los motivos por los cuales, en nuestro medio, la biopsia y la necropsia de pacientes VIH con complicaciones neurológicas es un hecho infrecuente. No realizándolas, jamás sabremos cuál es la etiología y por tanto, el tratamiento oportuno para estas LCNF.

6.6.- NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Seguramente lo más sorprendente de nuestra serie de enfermos con neoplasias del SNC es por un lado su bajo número, sólo 5 casos (3.5%), y por otro lado las causas. Sólo tuvimos 1 caso de LP-SNC que, en el conjunto de los 142 enfermos con complicaciones neurológicas relacionadas con la infección por VIH de esta serie, representa tan sólo un 0.7%. Si sumamos los 2 casos con LP-SNC, como diagnóstico de presunción de nuestra serie de 11 casos con "Lesión cerebral no filiada" (ver capítulo correspondiente), tendríamos un total de 3 casos, que representarían un 2.1%. Cifra que se aproxima más al 2.5%, porcentaje de casos con LP-SNC en un estudio realizado en nuestro medio (Martínez-Martín et al,1989a). En cualquier caso, estamos lejos de los porcentajes de otras estudios, de un 5% a un 10%, que clasifican al LP-SNC como segunda causa de lesión focal cerebral en pacientes con SIDA (So et al,1988b).

Los otros 4 casos (80%) de esta serie de 5 pacientes con neoplasias del SNC, se debieron a linfoma no Hodgkin sistémico, lo que representa un 2.8% de los 142 enfermos de esta serie. Porcentaje superior al previamente referido en nuestro medio, de un 1% (Martínez-Martín et al,1989a) y parecido al de otra serie, de un 4% (Levy et al,1985).

No nos explicamos la baja frecuencia de LP-SNC en nuestro medio, pero es un dato que debemos valorar con prudencia dado lo infrecuentes que son los estudios de anatomía patológica. En Estados Unidos, la incidencia de LP-SNC es más o menos constante a lo largo de todo el país, en cambio la de la toxoplasmosis varía a lo largo del mismo, siendo máxima en Florida, entre pacientes originarios de Haití o hispanos (Levy et al,1988a). Es probable que la menor frecuencia de LP-SNC que tenemos en nuestro medio sea "relativa", dado que las grandes series con las que realizamos las

comparaciones suelen provenir de California (Levy et al,1988a; Ciricillo et Rosenblum,1990), donde al tener una menor incidencia de toxoplasmosis, la de LP-SNC aumenta en forma relativa, en nuestro medio pasaría lo contrario.

El curso clínico del único caso de LP-SNC de nuestra serie fue bastante típico. Sólo destacamos que no tenía en la TAC de cráneo basal la muy sugerente imagen hiperdensa, que por otra parte no siempre se encuentra entre los pacientes VIH con LP-SNC (Arbaiza et al,1992), así como el cuadro encefalopático sin focalidad que desarrolló, explicado por la bilateralidad de la afectación constatada en una TAC de cráneo posterior (So et al,1988b; Arbaiza et al,1992).

El linfoma no Hodgkin sistémico es la segunda neoplasia en frecuencia en los pacientes con SIDA, después del sarcoma de Kaposi. En los pacientes de nuestra serie en los que se pudo constatar, el linfoma no Hodgkin sistémico fue de alto grado y de tipo B, como está reflejado en la literatura (Chaisson et Volberding,1990). Uno de los 4 casos con este diagnóstico de nuestra serie, se presentó con clínica de tipo parenquimatoso, una lesión focal única intracerebral, hecho raramente referido entre las diferentes manifestaciones del linfoma no Hodgkin sistémico a nivel del SNC en los pacientes VIH (So et al,1988b).

Los otros 3 pacientes presentaron la típica clínica de afección de pares craneales, que aparece muy frecuentemente tanto en pacientes VIH con meningitis linfomatosa (Levy et al,1985; So et al,1988b), como en pacientes no VIH con meningitis carcinomatosa en general (Reñé et al,1987; Bleyer et Byrne,1988; Posner,1992a). Un paciente se presentó con disestesias dolorosas e hipoestesia en la borla de la barba, por afectación bilateral del quinto par craneal de muy difícil interpretación fisiopatológica, desde infiltrativa hasta paraneoplásica (Posner,1992b). Este mismo paciente presentó posteriormente clínica de radiculopatía y más tarde de encefalopatía en 2 sucesivas recidivas, y otro paciente presentó clínica sugerente de compresión medular, aunque no se le realizaron pruebas para confirmar masa epidural dado su mal estado general. En su conjunto, los pacientes dibujaron las típicas características de la invasión del SNC por el linfoma no Hodgkin (So et al,1988b).

La TAC de cráneo siempre fue inespecífica, no se realizó en ningún caso RM craneal, prueba que realizada con gadolinio ha demostrado una alta sensibilidad para el diagnóstico de la meningitis carcinomatosa (Chamberlain et al,1990; Rodesch et

al,1990). La citología del LCR sólo fue diagnóstica en un caso.

Aunque se asume que el pronóstico, tanto en el LP-SNC como en el linfoma no Hodgkin con clínica neurológica, es mejor en pacientes sin IO previas (Chaisson et Volberding,1990; Graus et al,1991), y a pesar de que todos los enfermos que presentamos en esta serie estaban en esa situación, aunque sólo 3 pacientes recibieron tratamiento adecuado, todos tuvieron por igual un pésimo curso clínico, con una mortalidad del 100% en menos de 6 meses, la más alta en esta serie de 142 enfermos con patología neurológica e infección por VIH.

Queremos destacar como comentario final, que 2 de los 3 enfermos con meningitis linfomatosa, cuadro dominante en esta serie de enfermos con neoplasias del SNC, se presentaron con afectación de pares craneales sintomática de infiltración meníngea como primera manifestación de la infección por VIH. Uno tenía una masa evidente en axila y otro una menos evidente en cavum. Aunque en general el linfoma no Hodgkin sistémico en el paciente VIH suele presentarse con masas fácilmente identificables en la exploración general (Chaisson et Volberding,1990), puede no hacerlo así. Sugerimos un mínimo estudio destinado a descartar meningitis linfomatosa, que aparte de citología del LCR podría incluir un estudio de sangre periférica, en los pacientes VIH con meningitis cuya etiología no sea obvia desde un principio. Sobre el total de 36 casos de meningitis de esta serie de 142 enfermos, el 8% eran linfomatosas. Muy sugerente de este diagnóstico es su curso prolongado (23.33 días de media en esta serie) y la afectación de pares craneales, sobre todo oculomotores, junto con un LCR inespecífico.

6.7.- MENINGITIS TUBERCULOSA

Llama la atención el hecho de que en las extensas series clínicas nacionales realizadas sobre la Tb en el paciente con infección por VIH (Soriano et al,1988; Romero et al,1991; Cárcaba et al,1993), la afectación neurológica por *M. tuberculosis* sea muy infrecuente o llegue como mucho a un 5%. Sin embargo, los pocos estudios que se han realizado para precisar su lugar en el contexto de las complicaciones neurológicas de la infección por VIH, dan una incidencia de la Mg Tb de un 18% (Martínez-Martín et al,1989c), cifra procedente de un hospital monográfico de

enfermedades infecciosas y de un 7.5% (Martínez-Martín et al,1989a) en un estudio multicéntrico realizado a través de encuestas. En el estudio que aquí presentamos el diagnóstico de Mg Tb se realizó en 17 oportunidades en 14 enfermos y representó un 9.9% de los 142 pacientes de esta serie. Con este porcentaje ocupó el cuarto lugar de frecuencia después de la toxoplasmosis, la demencia-SIDA y la PSD.

Cuál es la causa de esta diferencia, ¿sobrediagnóstico, debido a que la Tb extrapulmonar con mayor frecuencia se diagnóstica sin cultivo positivo?. De hecho ésta es una de las interpretaciones del motivo por el cual la Tb extrapulmonar, a diferencia de la exclusivamente pulmonar, no desciende en cuanto a incidencia, al menos en los países desarrollados (Ogawa et al,1987). Sin embargo, las series más extensas de Mg Tb en pacientes VIH positivos, de 13 (Martínez-Martín et al,1989c) y 37 casos (Berenguer et al,1992), incluyen pacientes con cultivo positivo, salvo un caso del primer estudio. Si consideramos que en uno de estos estudios (Berenguer et al,1992) se da una incidencia de Mg Tb de un 10%, entre los pacientes con diagnóstico de infección por VIH y Tb, dada la elevada frecuencia de la misma en nuestro medio (Bouza et al,1988; Mallolas et al,1988) podríamos concluir tal vez que asistimos a un infradiagnóstico de la Mg Tb.

Queda por aclararse el motivo por el cual esta entidad ha sido tan poco frecuentemente descrita en series extranjeras, a pesar de compartir con nosotros en muchos casos altas tasas de pacientes ADVP. Tampoco vemos explicación evidente al motivo por el cual en la única serie extensa de afectación del SNC por *M. tuberculosis* en pacientes VIH realizada fuera de España (Bishburg et al,1986), ésta adquiere como principal manifestación el tuberculoma o el absceso tuberculoso.

En nuestra serie, la Mg Tb apareció en 5 enfermos (36%) previamente diagnosticados de SIDA, todos estos habían sido diagnosticados anteriormente de Tb, lo que constituye el factor condicionante más importante para el desarrollo de Mg Tb en esta serie. Cuatro de estos pacientes abandonaron voluntariamente la medicación y un paciente había completado de forma adecuada el tratamiento, suspendiéndose un mes antes del diagnóstico de Mg Tb la isoniacida, que mantuvo 22 meses como profilaxis secundaria. También en 2 de los 3 casos de recidiva de la Mg Tb, el motivo fue suspensión voluntaria del tratamiento. En el tercero la rifampicina había sido suspendida 1 mes antes en forma correcta. Estos 2 casos de Mg Tb después de un mes

de suspendida la medicación, en 1 caso para tratar una Tb pulmonar y en otro caso para tratar una Mg Tb, nos remiten al tema de la resistencia micobacteriana. La aparición de la clínica podría relacionarse con la retirada del fármaco al cual el germen es sensible (Dylewsky et Thibert, 1990). Estos dos casos comentados están en el grupo de Mg Tb probable y no se dispone de cultivo ni antibiograma.

Este comentario nos sirve para incidir en un hecho que no por obvio parece menos novedoso. La Mg Tb puede ser una enfermedad recidivante o crónica, en el sentido en el cual estamos acostumbrados a darle a otras complicaciones neurológicas en el SIDA, la recidiva en la toxoplasmosis o la MC, puede deberse a múltiples factores. Desde luego en nuestro medio y dada la ADVP como forma de transmisión de la infección por VIH más frecuente, no es de extrañar el abandono o la toma irregular de la medicación por el enfermo. Otra posibilidad, es que la misma dinámica de la enfermedad obligue al médico a suspender el tratamiento de mantenimiento (anemia, toxicidad hepática, etc.). Finalmente, cabe la posibilidad de que el deterioro de la inmunidad sea tal que el tratamiento de fase aguda o de profilaxis, en el caso de la Tb, sea insuficiente una vez que esté muy evolucionada la enfermedad.

Dos síntomas resaltan en el cuadro clínico de estos pacientes, la cefalea (100%) y la fiebre (76%). El tiempo de evolución de los mismos fue corto, con una media de 15.76 días, lo que presentó significación estadística ($p=0.0001$) en su comparación con el grupo control, cuya media fue de 37.95 días. Se perfila así la Mg Tb como una entidad subaguda con un importante componente de hipertensión intracraneal. Las dos grandes series de Mg Tb en pacientes VIH positivos realizadas en nuestro medio, dan a la cefalea un porcentaje de aparición de un 61% (Martínez-Martín et al, 1989c) y de un 59% (Berenguer et al, 1992), en nuestra serie como ya hemos dicho, fue de un 100%.

En la exploración neurológica destacaron la presencia de signos meníngeos (65%) y de afasia (18%), también fueron frecuentes las alteraciones del nivel de conciencia, manifestándose como desorientación (29%) y estupor (24%). Destacamos sin duda la afasia, como trastorno del lenguaje asociado a la Mg Tb, así como la disartria se asoció a la toxoplasmosis (ver capítulo de Toxoplasmosis). Si sumamos el porcentaje de enfermos que presentaron afasia, más un único caso con hemiparesia (6%), obtenemos un total de aparición de signos neurológicos focales de un 24%,

similar a los comunicados previamente, de un 31 % (Martínez-Martín et al,1989c) y de un 19% (Berenguer et al,1992). Estos autores no especifican a qué signos focales se refieren.

De los tres casos con afasia, 2 se debieron a TIA en el momento del ingreso y 1 a lesiones focales múltiples, probablemente tuberculomas.

Tres enfermos (18%) que se presentaron con una historia de cefalea, uno de ellos con fiebre y síndrome constitucional, con un tiempo de evolución de la clínica de 4, 29 y 45 días, presentaron al ingreso una exploración neurológica rigurosamente normal, con signos meníngeos ausentes. Dos de estos casos fueron finalmente diagnosticados de Mg Tb probable y otro de Mg Tb definida. Aunque los síntomas referidos forman parte habitual del pródromo de la Mg Tb (Leonard et DesPrez,1990; Kocen,1992), lo que es muy raro es el hallazgo de una exploración neurológica normal en el momento del diagnóstico, no contando los enfermos ninguna clínica que hiciera pensar en afectación específica del SNC (alteración del nivel de conciencia o del comportamiento, aunque sea fluctuante, crisis comicial reciente, etc.), aparte de la cefalea. Casi por definición, en el momento del diagnóstico de una Mg Tb, el enfermo presenta alguna alteración en la exploración neurológica, por lo menos signos meníngeos positivos, que permiten su clasificación en alguno de los grados clínicos (Teoh et Humphries,1991). En cualquier caso a estos enfermos se les realizó una PL, no pensando en una Mg Tb sino en una MC, la cual puede cursar en forma paucisintomática.

Las series comentadas anteriormente de Mg Tb en pacientes con infección por VIH, no hacen explícita en ningún momento la posibilidad de una exploración neurológica normal al ingreso, o la posibilidad de no referir el paciente otra clínica que la cefalea. Por lo tanto, creemos que debería añadirse la Mg Tb, como causa de cefalea con exploración neurológica y TAC de cráneo normales en pacientes con infección por VIH. Un criptolátex negativo en sangre no excluye la posibilidad de meningitis en un paciente con cefalea, debe realizarse siempre una PL. Nos plantemos si debe crearse un grado clínico "0" para los pacientes con infección por VIH y Mg Tb, ya que en esta serie demostramos que no es un hecho imposible.

La media de linfocitos CD4 sanguíneos en este grupo de enfermos con Mg Tb fue de 139.12 cel/mm³, sin diferencia estadísticamente significativa con el grupo

control. Las cifras elevadas de glucemia sanguínea en estos pacientes con significación estadística ($p=0.007$) en su comparación con el grupo control, pueden deberse a la conocida acción hiperglucemiante relacionada con el estrés, que se produce en los pacientes con patología aguda intracraneal.

La intradermoreacción de Mantoux se caracterizó por su negatividad en todos los pacientes en los que fue realizada, lo que apoya la poca rentabilidad de esta prueba en el paciente VIH por la existencia de anergia cutánea. En las otras dos series ya mencionadas de Mg Tb en pacientes con infección por VIH aportan porcentajes de positividad de esta prueba de un 33% y de un 29%.

La radiografía de tórax fue normal en 6 casos (35%), porcentaje similar a las otras dos series comentadas (31% y 46%). Los patrones bilaterales, tanto miliar como intersticial, se concentraron en los estadios clínicos II y III del "MRC", los más benignos, lobar y adenopatía, en el estadio I del "MRC". El patrón miliar, tanto en la radiografía de tórax como en la necropsia, se asocia con un estadio clínico más severo y una mayor mortalidad (Ogawa et al,1987).

Muy importante fue el hallazgo de correlación estadística ($p=0.0008$) entre la radiografía de tórax patológica y la Mg Tb, ésto puede ayudar al diagnóstico, sobre todo si como estamos viendo, se puede manifestar con una exploración neurológica normal y prácticamente estar ausentes los datos que en forma clásica orientaban hacia este diagnóstico (por ejemplo, la afectación de pares craneales) en los sujetos no VIH.

La TAC de cráneo se realizó en el momento de presentación en 16 episodios, y se mostró normal en un 50% de los casos, en la serie de Berenguer et al (1992) fue normal en un 31% de los casos. Estudios de TAC craneal en pacientes no infectados por VIH dan un resultado normal, independientemente del estadio clínico de la enfermedad, entre un 11% (Teoh et Humphries,1991) y un 29% (Ogawa et al,1987).

Las alteraciones encontradas con mayor frecuencia en la TAC de cráneo en nuestra serie, fueron realce meníngeo e hidrocefalia, con un 19% cada una y una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0011$ y $p=0.0043$ respectivamente) en su comparación con el grupo control. Se encontró mayor significación en el realce meníngeo, ya que entre todos los pacientes de este estudio en su conjunto (142 enfermos), se objetivó sólo en 3 casos y los 3 fueron Mg Tb. En cambio la hidrocefalia se objetivó en 4 casos, 3 de ellos con Mg Tb y un cuarto paciente con una meningitis

probablemente Tb, pero que no fue incluida finalmente en este diagnóstico, debido a que no cumplía los estrictos criterios de inclusión que nos habíamos marcado (ver capítulo de Otras causas de meningitis).

En el conjunto total de enfermos con Mg Tb, la frecuencia de hidrocefalia de distinto grado se ha cifrado entre un 39% (Teoh et Humphries,1991) y un 72% (Kingsley et al,1987). Su grado máximo se asocia con un grado clínico severo, hasta un 90% de los casos que están comatosos en el momento de presentación tienen hidrocefalia severa (Teoh et al,1989).

En una serie que incluye exclusivamente pacientes VIH (Berenguer et al,1992), la frecuencia de hidrocefalia se ha cifrado en 42%. En la nuestra fue de un 19%, en 2 casos de intensidad moderada en pacientes con estadio clínico II del "MRC" y en un caso de intensidad severa en otro paciente con estadio clínico III del "MRC".

El realce meníngeo, que como ya hemos dicho, fue el hallazgo más consistente con Mg Tb desde el punto de vista radiológico en nuestra serie, es también frecuente en pacientes no VIH y suele ser un dato importantísimo para el diagnóstico. Su aparición en este grupo de enfermos (pacientes no VIH) es variable, desde un 38% (Teoh et Humphries,1991) hasta un 64% de los mismos (Kingsley et al,1987). En pacientes VIH, su frecuencia se ha cifrado en un 23% (Berenguer et al,1992), cifra muy aproximada a la nuestra (18%).

Los grados más severos de realce meníngeo se relacionan con estadios clínicos más avanzados, en nuestra serie un caso de captación moderada estaba en estadio clínico I y otro en el II del "MRC", el único caso de captación severa estaba en el estadio II del "MRC". Se asume que la captación meníngea se asocia a peor grado clínico, mayor posibilidad de hidrocefalia severa y alto riesgo para complicaciones isquémicas. En un minucioso estudio de 25 pacientes con Mg Tb en sujetos no VIH, 9 casos (8 niños y un adulto) presentaron infarto cerebral y todos, salvo uno, tuvieron captación meníngea (Kingsley et al,1987). En otro estudio de 80 enfermos, se encontraron 14 con únicamente afectación meníngea en la TAC de cráneo, 6 enfermos de este último grupo (43%) presentaron infarto cerebral (Jenkins,1991). Llama la atención que de nuestros tres enfermos con captación meníngea en el momento de presentación, ninguno presentara complicaciones de tipo vascular, siendo éstas tan frecuentes en nuestra serie (2 casos en el momento de presentación y otros 3 casos

durante la evolución).

La infrecuencia de la lesión focal (6%) en la TAC de cráneo, en su comparación con el grupo control, adquirió diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0198$). La frecuencia de aparición de lesiones focales en la Mg Tb varía según la raza del paciente, en general se ha cifrado entre un 0% y un 30% (Teoh et Humphries, 1991). En una serie de pacientes VIH con Mg Tb (Berenguer et al,1992) su frecuencia se cifró en un 15%.

Tanto la aparición de realce meníngeo como la hidrocefalia y la presencia de lesión focal en nuestra serie se concentraron en los estadios clínicos II y III del "MRC". El estadio clínico I del "MRC" presentó con mayor frecuencia TAC de cráneo normal, igual que sucede en sujetos no VIH con Mg Tb (Teoh et al,1989)

Cuando se realizó TAC de cráneo evolutiva (7 episodios), el hallazgo más frecuente fue la lesión focal (43%). En un caso se trataba de un aumento del tamaño de las lesiones que presentaba al ingreso, a pesar de existir mejoría clínica, el comportamiento tan atípico de las lesiones hizo pensar en la posibilidad de tuberculomas. Los tuberculomas aparecidos en el contexto de una Tb sistémica o exclusivamente meníngea, pueden cursar en forma asintomática, aumentando su volumen a pesar de tratamiento tuberculostático correcto sin que ésto implique resistencia micobacteriana. Esta curiosa evolución de los tuberculomas se ha relacionado con fenómenos de tipo inmunológico (Lees et al,1980; Chambers et al,1984). Desde luego se trata de un concepto relativamente nuevo, debido a la introducción de la TAC de cráneo en la última década para el estudio de la Mg Tb. Su resolución suele ser lenta, visualizándose en la TAC de cráneo muchos meses después.

En otros 2 pacientes las lesiones focales se constataron a lo largo de la evolución. En ambos se instauró tratamiento antitoxoplasma, a pesar de lo cual uno falleció mostrando la necropsia Mg Tb junto con toxoplasmosis cerebral.

Siguiendo en frecuencia a la lesión focal, la TAC evolutiva mostró en 2 ocasiones hidrocefalia (29%) y en otras 2 captación meníngea (29%). Aunque es infrecuente, el empeoramiento de la TAC de cráneo, puede acontecer a pesar de realizar un tratamiento correcto (Kingsley et al,1987).

En nuestra serie se obtuvo un escaso rendimiento de la RM, sus hallazgos siempre fueron superponibles a los de la TAC de cráneo. No se ha establecido por

ahora, el rendimiento de esta prueba en la Mg Tb, salvo su extraordinaria capacidad para mostrar lesiones isquémicas en tronco cerebral en niños con esta enfermedad (Schoeman et al,1988).

Los valores medios de los parámetros bioquímicos del LCR (celularidad, glucosa y proteínas) fueron superponibles a los de sujetos no VIH con Mg Tb: pleocitosis e hiperproteínorraquia moderadas, así como hipogluorraquia. Está descrito que aproximadamente un 20% de los enfermos con Mg Tb y anticuerpos anti-VIH negativos pueden presentar cifras de glucosa o de proteínas en el LCR dentro de rangos normales (Leonard et Des Prez,1990; Ogawa et al,1987). Sin embargo, el LCR enteramente normal en la Mg Tb de los sujetos no VIH es excepcional y se describe en el contexto de mala situación clínica, inmunosupresión severa o tratamiento esteroideo (Teoh et Humphries,1991).

Ninguno de nuestros pacientes presentó alguno de los parámetros mencionados dentro de la normalidad. En otra serie con pacientes exclusivamente VIH positivos y Mg Tb (Berenguer et al,1992), un 43% de los enfermos presentaron una proteínorraquia normal y sólo un paciente presentó un LCR rigurosamente normal, este hecho ya ha sido comentado en otras ocasiones (Bousslama et al,1991; Laguna et al,1992). En otro estudio de las mismas características (Martínez-Martín et al,1989c), se encontró un número de células en el LCR significativamente menor entre los pacientes VIH que estaban leucopénicos. En nuestra serie, el recuento de linfocitos CD4 sanguíneos no se relacionó con ninguna de las variables de la bioquímica del LCR.

Las características bioquímicas del LCR fueron estudiadas relacionándolas con los diferentes estadios clínicos del "MRC", sólo pudimos demostrar una mayor gluorraquia en el estadio clínico III ($p=0.0076$). Probablemente este dato se correlacione con lo comentado anteriormente, a peor situación clínica menor expresividad del LCR. Sorprende este hallazgo, ya que en general se admite que los parámetros del LCR no están relacionados con el estadio clínico de la Mg Tb (Teoh et Humphries,1991).

Desde el punto de vista del recuento diferencial de la celularidad del LCR, pudimos encontrar ciertas particularidades. Habitualmente suele apreciarse una pleocitosis a expensas de linfocitos, tanto en los casos de Mg Tb en sujetos VIH

negativos (Ogawa et al, 1987) como en sujetos VIH positivos, habiéndose citado en estas series un porcentaje de predominio linfocitario en el momento de la presentación de un 67% (Martínez-Martín et al, 1989c) y de un 69% (Berenguer et al, 1992). Es clásico el concepto según el cual, los cuadros de Mg Tb en estadios precoces pueden mostrar, entre un 10 y un 30% de los casos, un predominio de neutrófilos, cuando la PL se repite posteriormente el perfil vira a un predominio de linfocitos (Leonard et Des Prez, 1990).

Este último porcentaje es menor al que nosotros hemos encontrado en nuestra serie, un 53% de los episodios presentaron en el debut una celularidad predominantemente constituida por neutrófilos. Más importante todavía, 2 de estos casos después de dos semanas de evolución, mantenían un perfil licuoral con predominio de neutrófilos, lo que corresponde al cuadro conocido como "meningitis neutrofílica persistente". Este cuadro se presentó por lo tanto en un 12% de nuestros casos de Mg Tb.

La "meningitis neutrofílica persistente" es un concepto de meningitis crónica, en la cual el LCR mantiene un perfil de predominio polinuclear, con glucosa baja por lo menos durante una semana, a pesar de realizarse tratamiento antibiótico adecuado frente a los microorganismos más frecuentemente productores de meningitis purulenta (*Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae*); el estudio antigénico y el cultivo del LCR deben ser negativos durante ese período (Peacock, 1990). Este cuadro clínico puede orientarnos a patógenos relativamente poco frecuentes y de difícil aislamiento en el laboratorio (*Brucella sp.*, *Nocardia sp.*, *Candida sp.*, *Aspergillus sp.* y *M. tuberculosis*). La patogénesis de este cuadro no está determinada, algún factor relacionado con la interacción microorganismo-huésped, aún no determinado, haría que la respuesta inicial a la infección, mediada por factores quimiotácticos neutrofílicos, no cambiase como es habitual en este tipo de microorganismos hacía una respuesta predominante de linfocitos (Peacock, 1990).

Este fenómeno no debe ser confundido con otros dos parecidos pero con implicaciones diferentes, por un lado la posibilidad de que la Mg Tb tenga un perfil neutrofílico inicial, pero que en pocos días cambia a un predominio linfocitario (Teoh et Humphries, 1991), y por otro lado la posibilidad de que una Mg Tb con predominio linfocitario, después de instaurado el tratamiento correcto, presente durante unas

semanas un viraje a un predominio neutrofílico transitorio, en el contexto de un empeoramiento clínico. Esto se define como una "respuesta paradójica", que se encuentra mediada inmunológicamente y que se dice que es patognomónica de Mg Tb (Leonard et Des Prez, 1990).

El concepto de "meningitis neutrofílica persistente", en el contexto de una Mg Tb, ha sido escasamente descrito. Entre las mejores descripciones nos encontramos con una de un paciente no infectado por VIH, de cuyo LCR se aisló *M. tuberculosis* parcialmente resistente a 4 drogas, el paciente falleció y la necropsia demostró una Tb diseminada con afectación del SNC, así como hipoplasia del timo y deplección de células T de los ganglios linfáticos, consistente en un síndrome de Nezelof (Mizutani et al, 1993), una variante del síndrome de inmunodeficiencia celular.

Contamos sólo con una descripción similar en un paciente con infección por VIH, en el que el cuadro clínico se relacionó también con el hallazgo de *M. tuberculosis* multiresistente (López et al, 1992). De los 2 casos que nosotros aportamos, uno fue superponible al de los autores anteriores, igual que en ese caso, el paciente había recibido antes tratamiento tuberculostático por una Tb pulmonar y se aisló en el LCR *M. tuberculosis* multiresistente, también falleció. El otro caso que aportamos respondió inicialmente bien a los tuberculostáticos y presentó 7 meses después una recidiva mortal de la Mg Tb. No disponemos de estudio de sensibilidad del aislamiento de este último paciente. Ambos habían abandonado la medicación en algún momento del tratamiento.

La "meningitis neutrofílica persistente" puede por lo tanto, no sólo orientar hacia el diagnóstico de Mg Tb en el sujeto con infección por VIH, sino también en forma más específica sentar la sospecha de *M. tuberculosis* multiresistente, más aún si el paciente ha recibido tratamiento tuberculostático para una Tb de otra localización y se sospecha un mal cumplimiento del mismo.

La sensibilidad de la ADA en nuestra serie (67%) fue similar al 63% referido en otra serie (Berenguer et al, 1992). En nuestro caso el porcentaje de positivos llegó al 80%, cuando se consideró la positividad de la ADA en punciones posteriores. Tres de los 5 pacientes con niveles de ADA no patológico en el momento de presentación, tenían un recuento de linfocitos CD4 sanguíneos menor de 100 cel/mm³ y un cuarto paciente, en el cual no disponemos de recuento de linfocitos CD4, tenía un número de

linfocitos sanguíneos totales de 480 cel/mm³. Aunque no se objetivó asociación estadística (muy probablemente por el tamaño de la muestra), sí parece claro que los falsos negativos de la ADA en el LCR se concentran entre los pacientes con una inmunodeficiencia severa. En 2 de los tres casos de este grupo, en los que se repitió la ADA posteriormente, se objetivó un aumento de la misma hasta valores patológicos, igual que en otro caso referido en la literatura de falso negativo de la ADA en el estudio inicial del LCR de un paciente VIH con Mg Tb (López et al,1992).

El rendimiento de la tinción de Ziehl-Neelsen en nuestra serie fue nulo. Otras series en pacientes VIH dan una sensibilidad de un 22% (Berenguer et al,1992) y de un 31% (Martínez-Martín et al,1989c). Otros estudios realizados en sujetos no VIH han demostrado porcentajes de positividad muy variables, dependiendo fundamentalmente del número de PL realizadas en el enfermo y el volumen de LCR obtenido, así como de la experiencia del personal del laboratorio encargado de procesar la muestra. Otro factor que influye en el índice de positividad de la tinción de Ziehl-Neelsen, es el criterio diagnóstico de Mg Tb empleado. Si solamente se incluyen los casos con cultivo positivo del LCR la frecuencia de la tinción de Ziehl-Neelsen positiva se incrementa de forma notable (Leonard et Des Prez,1990; Teoh et Humphries, 1991). En nuestra serie, la presencia de positividad del cultivo en medio de Lowenstein-Jensen fue de un 24% (4 casos), que sumados al caso que fue diagnosticado en la necropsia hacen un total de 5 casos de Mg Tb definida.

Sólo en un caso de los 4 con cultivo positivo, se estudió la sensibilidad, objetivándose resistencia a la isoniacida y a la rifampicina. El paciente se había presentado con un cuadro de "meningitis neutrofílica persistente", ya previamente comentado, y a pesar de reemplazar los 2 fármacos referidos falleció. Solamente hemos encontrado otros dos casos de Mg Tb por *M. tuberculosis* multiresistente en pacientes VIH referidos en la literatura. Ambos casos, igual que el nuestro, habían recibido previamente tuberculostáticos por una Tb pulmonar y también fallecieron de la Mg Tb (López et al,1992; Berenguer et al,1992). Tienen importancia los recientes estudios publicados de *M. tuberculosis* multiresistente en pacientes infectados por el VIH y ADVP (Frieden et al,1993), sobre todo en pacientes previamente tratados, así como la alta mortalidad que ésto condiciona (Goble et al,1993).

El tratamiento tuberculostático se instauró en la gran mayoría, 10 episodios

(59%), en el primer día de ingreso. El retraso en su instauración, hasta 2 semanas, no se relacionó con una mayor morbimortalidad. El concepto clásico que relacionaba tratamiento precoz hospitalario con menor morbimortalidad, no parece del todo correcto. Una extensa serie (Ogawa et al,1987) demostró lo contrario, la mortalidad de los tratados en la primera semana de ingreso era de un 36%, frente a un 10% de los tratados posteriormente, muy probablemente debido a que el tratamiento suele iniciarse más precozmente en los pacientes en peor situación clínica, la cual sí tiene claro valor pronóstico en series extensas.

Por un motivo similar, en la serie que aportamos, el mayor número de pacientes que recibieron 4 tuberculostáticos o esteroides se concentraron en estadios clínicos II y III del "MRC", sin implicar el tratamiento diferencias en la morbimortalidad. Igual que en otro estudio (Berenguer et al,1992), nosotros no hemos encontrado diferencias entre los pacientes que recibieron y aquellos que no recibieron esteroides. En cualquier caso, ninguno de nuestros casos presentaba alguna de las condiciones en las cuales se atribuye máxima utilidad a los esteroides, edema cerebral y bloqueo espinal (Ogawa et al,1987).

En tres de los 14 enfermos (21%) que aportamos tuvo que suspenderse algún tuberculostático por toxicidad. Este porcentaje desborda los referidos en sujetos no VIH, siempre menor de un 5% (Des Prez et Heim,1990), y apoya la hipótesis de mayor toxicidad de los tuberculostáticos entre los pacientes VIH positivos (Jacobson,1990), dato no contrastado en la serie más extensa de Mg Tb en sujetos VIH positivos de la literatura (Berenguer et al,1992), donde se objetivaron reacciones adversas en un 12%, pero en ningún caso hizo falta suspender la medicación.

Se considera que una Mg Tb correctamente tratada debe mejorar en aproximadamente 2 semanas (Teoh et Humphries,1991), en nuestra serie la media del día de inicio de la mejoría en 7 episodios fue de 5.85 días. En otro estudio entre sujetos VIH positivos fue de 8 días (Berenguer et al,1992). Entre los pacientes que tuvieron este patrón evolutivo aparentemente benigno en nuestra serie, se encontraron 2 casos con secuelas, uno con demencia y otro con hemiparesia y afasia.

En otros 10 episodios (59%), se objetivó un empeoramiento clínico a pesar de la instauración del tratamiento correcto, lo que da una idea del dinamismo de esta patología, sobre todo en el caso de los sujetos VIH positivos, ya que como antes hemos

comentado, pueden desarrollarse otras complicaciones relacionadas con el estado de inmunodeficiencia (por ejemplo toxoplasmosis) aparte de las propias de la Mg Tb. Este curso tormentoso ha sido reflejado tanto entre sujetos no VIH (Ogawa et al,1987), como entre los sujetos VIH positivos (Berenguer et al,1992).

En nuestra serie la causa más frecuente de deterioro clínico fue la vasculitis, de aparición precoz (segundo a quinto día) y reversible. La incidencia de vasculitis en la Mg Tb en series clínicas de sujetos no VIH, se ha cifrado hasta en un 19% (Thomas et al,1977), en estudios necrópsicos su incidencia es mucho mayor, sobre todo de localización supratentorial (Martínez-Martín et al,1987).

La patogenia de la vasculitis en la Mg Tb se desconoce. Se han implicado mecanismos inmunopatológicos (Martínez-Martín et al,1987), estrechamente relacionados con el denso exudado basal, que produciría el estrangulamiento tanto de vasos como de nervios craneales (Dalal et Dalal,1989). De hecho, como hemos comentado antes, en estudios de imagen se ha establecido una clara correlación entre infarto cerebral y captación meníngea (Kingsley et al,1987). Ninguno de nuestros 3 casos de vasculitis, como causa de empeoramiento clínico, presentaba captación meníngea en la TAC de cráneo. Desde luego la fisiopatología de la vasculitis de la Mg Tb aún no está aclarada, como tampoco lo está la utilización para la misma de algún tratamiento diferente del específico para la Mg Tb, el más utilizado es el esteroideo (Rohr-Le Floch et al,1992).

Considerando las otras causas de deterioro clínico de esta serie (hidrocefalia, desarrollo de lesión focal, etc.), fueron responsables de 3 exitus y 1 caso de secuelas graves (demencia). Muy importante, y que de hecho puede artefactuar los resultados de esta serie, es el tratamiento conservador que se aplicó a dos casos de hidrocefalia, tal vez por la mala evolución de un caso previo, al cual se le aplicó una derivación ventricular y desarrolló meningitis y sepsis por *S. aureus* meticilin resistente, con exitus del enfermo. En otra serie en la cual se aplicaron derivaciones en 3 casos de Mg Tb en pacientes VIH positivos (Berenguer et al,1992) no se comentan infecciones de las mismas en estos pacientes.

La mortalidad (29%) y la morbilidad (21%) que presentamos en esta serie está acorde con la presentada previamente tanto para sujetos no VIH (Ogawa et al,1987), como para sujetos VIH positivos (Berenguer et al,1992).

El estudio de mortalidad (ver Figura 15) perfila a la Mg Tb en nuestra serie como una enfermedad asociada a una baja mortalidad, que ocurre con más frecuencia en fases precoces, y con una intermedia mortalidad de origen no neurológico, a diferencia de la toxoplasmosis cerebral que en el aspecto neurológico dibujaba una curva de mortalidad similar (ver Figura 11), pero acompañada de una mayor mortalidad de origen no neurológico. Probablemente reflejo de la menor cifra media de linfocitos CD4 sanguíneos de los pacientes con toxoplasmosis cerebral.

El único factor que en nuestra serie estuvo asociado con la mortalidad fue el número de linfocitos CD4 sanguíneos, cuya media entre los que fallecieron era de 51.25 cel/mm³ y entre los supervivientes de 168.40 cel/mm³ ($p=0.031$); no influyó el estadio clínico del "MRC" en el momento de presentación. Otra serie (Berenguer et al, 1992) añade al estado de inmunodeficiencia severa, el tiempo de evolución de la clínica mayor de 14 días como significativamente asociado a una mayor mortalidad. Las 2 series más extensas de Mg Tb en sujetos VIH positivos (Martínez-Martín et al, 1989c; Berenguer et al, 1992), comparan sus resultados con grupos control de pacientes no VIH, no encontrando grandes diferencias en cuanto a la clínica y pronóstico de la Mg Tb.

En cuanto a los 2 pacientes a los cuales se les suspendió el tratamiento tuberculostático después de un tiempo correcto (9 y 12 meses), no presentaron recidiva de la Mg Tb 5 y 12 meses después. Recordemos que 2 de los casos de esta serie de Mg Tb se manifestaron 1 mes después de suspender en forma correcta parte del tratamiento, aplicado en un caso para tratar una Tb pulmonar y en otro caso un primer episodio de Mg Tb. Aunque este perfil nos remite a la posibilidad de resistencia micobacteriana ya comentada en este capítulo, también nos sugiere la posibilidad de la necesidad de un tratamiento de mantenimiento. Si bien la recidiva de la Tb entre los sujetos VIH es mayor que en la población general (González-Lához et al, 1993), aún no se ha establecido la necesidad de una profilaxis secundaria (Davidson et Le, 1992).

Concluimos en este capítulo que la Mg Tb es la cuarta complicación neurológica en frecuencia de aparición entre los sujetos VIH estudiados por patología neurológica en nuestro estudio. Dada la excepcionabilidad con la que aparece la meningitis bacteriana en el sujeto con infección por VIH por un lado y, la facilidad con la cual puede descartarse una MC por otro, todos los enfermos VIH positivos con un cuadro

de meningitis, deberían ser tratados con tuberculostáticos, hasta que la meningitis en cuestión sea definitivamente filiada.

6.8.- MENINGITIS CRIPTOCOCICA

La frecuencia de aparición de un 4.9% de MC entre los 142 pacientes infectados por VIH con complicaciones neurológicas de esta serie, es similar a la de otros autores, que la refieren en nuestro medio en un 6.5% (Martínez-Martín et al,1989a). Ocupa el noveno lugar en frecuencia entre los diferentes diagnósticos efectuados en nuestra serie. Si exceptuamos algunos diagnósticos, que aunque frecuentes en principio no se definen en forma standard como complicaciones neurológicas de la infección por VIH (LCNF, encefalopatía tóxico-metabólica y toxicidad por neurolépticos), la MC pasaría a ocupar el sexto lugar entre las complicaciones neurológicas de esta serie, por detrás de la toxoplasmosis, la encefalitis subaguda, la PSD, la Mg Tb y la LMP. Quedando en cualquier caso lejos de los tres primeros lugares que se le suele atribuir en diferentes series, al lado de la toxoplasmosis cerebral y la demencia-SIDA (Koppel et al,1985; Levy et al,1985; Levy et al,1988a).

Esta menor frecuencia de MC encontrada en nuestro estudio ya la habíamos comentado cuando nos referimos a la LMP, y nos sorprendía que ésta representase el quinto diagnóstico más frecuente de esta serie, cuando en general suele estar muy por debajo de la MC (ver capítulo de LMP).

La incidencia de la MC presenta diferencias geográficas (Berger,1993), habiéndose descrito con mayor frecuencia en algunos estados de los Estados Unidos de América, como Louisiana (Clark et al,1990), New Jersey y New York. En estos últimos estados se ha observado asociación estadísticamente significativa entre la MC y la raza negra o la ADVP, concluyéndose que eran éstos los factores, más frecuentes en los estados antes comentados, los que condicionaban una mayor incidencia de MC y no la geografía como tal (Levy et al,1988a). Sin embargo, diferentes estudios posteriores afirman que no existen diferencias en la incidencia de las complicaciones neurológicas entre pacientes ADVP y pacientes no ADVP infectados por el VIH (Malouf et al,1990).

Sin duda, el más sorprendente de nuestros hallazgos en esta serie de MC, es la

asociación estadísticamente significativa de la misma con la homosexualidad como forma de transmisión de la infección por VIH ($p=0.0349$); ésto no lo hemos visto referido en ninguna serie de la literatura. Con frecuencia los estudios sobre MC no hacen mención al grupo de riesgo para la infección por VIH de los pacientes que presentan (Kovacs et al,1985; Larsen et al,1990; Saag et al,1992). Estudios provenientes del estado de New York, en los Estados Unidos, sí mencionan una mayor frecuencia de la ADVP como forma de transmisión de la infección por VIH entre sus pacientes con MC (Koppel et al,1985; Zuger et al,1986), dato que no sorprende por las características epidemiológicas antes comentadas. Otro estudio de pacientes con MC proveniente de Louisiana (Clark et al,1990), refiere una frecuencia de un 65% para la homosexualidad y sólo un 9% para la ADVP. El estudio más amplio de criptococosis en pacientes VIH (20 casos) realizado en nuestro medio (Pedrol et al,1992), hace referencia a un mayor número de homosexuales que ADVP. Otros estudios realizados en España dan como mayoría a los sujetos ADVP (Castro Guardiola et al,1991; Aguirrebengoa et al,1992; Roig et al,1992), salvo alguna otra serie corta aislada (Ricart et al,1989) donde predominan los sujetos homosexuales. En cualquier caso ninguno de estos estudios compara su serie con un grupo control, como sí hacemos nosotros.

El relacionar claramente una complicación específica de la infección por VIH con un grupo de riesgo determinado, salvo que esta asociación sea fuerte, como por ejemplo el sarcoma de Kaposi y la homosexualidad, exige complejos estudios epidemiológicos. En cualquier caso el hallazgo que hemos hecho en este estudio, de mayor asociación de la MC a la homosexualidad como grupo de riesgo para la infección por VIH, nos permite explicarnos el motivo por el cual la criptococosis meníngea es relativamente infrecuente en nuestro medio, donde es más frecuente la ADVP como grupo de riesgo para la infección por VIH.

En esta serie el 71% de los pacientes ya estaba diagnosticado previamente de SIDA y en el 29% de los casos la MC fue la primera manifestación de SIDA. En otras series este último porcentaje es más elevado (Clark et al,1990; Aguirrebengoa et al,1992).

Tanto los motivos de consulta como la exploración neurológica en esta serie, perfilan la MC como una enfermedad subaguda-crónica (25.00 días de media en el tiempo de evolución de la clínica). Predominó la cefalea (57%) y la fiebre (43%) entre

los motivos de consulta y los trastornos de conciencia (57%) y los signos meníngeos (43%) en la exploración neurológica, siendo poco frecuente la aparición de crisis comiciales (14%) y la afectación de los pares craneales, sólo un caso (14%) cursó con edema de papila en el momento de presentación. Aunque poco frecuente la afectación de los nervios ópticos en la MC ha sido previamente descrita (Keane,1991). Ningún paciente de nuestra serie se presentó con clínica hemisférica focal, del tipo de hemiparesia o afasia. Este perfil clínico es acorde con el previamente descrito para esta entidad (Pons et al,1988; Clark et al,1990; Castro Guardiola et al,1991; Pedrol et al,1992). Dos (29%) de los pacientes de esta serie, se presentaron con una exploración neurológica rigurosamente normal, uno tuvo clínica de cefalea y a otro se le realizó una PL en el contexto de un síndrome febril; este último caso representa un porcentaje de un 14% de pacientes sin clínica neurológica alguna, porcentaje similar al previamente comentado en la literatura (Zuger et al,1986; Castro Guardiola et al,1991).

La TAC de cráneo se caracterizó por su inespecificidad, siendo el más frecuente de los hallazgos la atrofia cerebral (43%), probablemente en relación a infección por VIH avanzada sin más, ya que puede aparecer en la misma (Mundinger et al,1992). Esto último se apoya en el único dato de las exploraciones complementarias que en esta serie adquirió significación estadística en su comparación con el grupo control, el recuento de linfocitos CD4 sanguíneos, cuya media de 40.00 cel/mm³ era mucho más baja que la del grupo control, que era de 113.92 cel/mm³ ($p=0.002$). Sólo un paciente presentó en la TAC de cráneo una lesión focal intraaxial, finalmente diagnosticada de toxoplasmosis cerebral. Hasta que se aclare la incidencia real de los criptocomas, que parece baja (Pedrol et al,1992), sería prudente tratar siempre estas lesiones focales que aparecen en el contexto de una MC, como si fueran debidas a toxoplasmosis.

El rendimiento de los hemocultivos fue de un 67%, porcentaje más bajo que el comentado en algunas series, en las que llega a un 93% (Castro Guardiola et al,1991). En todos los pacientes con determinación de antígeno criptocócico en suero, la prueba resultó positiva.

El parámetro del LCR que con mayor frecuencia se vió alterado fue la proteinorraquia, obteniéndose una cifra por encima de lo normal en un 86% de los casos, la glucorraquia era anormal en un 71% y la celularidad en un 57%. Todos ellos en su conjunto, algo más alterados que en series previas (Pons et al,1988), pero en

cualquier caso poco expresivos considerando que el 100% de los pacientes de esta serie tuvo una tinción de tinta china y un cultivo positivos en el LCR para *C. neoformans*. Sin duda, esta poca expresividad del LCR condicionada por la inmunodeficiencia, es la responsable de las modificaciones de la clínica de la MC en los pacientes VIH positivos, básicamente menor frecuencia de meningismo y de afectación de pares craneales (Clark et al,1990).

Dada la poca frecuencia con la cual se negativizaron la tinción de tinta china y el cultivo del LCR durante el primer mes del tratamiento, un 14% en cada caso, el mejor parámetro para medir la respuesta al mismo, y en su caso la aparición de una recidiva, fue la titulación del antígeno criptocócico en el LCR. Cuando se dispuso de esta técnica, siempre fue positiva en el momento de presentación y su título siempre disminuyó después del tratamiento adecuado, en consonancia con la evolución clínica, salvo en un paciente que falleció y que recibió tratamiento incompleto por leucopenia severa.

El escaso número de pacientes de esta serie no permite sacar conclusiones en relación a factores pronósticos o mayor efectividad de anfotericina B o de fluconazol. Los 2 exitus (29%) de esta serie se relacionaron en parte con situaciones no determinadas por la propia enfermedad o su tratamiento. En un caso por recidiva de la MC por abandono de la medicación por el paciente y en otro caso, leucopenia extrema previa al diagnóstico de MC e infección respiratoria coincidente, probablemente por *P. carinii*. En cualquier caso, un paciente de éstos dos presentaba el más sólido de los factores predictivos de fallecimiento durante el tratamiento, alteración del nivel de conciencia, y ambos los otros 2 factores: una titulación de antígeno criptocócico en el LCR mayor de 1/1024 y una celularidad en el LCR menor de 20 cel/mm³ (Saag et al,1992).

Dos de los enfermos presentaron empeoramiento clínico después de una buena respuesta inicial, en uno se debió a un fallo del tratamiento de mantenimiento con fluconazol (Larsen et al,1990; Castro Guardiola et al,1991; Saag et al,1992), con buena respuesta a la nueva introducción de anfotericina B. Otro paciente desarrolló una masa extraaxial en cisterna circunmesencefálica, con deterioro clínico a nivel de pares craneales, el LCR mostró mejoría de los parámetros bioquímicos y de la titulación del antígeno criptocócico. El diagnóstico fue de criptococoma con localización inhabitual,

la clínica remitió con la adición a anfotericina B de 5-fluorocitosina. Una RM craneal mostró además, múltiples lesiones en ganglios de la base, que se han relacionado con la invasión de los espacios de Virchow-Robin por masas de criptococos, con formación de pseudoquistes (When et al,1989; Aguirrebengoa et al,1992; Post,1993).

La supervivencia media de los pacientes diagnosticados de MC en esta serie, fue de 300.83 días, frente a 216.94 días del grupo control, no objetivándose diferencia estadísticamente significativa. Este dato junto con la nula morbilidad de los pacientes que sobrevivieron perfilan a la MC como una de las entidades más "benignas" de esta serie de 142 enfermos VIH con complicaciones neurológicas.

En un afán de apurar el diagnóstico diferencial de las dos causas más frecuentes de meningitis en esta serie, hemos efectuado una comparación entre la Mg Tb y la MC. En nuestro conocimiento, ésta es la primera comparación de este tipo que se ha realizado entre pacientes infectados por VIH. Nuevamente el dato de la filiación que, en forma sorprendente, ya demostró significación estadística en la comparación de la MC con el grupo control, la homosexualidad como grupo de riesgo para la infección por VIH, volvió a ser significativo ($p=0.0307$) en su comparación con la Mg Tb. De ser ésto real, el simple conocimiento del grupo de riesgo para la infección por VIH, nos permitiría realizar una primera aproximación al diagnóstico adecuado, en un paciente VIH que acuda con clínica sugerente de meningitis.

Entre los motivos de la consulta, la presencia de cefalea fue el único dato que se asoció en forma estadísticamente significativa al diagnóstico de Mg Tb ($p=0.0173$). Ningún dato de la exploración neurológica fue útil para diferenciar ambas entidades. Pasa lo mismo que en la comparación que hicimos entre toxoplasmosis y LMP (ver capítulo de LMP de esta discusión), en la cual fueron más útiles los datos de la historia clínica que los de la exploración neurológica.

Una prueba complementaria tan sencilla como la radiografía de tórax, nos resulta de gran utilidad para diferenciar ambas meningitis. La radiografía de tórax patológica se asoció en forma estadísticamente significativa ($p=0.004$) a la Mg Tb. Otra determinación sencilla y accesible, los niveles de sodio sérico, permitió diferenciar a la Mg Tb, en la cual con mayor frecuencia estuvieron disminuidos ($p=0.019$). Pensamos que aunque en sólo un paciente de esta serie con Mg Tb se demostró SIADH, éste es el mecanismo a través del cual el sodio estaba más bajo entre los

pacientes con Mg Tb (Santos Gil et al,1991).

El estado inmunológico, medido por el recuento de linfocitos CD4 sanguíneos, estaba significativamente más bajo entre los pacientes con MC ($p=0.021$). Nuevamente nos encontramos ante un fenómeno curioso, teniendo un peor estado inmunológico los pacientes con MC, ambas enfermedades tienen una morbimortalidad y un tiempo de supervivencia que no las diferencia en forma significativa. Un fenómeno inverso observamos en la comparación que efectuamos entre toxoplasmosis y LMP, teniendo la primera enfermedad un peor estado inmunológico promedio, tenía una menor morbimortalidad y un mayor tiempo de supervivencia que la LMP, la cual con un superior recuento de linfocitos CD4 resultó prácticamente siempre mortal. No influye exclusivamente en la supervivencia, ante una enfermedad dada, el estado inmunológico, registrado mediante el recuento de linfocitos CD4 sanguíneos, sino la existencia de un tratamiento válido para la enfermedad en cuestión; en este caso tanto la Mg Tb como la MC lo tienen.

Por el tamaño de la muestra los datos del estudio por imagen, que en la Mg Tb eran casi específicos de la misma en su comparación con el grupo control, hidrocefalia y realce meníngeo, al realizar la comparación con los pacientes con MC pierden significación estadística. Adquiriéndola por contra, en forma de tendencia ($p=0.0672$), la atrofia cerebral, asociada con mayor frecuencia a la MC.

Sólo tres datos del estudio del LCR permitieron diferenciar ambas entidades. Por un lado, la presencia de una celularidad dentro de los límites normales, asociándose en forma estadísticamente significativa al diagnóstico de MC ($p=0.0173$); sin embargo, la comparación de las medias y d.t., tanto de la celularidad en su conjunto como de la glucorraquia, no permitió diferenciar ambas entidades. Sí fue útil la proteinorraquia, la cual fue en forma estadísticamente significativa más baja entre los pacientes con MC ($p=0.001$). La ADA en el LCR estuvo más elevada entre los pacientes con Mg Tb ($p=0.002$).

Comparando ambas entidades en relación a si aparecen en un paciente infectado por VIH o no, nos encontramos con que las principales manifestaciones clínicas de la MC del paciente VIH positivo, cefalea y fiebre, son similares a las de los sujetos VIH negativos, siendo diferentes los hallazgos de la exploración neurológica. Con mayor frecuencia el paciente VIH negativo presenta meningismo y alteración de los pares

craneales, probablemente debido a las menores alteraciones del LCR que se producen en el paciente VIH positivo con MC, esto mismo se relaciona con que el LCR muestra con mayor frecuencia una tinción de tinta china y un cultivo positivo para *C. neoformans* entre los pacientes VIH positivos, hecho que representa una infección más grave y unas defensas más bajas (Pons et al,1988; Clark et al,1990). Los pacientes VIH positivos requieren tratamiento de mantenimiento de por vida para evitar la recaída de la enfermedad (Zuger et al,1986; Saag et al,1992), en cambio en los pacientes VIH negativos, la suspensión de la causa de la inmunodeficiencia, cuando esto es posible (generalmente debida a tratamiento esteroideo prolongado), hace muy remota la posibilidad de recidiva (Diamond et Bennett,1974).

En cambio en la Mg Tb del sujeto VIH positivo, las características clínicas, pruebas complementarias y respuesta al tratamiento parecen no diferir de la Mg Tb del sujeto VIH negativo (Martínez-Martín et al,1989c; Berenguer et al,1992). La afectación del SNC en la Tb entre los sujetos VIH positivos, es 5 veces mayor que entre los VIH negativos, pero una vez presentada sus características son similares (Berenguer et al,1992).

A pesar de que la infección por VIH parece modificar la evolución de la MC, los hallazgos que nos permiten establecer el diagnóstico diferencial con la Mg Tb son prácticamente los mismos que se objetivaron en un estudio comparativo entre ambas entidades, realizado entre sujetos VIH negativos (Stockstill et Kauffman,1983); éstos fueron básicamente la existencia de radiografía de tórax patológica e hiponatremia, ambos hechos y en menor grado el segundo, no estrictamente relacionados con la afectación del SNC en sí misma por la Tb. En aquel estudio, el perfil de la bioquímica del LCR no permitió diferenciar ambas entidades. Nosotros añadimos que entre los sujetos VIH positivos la existencia de homosexualidad como grupo de riesgo para la misma apoya el diagnóstico de MC, así como la clínica de cefalea apoya el diagnóstico de Mg Tb. La presencia de una celularidad normal en el LCR, una proteinorraquia y unos niveles de ADA bajos en el mismo, así como una disminución en la cifra de linfocitos CD4 sanguíneos más severa, apoyan el diagnóstico de MC.

6.9.- OTRAS CAUSAS DE MENINGITIS

Treinta y tres pacientes (23.2%) de esta serie de 142 enfermos con patología neurológica relacionada con la infección por VIH, fueron diagnosticados en algún momento de su evolución de meningitis. En total, este diagnóstico se efectuó en 36 ocasiones, si consideramos los 3 episodios de recidiva de Mg Tb. Un 25% de estos 36 casos de meningitis no tuvieron su causa en la Tb, la criptococosis o la linfomatosis meníngea, y se encuentran desarrollados en este capítulo. Estos 9 casos de meningitis representan un 6.3% de los 142 pacientes de esta serie.

La meningitis bacteriana no tuberculosa ni luética, fue diagnosticada en 4 casos, representando un 2.8% sobre el total de 142 enfermos de esta serie, porcentaje similar (2.1%) al de otro estudio realizado en nuestro medio (Martínez-Martín et al,1989a), y un 11.1% de los 36 episodios de meningitis de esta serie. A su vez fue el diagnóstico más frecuente (44.4%) de este capítulo de "Otras causas de meningitis". Parece que la meningitis bacteriana debería de tener un lugar específico entre las complicaciones neurológicas de la infección por VIH, sin embargo los estudios sobre este tema en general le asignan un papel "excepcional" o "muy raro" (Pons et al,1988; Berger,1993).

En cierta forma no sorprende este porcentaje de meningitis bacteriana, dado que en el sujeto VIH positivo la bacteriemia adquirida en la comunidad se está perfilando como un importante motivo de consulta, con muchas particularidades, la más importante tal vez la posibilidad de que sea paucisintomática (Krumholz et al,1989). No están perfilados los gérmenes más frecuentemente implicados, aunque generalmente se trata de bacilos gram negativos como *S. enteritidis* o cocos gram positivos como *S. aureus* o *S. pneumoniae*; en cualquier caso la afectación del SNC por estos gérmenes parece poco frecuente (Krumholz et al,1989; Ruiz et al,1990). Esta elevada incidencia de bacteriemias en sujetos con infección por VIH se ha relacionado con la existencia en estos enfermos de alteraciones en la función de los linfocitos B (Ruiz et al,1990).

En esta pequeña serie de meningitis bacterianas que aquí aportamos, apareció en el 75% de los casos en pacientes sin criterios de SIDA, de hecho en uno de ellos la seropositividad no era conocida hasta ese momento. En otra serie de pacientes VIH positivos con sepsis y/o meningitis por *L. monocytogenes* (Berenguer et al,1991), el

porcentaje era inverso, el 75% de los pacientes ya estaban diagnosticados previamente de SIDA.

En cuanto a las características clínicas, fiebre, cefalea, estupor y signos meníngeos positivos, todo ello de presentación aguda, parecen no diferir de las que estamos acostumbrados a ver en las meningitis purulentas de los pacientes VIH negativos (Wispelwey et al,1990). El LCR también fue, como en los sujetos VIH negativos, bastante expresivo, con pleocitosis e hipogluorraquia.

Los gérmenes involucrados sí fueron atípicos, el que menos *S. pneumoniae*, que fue el causante de meningitis en un paciente esplenectomizado, condición ya conocida para la afectación más frecuente y severa por este germen (Conway,1991). Aunque la enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* tiene el mismo pronóstico entre sujetos VIH positivos o negativos, la adición de un nuevo factor, la asplenia o la anemia de células falciformes, multiplica las posibilidades de sufrir infección severa por *S. pneumoniae* entre pacientes VIH, con mayor frecuencia que en el sujeto VIH negativo (Godeau et al,1992).

S. agalactiae en el adulto, fuera del contexto del puerperio, produce cuadros de sepsis en enfermos con patología debilitante subyacente, generalmente tumores, diabetes mellitus y hepatopatía alcohólica (Edwards et Baker,1990; Férez et al,1991). Algunos autores refieren una alta frecuencia de adquisición hospitalaria (Verghese et al,1986; Opal et al,1988). La frecuencia de afectación meníngea por este germen es muy baja y generalmente bajo las condiciones antes referidas (Harburg et al,1984; Conway,1991; Férez et al,1991), aunque se han descrito casos en sujetos previamente sanos (Igual et Asencio,1989). En cuanto a su aparición en el contexto del SIDA, la bacteriemia por *S. agalactiae* se ha descrito en forma excepcional (Verghese et al,1986). No tenemos conocimiento de descripciones previas de meningitis por *S. agalactiae* en pacientes infectados por VIH, aunque el paciente que aportamos tenía también como factor de riesgo para la misma historia previa de alcoholismo.

Los otros 2 gérmenes involucrados en esta serie de 4 casos de meningitis bacteriana, fueron *L. monocytogenes* y *S. enteritidis*, gérmenes cuya involucración en meningitis de pacientes infectados por VIH es más conocida (Fraimow et al,1990; Berenguer et al,1991).

La mortalidad (50%) de esta pequeña serie de pacientes con meningitis

bacteriana, es mucho mayor que la de las 2 causas más frecuentes de meningitis de este estudio, por un lado la Mg Tb, con una mortalidad de un 29%, y por otro lado la MC también con un 29%. Especial atención deberá ponerse para tratar de identificar con mayor facilidad estas meningitis bacterianas en el contexto de la infección por VIH, para poder mejorar los resultados que aquí ofrecemos.

Los dos casos de meningitis VIH, en el contexto de la seroconversión, representaron un 1.4% del total de los 142 enfermos de esta serie y un 5,6% de los 36 episodios de meningitis. El primer porcentaje es más bajo que el previamente comunicado en nuestro medio (2.7%) en el contexto exclusivo de la patología neurológica (Martínez-Martín et al, 1989a), otro estudio cifra su incidencia en un 5.7% (Levy et al, 1985). Desde luego no está clara su frecuencia exacta, en un reciente estudio sobre un total de 1110 pacientes VIH positivos vistos durante un período determinado, sólo encontraron un 0.9% de seroconversión sintomática y de estos 10 casos, sólo uno presentó la forma de meningoencefalitis. Estos mismos autores (Martínez et al, 1992) comentan entre sus conclusiones una elevada frecuencia (60%) de contagio heterosexual, entre los pacientes que hicieron seroconversión sintomática. Los 2 pacientes que nosotros aportamos presentaron esta vía de contagio, por lo demás la benignidad del cuadro y la buena situación inmunitaria de los pacientes fue similar a lo previamente descrito, salvo que no presentaban afectación de pares craneales (McArthur et Johnson, 1988).

En relación al caso de meningitis por *C. albicans*, recientemente hemos hecho una revisión del tema (Sánchez-Portocarrero et al, 1993) y hemos concluido que esta meningitis, dado que puede aparecer en pacientes VIH sin ADVP activa (Ehni et Ellison, 1987; Giménez-Esparza et al, 1989; Muñoz et al, 1990; Bruinsma-Adams, 1991), podría ser manifestación de inmunosupresión asociada al SIDA; así mismo tras efectuar una comparación con la serie más extensa de la literatura en sujetos VIH negativos (Bayer et al, 1976), concluimos que la meningitis por *C. albicans* en pacientes VIH es paucisintomática desde el punto de vista clínico y del LCR, y llamamos la atención sobre la probable necesidad de un tratamiento de mantenimiento para estos enfermos, dado que uno de los casos revisados (Salavert et al, 1991) presentó una recidiva fatal.

El único caso de neurolúes asintomática que aportamos representa un 0.7% del total de enfermos de esta serie, cifra aproximada a la de otras series que estudian al

conjunto de los sujetos VIH positivos asintomáticos (Berger, 1991). Nosotros no tuvimos ningún caso de lúes sintomática, cuya incidencia exacta, así como la posibilidad de que el VIH altere su historia natural, acortándola, están aún por definirse (D'Olhaberriague et al, 1989; Ribera, 1989; Berger, 1993).

Por último, tuvimos un caso de meningitis no filiada con exitus del paciente, recordemos que prácticamente todos los pacientes con "Lesión cerebral no filiada" también fallecieron. Este último caso, junto con los 2 exitus del grupo de meningitis bacteriana, dan una mortalidad de un 33% al conjunto de enfermos agrupados en esta sección de "Otras causas de meningitis".

Queremos destacar como conclusión, la necesidad de crear un grupo específico de meningitis bacterianas no tuberculosas entre los pacientes VIH, dada su elevada incidencia y mortalidad.

6.10.- DEMENCIA-SIDA.

La frecuencia de demencia-Sida en nuestra serie, de un 16.9%, es muy similar a la de otras series que consideran exclusivamente las complicaciones neurológicas de la infección por VIH. En nuestro medio, esta frecuencia se ha cifrado previamente en un 16.8% (Martínez-martín et al, 1989) y en series extranjeras en un 14.8% (Levy et al, 1985) y en un 25% (Koppel et al 1985). Tal vez la demencia-SIDA sea la entidad neurológica relacionada con el VIH cuya frecuencia exacta sea más desconocida, fundamentalmente debido a que es un síndrome clínico (Price et al, 1992), por este motivo puede tanto sobre como infradiagnosticarse. Su frecuencia en el conjunto de la patología asociada al SIDA se ha cifrado en un 7% (Janssen et al, 1992).

Los resultados que aportamos, bastante similares a los de otras series clínicas, nos hacen valorar con cautela aquellos estudios que etiquetan a la demencia-SIDA como la primera complicación neurológica de los sujetos VIH positivos (Price et al, 1988b), o que aseguran, que un tercio de los pacientes que fallecen con SIDA presentan manifestaciones clínicas de demencia (McArthur, 1993).

Las características de filiación de nuestros enfermos, sexo, edad, grupo de riesgo para la infección por VIH, etc., no mostraron en ningún momento diferencias estadísticamente significativas en su comparación con el grupo control, que permitieran

establecer alguna relación epidemiológica específica con la demencia-SIDA. Hasta ahora, el único factor que se ha relacionado en forma sólida con la demencia-SIDA es la edad, siendo más frecuente este síndrome entre los pacientes VIH positivos menores de 15 años y mayores de 60 años (Janssen et al, 1992).

En nuestra serie, el 52% de los pacientes no estaban diagnosticados de SIDA, porcentaje bastante más alto que otro previamente comunicado, de un 24% (Navia et al, 1986a). En 3 pacientes de nuestra serie (13%), no era conocida la seropositividad para el VIH cuando el paciente presentó clínica de demencia, uno de estos pacientes se contagió por vía heterosexual y los otros 2 por vía desconocida, presuntamente también heterosexual. Este último porcentaje apoya la necesidad de incluir al VIH en el diagnóstico diferencial de las demencias que aparecen en los sujetos adultos menores de 60 años, aunque no necesariamente pertenezcan a uno de los clásicos grupos de riesgo para la infección por VIH (Janssen et al, 1992). La posibilidad de una demencia-SIDA como primera o única manifestación de la infección por VIH es conocida (Navia et Price, 1987; Abós et al, 1989b).

El 43% de los pacientes de esta serie estaban en tratamiento con zidovudina en el momento de realizarse el diagnóstico de demencia-SIDA, este porcentaje es lógico teniendo en cuenta que dentro del período de tiempo que abarca este estudio, años 1988 a 1992, se comenzó a utilizar en forma más o menos generalizada la zidovudina en el paciente asintomático. Lo que es sorprendente es que a pesar de esto, nuestra frecuencia de demencia-SIDA sea casi idéntica a la de otro estudio realizado en nuestro medio (Martínez-Martín et al, 1989a), que cifró la frecuencia de demencia-SIDA en un 16.8%, estudio que se realizó entre los años 1984 a 1988, período en el cual el uso de zidovudina no estaba generalizado. Se deduce de esto, que la mayor utilización de la zidovudina aparentemente, al menos en este estudio, no descende la frecuencia de demencia-SIDA, en discordancia con lo previamente publicado de forma aislada (Portegies et al, 1989). Este último estudio demostró que un año después de la introducción de la zidovudina en Holanda, la incidencia de demencia-SIDA descendió notablemente. Aventurando una interpretación, tal vez ésto fuera real en las fases temporales más precoces de la introducción de la zidovudina, de hecho, la media del tiempo de tratamiento con zidovudina de los pacientes de esta serie era de 12.44 meses. A medida que pasan los meses de tratamiento con zidovudina, su capacidad

"protectora" contra la demencia-SIDA disminuye, probablemente en relación con la aparición de cepas virales resistentes (González-Scarano,1993).

Los motivos de consulta más frecuentes en nuestra serie fueron, por un lado datos sugerentes de alteración cognitiva de tipo subcortical (pérdida de memoria para hechos recientes, dificultad en la concentración y bradipsiquia) en un 61% de los pacientes y por otro, los sugerentes de afectación motora, trastorno de la marcha en un 57% de los casos. Otra serie (Navia et al,1986a) da porcentajes similares para los síntomas relacionadas con las funciones cognitivas (65%) y la motricidad (45%). Queremos resaltar como hecho importante en nuestra serie, que el 39% de los enfermos no tenían como motivo de consulta clínica relacionada con la esfera cognitiva, estos pacientes presentaron fundamentalmente crisis comiciales, disestesias en miembros inferiores y trastorno de la marcha. La combinación de la exploración neurológica y el perfil evolutivo permitieron el diagnóstico final de demencia-SIDA. Por lo que consideramos que todo enfermo VIH con cualquier clínica neurológica poco clara, aunque no provenga estrictamente del área cognitiva, debe ser investigado en forma seriada en relación con la posibilidad de un cuadro de deterioro, este cuadro puede pasar desapercibido al propio paciente y sus familiares en las etapas más precoces de la enfermedad o no hacerse manifiesto hasta pasado algún tiempo.

Dos pacientes se presentaron con crisis comiciales de 9 y 18 meses de evolución, con exploración neurológica inicialmente normal y posteriormente compatible con demencia-SIDA. Ambos pacientes eran ADVP, si bien esta condición es causa conocida de crisis comiciales (Pascual Calvet et al,1989), es posible que las mismas fueran manifestaciones iniciales del cuadro de demencia-SIDA. En total, en nuestra serie 4 pacientes (17%) presentaron crisis comiciales en el momento de presentación, otra serie da un porcentaje bastante más bajo, de un 6% (Navia et al,1986a). Si sumamos los 2 pacientes que presentaron crisis a lo largo de la evolución de su enfermedad, la frecuencia total de las mismas, aumenta a un 26%, siendo la demencia-SIDA una de las entidades más convulsivógenas de esta serie, a pesar de que se sigue discutiendo si existe o no afectación del neocórtex en esta entidad (Masliah et al,1992; Seilhean et al,1993). El estudio antes comentado (Navia et al,1986a), refiere un 20% de crisis comiciales en los estadios tardíos de la enfermedad.

Sólo un paciente (4%) se presentó con un síndrome de psicosis orgánica y otros

3 pacientes (17% en total) lo desarrollaron a lo largo de la enfermedad; se han comunicado porcentajes similares, un 4% en el momento de presentación y un 15% a lo largo de la enfermedad (Navia et al,1986a).

Un paciente (4%) se presentó con un déficit reversible del lenguaje, otro estudio ha cifrado esta clínica en un 9% de los pacientes con demencia-SIDA (Navia et al,1986a). Extensos estudios clínicos han establecido una relación entre TIA y demencia-SIDA, con eventual resolución de los mismos después del tratamiento con zidovudina (Brew et Miller, 1993).

Aunque se han comunicado casos con presentación casi aguda de la enfermedad (Price et al,1988b), lo habitual es un curso indolente y progresivo de la enfermedad. La media del tiempo de evolución de la clínica en nuestra serie fue de 99.39 días, con diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control ($p < 0.0001$). Sin duda el tiempo de evolución de la misma, permite por sí solo diferenciar esta complicación neurológica de muchas otras que también pueden afectar al sujeto VIH positivo. Este dato, junto con la poco frecuente presencia de cefalea (4% en nuestra serie) así como de clara focalidad neurológica (4% de hemiparesia), permiten un adecuado diagnóstico diferencial.

En la exploración neurológica la valoración del deterioro cognitivo se realizó mediante la escala clínica de la demencia-SIDA (Price et Brew,1988). Nos llamó la atención que un 52% de los pacientes estuvieran en estadios clínicos "2", "3" y "4", que implican una afectación funcional severa. Probablemente sea debido a las dificultades que existen para realizar el diagnóstico de esta enfermedad, ya que es básicamente clínico, y en muchas ocasiones hay asociadas particularidades dependientes del diferente nivel cultural de los pacientes, que no permiten objetivar cambios mínimos de conducta o de habilidad en los mismos. La remisión al neurólogo suele realizarse por tanto, cuando el cuadro es más florido.

Tuvimos problemas a la hora de clasificar a los pacientes en uno u otro estadio clínico de demencia-SIDA, fundamentalmente porque no se contemplan en dicha clasificación como manifestaciones típicas las crisis comiciales, la depresión o los cuadros psicóticos; sólo el perfil evolutivo de los pacientes con estas manifestaciones, permite sentar el diagnóstico definitivo. También fue problemática la disociación encontrada con alguna frecuencia entre la clínica motora y la cognitiva, que muchas

veces obligaría a una clasificación simultánea en estadios clínicos diferentes. Aunque esta clasificación es válida para estudios clínicos y de investigación (Price,1992), no cabe duda que es imperfecta. Estudios posteriores determinarán la utilidad de la nueva clasificación propuesta para el estudio del amplio espectro clínico de las alteraciones cognitivas y motoras de la afectación del SNC por el VIH (Janssen et al,1991).

El hallazgo más frecuente de la exploración del sistema motor en esta serie fue la paraparesia, objetivada en un 39% de los pacientes; otra serie ha dado una incidencia de un 20% a este dato semiológico (Navia et al,1986a), que se encuentra relacionado con el frecuente desarrollo simultáneo de mielopatía VIH (McArthur,1993).

Fueron múltiples las pruebas complementarias que mostraron diferencias estadísticamente significativas en su comparación con el grupo control, encontrándose en este grupo de pacientes más bajas las cifras de hemoglobina ($p=0.002$), hematocrito ($p=0.001$) y linfocitos sanguíneos totales ($p=0.039$), y más elevadas las de B2M ($p=0.040$) e IgA ($p=0.048$), todos ellos, índices marcadores biológicos de progresión a SIDA (Chaisson et Volberding,1990; Miró,1992). La anemia ya ha sido previamente descrita como factor de riesgo para el desarrollo de demencia-SIDA (McArthur,1993). El recuento medio de linfocitos CD4 sanguíneos de esta serie fue de 81.63 cel/mm³, sin diferencia estadísticamente significativa con el grupo control. Se sabe que la demencia-SIDA siempre acontece en situaciones de inmunodeficiencia severa (Graus et al,1991; McArthur,1993).

Muy relevante fue en nuestra serie la asociación estadísticamente significativa que encontramos entre la serología anti-toxoplasma sanguínea negativa y el diagnóstico de demencia-SIDA, cuando este hecho fue comparado con el grupo control ($p=0.010$). Probablemente sea debido a que el porcentaje de pacientes con afectación neurológica en el contexto del SIDA sea fijo, de manera tal, que en aquellos que no tengan la "posibilidad" de desarrollar una toxoplasmosis, padezcan finalmente una demencia-SIDA. Más allá de la especulación, la aportación práctica radica en que una serología anti-toxoplasma negativa en sangre en el contexto clínico adecuado, apoyaría el diagnóstico final de demencia-SIDA.

El 68% de nuestros pacientes presentó atrofia cerebral en la TAC de cráneo, otro estudio objetivó este hallazgo en un 84% de los casos (Navia et al,1986a). En nuestra serie total de 142 enfermos, el hallazgo de atrofia cerebral en la TAC de cráneo

se correlacionó en forma estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) con el diagnóstico de demencia-SIDA. Sin duda, es la prueba aislada que mejor orienta el diagnóstico. La atrofia cerebral en genérico, se detecta con mayor frecuencia en pacientes con SIDA que en infectados por VIH sin criterio diagnóstico de SIDA o pacientes ADVP (Moeller et Backmund, 1990), y es más severa en los pacientes con demencia-SIDA, afectando sobre todo la región del caudado (Dal Pan et al, 1992). La causa de esta atrofia es desconocida, atribuyéndose tanto a pérdida neuronal, daño de sustancia blanca o neurotoxicidad inducida por macrófagos a través de citoquinas, así como a alteraciones de la barrera hematoencefálica (Petito, 1993; Power et al, 1993).

Consideramos importante el hallazgo de una TAC de cráneo normal en un 27% de los casos de esta serie en el momento de presentación, aunque todos los estudios de control evolutivo fueron patológicos, por la aparición de atrofia o de afectación de sustancia blanca. Por lo tanto, una TAC de cráneo normal, aunque aleja el diagnóstico de demencia-SIDA, no lo hace imposible. Sólo uno de los pacientes (5%) presentó en el estudio inicial afectación de sustancia blanca, otra serie da un porcentaje muy similar: de un 7% (Navia et al, 1986a). Queda claro el bajo rendimiento que tiene la TAC de cráneo para visualizar lesiones diferentes de la atrofia cerebral en este cuadro.

Fue mayor el rendimiento de la RM craneal, al relacionar las imágenes obtenidas en la misma con el estadio clínico en el cual se encontraban los pacientes (McArthur, 1993), mostró sólo atrofia en los estadios más precoces y afectación de sustancia blanca (55% de esta serie) en los estadios más tardíos. Aunque se realizó RM craneal evolutiva en dos de los tres casos de nuestra serie que mejoraron después de administrar tratamiento con zidovudina, uno de ellos incluso volviendo a la normalidad, ninguno presentó mejoría en las imágenes de la RM craneal, hecho que sí se había constatado en estudios previos (Post, 1993). Este caso de "curación" clínica después de tratamiento con zidovudina, pero con RM craneal patológica, estimula el debate sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados en la demencia-SIDA.

El hallazgo más frecuente en el EEG fue enlentecimiento difuso (56%), no objetivándose una clara correlación entre la presencia del mismo y el estadio clínico de demencia del paciente. No parece que su utilidad sea homogénea, igual que entre los pacientes VIH asintomáticos, en los cuales existen estudios contradictorios en cuanto a la posibilidad de hallazgos patológicos en el EEG (Nuwer et al, 1992; Korálnik et

Hirschel,1993). Lo que sí parece claro es que en estadios muy avanzados de la demencia-SIDA suele observarse un enlentecimiento difuso (McArthur,1993).

En un 30% de los casos se realizó el diagnóstico coincidente de polineuropatía, siendo siempre de tipo sensitivomotora distal. Este porcentaje es menor que el previamente descrito en el contexto de la demencia-SIDA: en un 47% (Navia et al,1986a).

Los hallazgos en la PL, consistentes en celularidad y glucorraquia casi siempre en límites normales e hiperproteinorraquia frecuente (45%), son acordes con lo previamente descrito (Navia et al,1986a). Se encontraron alteraciones de la IgG del LCR en todos los casos en que se realizó, existiendo un aumento en su relación con las proteínas totales, este hecho ya se ha descrito previamente hasta en un 80% de los casos, comentándose incluso que un LCR sin anormalidades en la cantidad de proteínas o de IgG, aleja el diagnóstico de demencia-SIDA (McArthur,1993). En un 40% de los casos de nuestra serie, se detectaron bandas oligoclonales en el proteinograma del LCR, cifra similar a la previamente comunicada (Navia et al,1986a). Estos hallazgos probablemente estén en relación con la incriminación de la alteración de la barrera hematoencefálica en la patogenia de la demencia-SIDA (Power et al,1993). La B2M en el LCR, siempre se encontró elevada, se ha comentado que en ausencia de IO, su elevación tiene un valor predictivo positivo en un 88% de demencia-SIDA (McArthur et al,1992). La positividad del antígeno VIH en el LCR no mostró diferencia estadísticamente significativa en su comparación con el grupo control, confirmamos así la falta de especificidad que tiene esta determinación en pacientes con demencia-SIDA (Price et al,1988b).

Los resultados del tratamiento con zidovudina no fueron homogéneos, entre los pacientes que ya estaban con este medicamento su dosificación no fue modificada y la evolución fue mala. En los pacientes en los cuales la zidovudina se incorporó al tratamiento, el resultado fue mejor, con un 25% de casos de regresión parcial de la sintomatología y un 13% de "curación", produciéndose deterioro clínico en el 63% de estos pacientes. Se asume que la zidovudina es útil para el tratamiento, tanto de las alteraciones neuropsicológicas discretas como para la franca demencia-SIDA (Graus et al,1991; McArthur,1993), pero no ésta establecido el índice de respuesta según los estadios clínicos, ni el tiempo que dicha respuesta se puede mantener. Lo que sí parece

importante es que la dosis idónea es de 2000 mg. diarios (Sidtis et al,1993), dosificación que no fue empleada en los pacientes que aquí presentamos.

Tantas preguntas por resolver se deben a que básicamente el mecanismo de la afectación del SNC por el VIH no es del todo conocido, incluso probablemente sean múltiples los mecanismos incriminados (Petito,1993). Por otro lado, la evolución natural de esta enfermedad ha resultado ser muy variable y no está del todo estandarizada (Price et al,1988b; Janssen et al,1991), existen formas clínicas menores no necesariamente progresivas y formas clínicas mayores rápidamente progresivas. Resulta muy difícil valorar un tratamiento específico, en cuanto a su acción sobre la evolución de la enfermedad, si en las fases iniciales de la misma las formas clínicas son muy parecidas y no sabemos "a priori" que enfermo tendrá una evolución "benigna" y cuál otra "fatal".

El tiempo de ingreso hospitalario de los pacientes con demencia-SIDA, fue más corto que en los pacientes del grupo control ($p < 0.0001$) y su tiempo de supervivencia mayor ($p = 0.009$), con una media de 391.71 días. La supervivencia global de los pacientes con SIDA demenciados es menor que la de los pacientes no demenciados (Mayeux et al,1993; McArthur,1993), en este estudio demostramos que en el campo específico de las complicaciones neurológicas, ya de por sí severas y con marcada reducción de la supervivencia entre los pacientes VIH que las padecen (Casabona et al,1990), la demencia-SIDA se perfila como una de las causas más "benignas" de enfermedad neurológica. En un principio se planteó una visión un tanto catástrofista de la supervivencia entre los pacientes con demencia-SIDA (Navia et al,1986a), posteriormente este mismo grupo explicó la posible "concentración" de casos con afectación severa en sus descripciones iniciales de esta entidad (Price et al,1988b).

Este hallazgo de mayor supervivencia entre estos pacientes, puede explicar que entre los mismos sea más frecuente el desarrollo de nuevas IO en relación al grupo control ($p < 0.00001$). A pesar de tener mayor tiempo de supervivencia, se produjo un elevado número de exitus, 19, de ellos sólo 3 casos fueron por causa neurológica, en este caso la demencia-SIDA, lo que mostró diferencias estadísticamente significativas con el grupo control ($p = 0.0180$).

Se perfila así la demencia-SIDA en esta serie como una enfermedad con baja mortalidad de origen neurológico (13%), como lo demuestra el estudio de mortalidad

(ver Figura 17) y con elevada morbilidad (83%). Dada su alta frecuencia de aparición en el conjunto de los 142 enfermos de esta serie, en un 16.9%, y las particularidades aquí dibujadas, alta supervivencia con importante afectación neurológica, está claro que debe ponerse especial interés en definir mejor sus características clínicas y avanzar en las posibilidades terapéuticas de la misma.

6.11.- OTRAS CAUSAS DE DETERIORO COGNITIVO

Diversos autores dan prioridad a realizar el diagnóstico de demencia-SIDA después de haber descartado, a través de neuroimagen y PL, la presencia de IO (Graus et al,1991; McArthur,1993). Este es el motivo por el cual hemos creado este apartado de "Otras causas de deterioro cognitivo", que representó el 2.8% de los casos de esta serie de 142 pacientes con patología neurológica relacionada con la infección por VIH. Tres de estos pacientes habían sufrido una toxoplasmosis cerebral previamente y otro se presentó con calcificaciones cerebrales de origen desconocido, creemos que presuntamente debidas a toxoplasmosis cerebral.

Los estudios clásicos de la demencia-SIDA, no incluyen enfermos con toxoplasmosis cerebral previa ni ninguna otra enfermedad neurológica debida a IO o linfoma del SNC (Navia et al,1986a). Este capítulo intenta demostrar que es necesaria una clasificación adecuada para estos casos, ya que la demencia-SIDA puede presentarse después de haberse superado una IO con afectación neurológica. Queremos aclarar que los tres enfermos con diagnóstico previo de toxoplasmosis cerebral que desarrollaron posteriormente deterioro cognitivo, lo hicieron tras una recuperación completa de su episodio de toxoplasmosis, en uno de los casos después de un decalaje temporal de 6 meses. No se trata, por lo tanto, de cuadros secundarios a una toxoplasmosis, hecho conocido (Navia et al,1986b) y del cual en el capítulo de Toxoplasmosis de este escrito ya hemos comentado: un 43% de las secuelas que presentaron 7 de los 33 pacientes con toxoplasmosis cerebral, adoptaron la forma de demencia.

El otro caso incluido en este capítulo, nos resulta extraño y no lo hemos visto reflejado en la literatura como causa de deterioro cognitivo en pacientes VIH. Se trataba de un paciente con deterioro cognitivo de tipo subcortical de 6 meses de

evolución, en el cual la TAC de cráneo mostró calcificaciones con una distribución universal. Volviendo al capítulo de Toxoplasmosis cerebral, uno (3%) de los 33 pacientes aportados, acudió con un cuadro clínico compatible con el diagnóstico de demencia-SIDA; no tenía ni fiebre, ni cefalea, ni focalidad neurológica alguna. Probablemente el paciente que ahora referimos fuera la evolución natural del que acabamos de recordar, de no haber recibido el tratamiento antitoxoplasma.

Los 4 pacientes de este grupo estaban diagnosticados de SIDA en el momento de presentación y todos en tratamiento con zidovudina, a pesar de lo cual presentaron este cuadro en todo compatible con el de demencia-SIDA, desarrollado en el capítulo anterior, en cuanto a la presentación (clínica de deterioro cognitivo subcortical), tiempo de evolución prolongado (media de 106 días), inmunodeficiencia severa (media de 56 linfocitos CD4 sanguíneos/mm³), hallazgos radiológicos (atrofia cerebral en un 100%, en uno más calcificaciones), EEG (enlentecimiento difuso en un 100%) y electroneurofisiológico (PSD en un 50%), así como hiperproteíorraquia en el LCR (75%). Estos pacientes presentaron un tiempo de supervivencia prolongado (media de 298.50 días), escasa mortalidad de origen neurológico (0%) y elevada morbilidad (100%).

Nos encontramos con 4 pacientes con un cuadro compatible con demencia-SIDA, en los cuales no puede hacerse este diagnóstico por la existencia de datos en principio incompatibles con el mismo, en 3 casos una historia previa de IO neurológica y en otro calcificaciones cerebrales.

Siendo la toxoplasmosis y la demencia-SIDA las entidades más frecuentemente diagnosticadas en esta serie, que representan respectivamente un 23.2% y un 16.9% de los pacientes, no es de extrañar que ambas puedan coincidir o sucederse en el tiempo. Algunos autores ya habían alertado sobre las enormes dificultades para diferenciar ambas entidades (Price et Navia,1987). Además estudios de necropsia cifran la incidencia de patología múltiple del SNC en el paciente con SIDA, en un 30% de los casos (Levy et Bredesen,1988).

Probablemente estas dificultades nosológicas tarden mucho tiempo en resolverse, sobre todo mientras la más compleja de las 2 entidades, la demencia-SIDA (Janssen,1991), siga siendo un "síndrome clínico".

6.12.- PSICOSIS AISLADA

Las complicaciones psiquiátricas encontradas en los pacientes VIH son múltiples. Las más frecuentes son ansiedad, depresión, demencia y delirio (Perry,1993). La demencia-SIDA ya la hemos desarrollado en el capítulo correspondiente de esta discusión, en el contexto de la misma no son infrecuentes los cuadros de psicosis orgánica (Navia et al,1986a). En este capítulo nos referiremos a los cuadros de psicosis no sintomática de demencia-SIDA.

Las complicaciones psiquiátricas de los pacientes VIH se producen por muchos motivos. Por un lado, la afectación del SNC por el propio VIH, y las IO y neoplasias localizadas en el SNC que éste mismo condiciona; por otro lado, el SIDA mismo condiciona en los pacientes, al saberse afectados por una enfermedad hoy por hoy incurable, una enorme gama de reacciones que van desde la ansiedad hasta la depresión, generando cuadros de muy difícil diagnóstico diferencial con la demencia-SIDA, con la cual muchas veces se funden. Finalmente, los tratamientos que se aplican a estos enfermos, tanto los farmacológicos (pentamidina, metronidazol, aciclovir, antineoplásicos, esteroides, etc.) como la radioterapia, son capaces de producir muy diversos cuadros neuropsiquiátricos (Ochitill et Dilley,1988; Perry,1993).

Hemos creado este apartado específico por la elevada frecuencia con la cual se realizó el diagnóstico de "Psicosis aislada", que representó un 4.2% de los 142 pacientes de esta serie. Este apartado no pretende desarrollar las complicaciones psiquiátricas de la infección por VIH, tan sólo esbozar las características de un grupo de enfermos que muchas veces sugieren al psiquiatra patología orgánica.

Habitualmente los síntomas psicóticos en los pacientes VIH, fuera del contexto de la demencia-SIDA, se han descrito como parte del frecuente cuadro de delirio que puede aparecer en estos pacientes. Este cuadro acontece en pacientes VIH en estadios avanzados de su enfermedad, coincidiendo con patología sistémica grave (sepsis, hipoxia, deshidratación, etc.), o en los estadios iniciales de una IO cerebral (Ochitill et Dilley,1988). Si embargo suelen existir en la exploración, en estos casos de delirio sintomático, otros datos que orientan el diagnóstico como son: importante fluctuación del nivel de conciencia, inversión del ritmo sueño-vigilia y síntomas sistémicos de enfermedad. Las descripciones de cuadros psicóticos aislados son mucho menos

frecuentes.

Cuatro (67%) de los pacientes que presentamos, estaban ya diagnosticados previamente de SIDA, lo que supone una aparición tardía de este cuadro de "Psicosis aislada" en la historia natural de la infección por VIH. En cuanto a los datos epidemiológicos, queremos destacar la relativa juventud de los pacientes (media de edad de 30.50 años), que hace más probable la aparición de una esquizofrenia como causa del cuadro. Así como la mayor frecuencia de sujetos ADVP (67%), aunque sólo uno de forma activa en el momento del diagnóstico, es sabido que este grupo de pacientes tiene mayores posibilidades de sufrir trastornos neuropsiquiátricos no relacionados con el propio VIH, que los pacientes pertenecientes a otros grupos de riesgo (Ochitill et Dilley, 1988). Ninguno de los pacientes de esta serie tenía antecedentes psiquiátricos previos.

En cuanto a la presentación clínica, 3 casos adoptaron la forma de psicosis esquizofrenoide y otros 3 la de psicosis paranoide, con un curso agudo en 4 casos (67%).

Entre las pruebas complementarias destacó la media de linfocitos CD4 sanguíneos, de 74.00 cel/mm³, dato de inmunodeficiencia severa. Con elevada frecuencia (83%) la TAC de cráneo fue normal, este hallazgo se asoció en forma estadísticamente significativa ($p=0.009$) al diagnóstico de "Psicosis aislada" en nuestro estudio.

En la mayoría de los pacientes (67%) la respuesta al haloperidol fue buena, pero en 3 casos (50%) se constató la aparición de un síndrome neuroléptico maligno (ver capítulo de Encefalopatía tóxico-metabólica). Otros autores han comentado la especial sensibilidad de los pacientes VIH para desarrollar, tanto el síndrome neuroléptico maligno como reacciones distónicas severas, en el contexto del tratamiento con neurolépticos (Perry, 1993). Debemos recordar la habitual recomendación que se hace para los pacientes VIH con enfermedad avanzada, y por lo tanto mayor susceptibilidad para las medicaciones psicoactivas, las cuales deben utilizarse con cautela, comenzando a dosis bajas y aumentándolas muy lentamente (Ochitill et Dilley, 1988).

Aunque algunos autores (Ayuso Mateos et al, 1989) han referido una elevada frecuencia de evolución a demencia-SIDA de estos casos, en un período más o menos corto de tiempo, la presencia de una TAC de cráneo normal, junto con un LCR

anodino y un curso clínico con buena respuesta al haloperidol, sin desarrollo de demencia-SIDA al menos en 3 casos con seguimiento prolongado (media de 318.33 días), hace pensar que estos casos puedan ser diferentes a aquellos que estamos acostumbrados a ver en el contexto de la demencia-SIDA.

En la serie que antes hemos presentado de demencia-SIDA, la psicosis generalmente se presentó una vez diagnosticada la enfermedad, con evidente deterioro cognitivo del paciente, igual que ocurrió en otra extensa serie (Navia et al,1986a). Concluimos que una psicosis aislada, generalmente en un paciente VIH con inmunodeficiencia severa, no necesariamente es manifestación inicial de demencia-SIDA, el curso puede ser bueno si se toman precauciones en el manejo de los neurolépticos. Futuros estudios determinarán el lugar exacto de la psicosis aislada en el contexto de las manifestaciones neuropsiquiátricas de los pacientes VIH.

6.13.- ENCEFALOPATIA TOXICO-METABOLICA

Los 16 pacientes que presentaron en algún momento encefalopatía tóxico-metabólica representan un 11.3% de los 142 pacientes VIH con complicaciones neurológicas de esta serie.

En 8 casos (5.6%) ésta adquirió la forma de EM y en otros 8 casos (5.6%) la de EN. Ambos cuadros, aunque son conocidos, no está establecida aún su incidencia en el contexto de las complicaciones neurológicas relacionadas con el VIH, muy probablemente porque en el caso de la primera entidad suele acontecer en el marco de la medicina interna y en el segundo caso de la psiquiatría.

Probablemente el cuadro que aquí definimos como de EM se adapte al "delirio" referido en otros estudios (Ochitill et Dilley,1988; Perry,1993). En el perfil que nosotros aquí describimos, destaca un elevado porcentaje (75%) de pacientes sin criterio diagnóstico de SIDA. Con mucha frecuencia (88%), la clínica de EM coincidió con el diagnóstico de una IO, dato que adquirió significación estadística ($p=0.0014$) en su comparación con el grupo control.

Los hallazgos predominantes de la clínica estaban relacionados con daño cerebral difuso, presentando alteración de la conciencia un 63% de los casos, no fueron infrecuentes las crisis comiciales (25%). Estos datos junto con un tiempo de evolución

muy corto, 2.75 días de media ($p < 0.0001$) y la frecuente aparición de fiebre (50%), perfilaron la forma de presentación de la EM. En la exploración neurológica, aparte del hallazgo de afectación del nivel de conciencia, aparece un dato más relacionado con la afectación cerebral difusa, cuadriparesia en un 25% de los casos.

Muy orientativo y con significación estadística ($p = 0.0039$) fue el hallazgo de una radiografía de tórax patológica, con mayor frecuencia debida a infección respiratoria por *P. carinii*. De hecho, éste es el agente que más se ha relacionado con EM (McArthur, 1992), dada la elevada frecuencia con la cual cursa con hipoxemia (Chaisson et Volberding, 1990).

Todos los pacientes presentaban inmunodeficiencia severa. La TAC de cráneo fue normal en el 75% de los casos, hecho que presentó asociación estadísticamente significativa ($p = 0.0141$) con el diagnóstico de EM.

La evolución fue buena en todos los casos, presentando un tiempo de ingreso corto ($p = 0.046$) y un tiempo de supervivencia sin diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control. La morbimortalidad de origen neurológico de estos pacientes fue de un 0% ($p = 0.0141$). Se perfila así este cuadro clínico, como uno de los de mejor pronóstico de esta serie.

A la inversa que en el cuadro clínico antes desarrollado, el diagnóstico de EN se realizó con mayor frecuencia en pacientes ya diagnosticados previamente de SIDA (87%). Esta predisposición del enfermo VIH con enfermedad avanzada para desarrollar toxicidad grave por neurolépticos es conocida (Perry, 1993).

En dos casos, la toxicidad adquirió la forma de distonía aguda focal y en 6 casos, la de síndrome neuroléptico maligno. Aunque estos 6 pacientes presentaron con elevada frecuencia la triada característica de este síndrome clínico, fiebre, rigidez generalizada y alteración del nivel de conciencia (Tune et DePaulo, 1992), así como buena respuesta a la suspensión de los neurolépticos, fue infrecuente (25%) el hallazgo de elevación de la CPK.

La elevada sensibilidad de los pacientes VIH a los neurolépticos (Hollander et al, 1985; Edelstein et Knight, 1987), se ha relacionado con la frecuente afectación de los ganglios basales producida por el propio VIH (Sánchez-Ramos et al, 1989; Nath et al, 1993).

Concluimos que tanto la EM como la EN se han comportado en esta serie como

entidades benignas. Para su diagnóstico y tratamiento adecuados es muy importante descartar la presencia de patología de base. Por un lado, efectuar radiografía de tórax y gasometría arterial ante los cuadros neurológicos "difusos" de aparición aguda, con TAC de cráneo y PL normales, con el fin de diagnosticar la causa más frecuente de EM, la infección respiratoria por *P. carinii*. Por otro lado, los cuadros difusos con rigidez generalizada, deben obligar a una encuesta farmacológica, para descartar ingesta reciente de neurolépticos, esta encuesta no debe restringirse a tratamientos psiquiátricos, sino también a los pautados por otros motivos, como los antieméticos, que pueden ser causa de EN.

6.14.- VASCULITIS AISLADA DEL SNC

Los dos únicos casos de vasculitis aislada del SNC de esta serie, representaron un 1.4% de los 142 pacientes. La clínica vascular sintomática de IO o linfoma cerebral es más conocida (McArthur, 1992) y la hemos ido desarrollado en los distintos capítulos correspondientes, sin embargo, la vasculitis aislada del SNC es un hecho poco frecuente.

En los casos de infarto cerebral o déficit neurológico transitorio aparecidos en pacientes VIH, es muy importante descartar causas tratables de los mismos, fundamentalmente toxoplasmosis cerebral y MC (Engstrom et al, 1989), aunque también se han descrito en el contexto de afección del SNC por *C. albicans*, CMV (Kiebertz et al, 1993), V-Z (Alvarez et al, 1990) y sífilis (D'Olhaberriague et al, 1989).

En pacientes con SIDA han sido descritos múltiples síndromes vasculíticos, como la poliartritis nodosa, enfermedad de Churg-Strauss, púrpura de Henoch-Schöenlein, etc. Sin embargo, aún está por aclararse si su aparición es obra de la casualidad o si existe una relación causal (Calabrese, 1991). La afectación vasculítica aislada del SNC en pacientes con infección por VIH, se ha relacionado con el propio virus, que induciría hialinosis y endarteritis obliterante, así como infiltrados linfocíticos perivasculares (Scaravilli et al, 1989; Ferrer et al, 1991). En los infartos cerebrales de los pacientes VIH también han sido implicados los anticuerpos antifosfolípido (Casado Naranjo et al, 1992).

En uno de los casos que aportamos, el cuadro clínico fue muy sugerente de

vasculitis aislada del SNC, aunque no se demostró con anatomía patológica. Su curso fue infausto, como ya ha sido comunicado en otras descripciones (Calabrese,1991). En el otro caso que presentamos, el RIND que padeció el paciente se vió seguido dos meses después del desarrollo de múltiples masas cerebrales, presuntamente debidas a sarcoma de Kaposi. Es imposible saber si ambos hechos formaban una unidad clínica. También se han descrito fenómenos vasculares en el contexto de la afectación del SNC por el sarcoma de Kaposi (So et al,1988b).

La terapéutica de los casos de vasculitis aislada del SNC en los pacientes con SIDA, no está aún establecida. Algunos autores (Calabrese,1991) sugieren un tratamiento inmunosupresor agresivo, con especial atención a la profilaxis de las IO que puedan aparecer en pacientes con menos de 200 linfocitos CD4 sanguíneos/mm³.

6.15.- AFECTACION MEDULAR

La afectación medular, un 3.5% en esta serie de 142 enfermos, fue bastante infrecuente. En el caso específico de la mielopatía vacuolar, 3 casos, representaron un 2.1%, otro estudio realizado en nuestro medio ha dado un porcentaje bastante similar, de un 2.4% (Martínez-Martín et al,1989a). Su incidencia medida por estudios de necropsia, es mucho más alta, llegando hasta un 50% (Dal Pan et al,1993; McArthur,1993).

La clínica y los hallazgos de la exploración de esta pequeña serie de pacientes con mielopatía vacuolar, fueron similares a lo previamente comentado en la literatura, con mucho protagonismo de la afectación cordonal posterior (McArthur et Johnson,1988). Uno de los casos que presentamos tenía un "nivel sensitivo", dato infrecuente pero posible, una vez descartadas otras causas de afectación medular en sujetos VIH (Cervelló et al,1989; McArthur,1993).

Todos los pacientes presentaban inmunodeficiencia severa, dos de ellos estaban diagnosticados previamente de SIDA. Estudios recientes demuestran la aparición de la mielopatía vacuolar con mayor frecuencia, en pacientes con un mayor número acumulado de IO (Dal Pan et al,1993). Como es habitual en este cuadro, el estudio por imagen de la médula fue normal, en el LCR predominó la hiperproteínorraquia y sólo un caso (33%) presentaba pleocitosis.

Un paciente tenía una PSD, enfermedad que se ha demostrado que se asocia con mayor frecuencia a la mielopatía vacuolar, que la mielopatía a la demencia-SIDA (Dal Pan et al,1993). Sin embargo, un hallazgo de nuestra serie fomenta la confusión que existe en este campo. Uno de los pacientes con mielopatía vacuolar sin datos clínicos de demencia, presentaba una RM craneal con los típicos cambios de la sustancia blanca que encontramos habitualmente en los casos evolucionados de demencia-SIDA. Ya se han comunicado cambios precoces de la RM craneal en los sujetos VIH asintomáticos, pero no tan severos (Post,1993). Esta disociación de la radiología, junto con una posible patogenia común para la mielopatía VIH y la demencia-SIDA, consistente en neurotoxicidad inducida por citoquinas liberadas por macrófagos o microglia (Petito,1993; Tyor et al,1993), hacen muy difíciles los esfuerzos destinados a separar nosológicamente ambas entidades (Janssen et al,1991).

Sólo en un paciente se determinó la vitamina B12, resultando normal. En la serie de pacientes con demencia-SIDA que antes hemos presentado, un 39% tenían en la exploración neurológica paraparesia y en 10 de estos pacientes la determinación de la vitamina B12 fue normal. No parece que esta vitamina tenga en nuestra serie alguna relación con las diversas manifestaciones neurológicas de la infección por VIH, en cualquier caso este concepto sigue en discusión (Kiebertz et al,1991; Trimble et al,1993; Tyor et al,1993).

Aunque se cree que la zidovudina no tiene ningún papel en el tratamiento de la mielopatía vacuolar (McArthur,1993), uno de los pacientes de esta serie presentó marcada mejoría de la clínica un mes y medio después de iniciado por primera vez el tratamiento con la misma. En los otros dos pacientes que ya la recibían, el hecho de mantenerla a la misma dosis, no influyó en la evolución de la enfermedad, existiendo marcado deterioro neurológico y exitus debido a IO pocos meses después. Probablemente influya lo que comentábamos en el capítulo de la demencia-SIDA, la mayor efectividad de la zidovudina cuando se introduce por primera vez.

Uno de los 2 pacientes que aportamos con afectación medular diferente a la mielopatía vacuolar, se presentó como un síndrome mieloradicular en el contexto de la seroconversión, presuntamente debido al propio VIH. Este cuadro se ha descrito en forma excepcional (Denning et al,1987), cuadros similares se han comunicado más frecuentemente asociados a CMV (Mahieux et al,1989).

Finalmente un paciente fue diagnosticado de recidiva de una enfermedad de Hodgkin a nivel epidural, con clínica de compresión medular. Presentó como dato orientativo lumbalgia importante, que debe inducir a sospechar una etiología diferente a la mielopatía VIH (McArthur,1993).

6.16.- POLINEUROPATIA SIMETRICA DISTAL

En nuestra serie la PSD ocupó el tercer lugar en el orden de frecuencia entre los distintos diagnósticos realizados. Representó un 16.2% de los 142 pacientes VIH con complicaciones neurológicas de esta serie, sólo superada en frecuencia por la toxoplasmosis cerebral y la demencia-SIDA. Otras series han cifrado su frecuencia entre un 3.6% (Levy et al,1985) y un 89% (Gastaut et al,1989). En un estudio realizado en nuestro medio su frecuencia era de un 8.2% (Martínez-Martín et al,1989a). La incidencia exacta de la PSD no es del todo conocida, probablemente porque sus formas más leves pueden ser poco sintomáticas.

Sólo un 26% de los casos que aportamos tenían como sintomatología principal la PSD, en un 74% de los pacientes representó un segundo diagnóstico neurológico. Estos pacientes fueron finalmente diagnosticados de PSD, pero inicialmente fueron remitidos por otros motivos, generalmente demencia-SIDA (47%), enfermedad con la que se asocia con mucha frecuencia (So et al,1988a). Esto puede explicar el motivo por el cual diversas series (So et al,1992) tienen una incidencia relativamente baja de PSD. De hecho, en la gran mayoría de enfermos de esta serie, no era la clínica de esta enfermedad el motivo por el cual fueron remitidos, lo que nos hace sospechar que la PSD muy probablemente sea infradiagnosticada.

Un 48% de los pacientes de esta serie ya estaban diagnosticados de SIDA cuando se realizó el diagnóstico de PSD. Los pocos casos (17%) en los cuales el diagnóstico coincidió con la detección de anticuerpos anti-VIH, fueron diagnosticados en ese momento de otras entidades simultáneamente, relacionadas con la infección VIH y de mayor severidad que la PSD. Nosotros no encontramos ningún caso con PSD como única manifestación de la infección por VIH.

Esta entidad casi siempre es diagnosticada en fases avanzadas de la infección por VIH (So et al,1988a; Cruz Martínez et al,1989), en consonancia con la media de

linfocitos CD4 de los pacientes de esta serie, que era de 99.77 cel/mm³. Es muy importante el hecho de que un 30% de los pacientes de esta serie estuvieran en tratamiento con isoniacida, tuberculostático de conocida neurotoxicidad que se manifiesta en forma similar a la PSD, en cuanto a su curso crónico y al tipo de afectación, axonal (Asbury et Bird, 1992). Dada la elevada frecuencia de la Tb entre los pacientes VIH en nuestro medio, el tratamiento con isoniacida debe ser tenido en cuenta como posible favorecedor del aumento de la frecuencia de polineuropatía en los mismos.

El perfil clínico estuvo dominado por disestesias en miembros inferiores (87%), que con poca frecuencia (11%) fueron de tipo doloroso, y por la pérdida de fuerza en extremidades inferiores (43%); el curso fue generalmente prolongado (media de 4.47 meses), como ya estaba previamente descrito (So et al, 1988a).

En la exploración encontramos pérdida de fuerza en las extremidades en un 83% de los pacientes, con mayor frecuencia (74%) de afectación exclusiva de los miembros inferiores y distribución de tipo global (47%). Nos han sorprendido estos hallazgos de la exploración de la motricidad, ya que clásicamente se describen como discretos y cuando aparecen son de predominio distal. Algunos autores (So, 1992) alertan sobre la posibilidad de un diagnóstico alternativo, cuando el déficit es de localización proximal, que fue objetivado en un 21% de los pacientes de nuestra serie. Pensamos que puede deberse a la elevada frecuencia con la cual hicimos en forma coincidente el diagnóstico de demencia-SIDA, que incluye con frecuencia hallazgos exploratorios sugerentes de mielopatía VIH coexistente. Otra posible causa de distorsión de los hallazgos de la exploración de la motricidad, podría radicar en la elevada frecuencia con la cual la PSD se asocia con enfermedad avanzada y caquexia (So et al, 1988a), lo que puede inducir a sobrevalorar la pérdida de fuerza.

Sólo un 30% de nuestros pacientes presentaban arreflexia aquilea, dato que en otras series (So et al, 1988a) se ha detectado en un 100% de los casos con PSD. Incluso nos encontramos en nuestra serie, con un 17% de pacientes con reflejos aquíleos vivos, atribuimos este hecho, igual que antes, a la elevada frecuencia con la que coincidió la PSD con otra enfermedad, la demencia-SIDA, que con cierta frecuencia suele dar clínica de piramidalismo en miembros inferiores. Las alteraciones de la sensibilidad en la exploración fueron infrecuentes (17%).

En el estudio electroneurofisiológico predominó en los casos leves, la afectación desmielinizante (23%) y en los más severos, la afectación mixta (56%), desmielinizante y axonal, o sólo axonal (17%), datos que están de acuerdo con lo referido en la literatura (Cruz Martínez et al, 1989; So, 1992). El hallazgo más frecuente en el LCR fue la hiperproteíorraquia discreta (83%), porcentaje más elevado que el comentado en otros estudios (So et al, 1988a), probablemente por la elevada frecuencia con la cual el diagnóstico de PSD coincidió con el de demencia-SIDA.

Aunque la utilidad de la zidovudina en el tratamiento de la PSD está en discusión (McArthur, 1992; So, 1992), tuvo efectos notorios en esta serie. Igual que en nuestros casos de demencia-SIDA y de mielopatía VIH, sus efectos fueron más patentes cuando se introdujo en el paciente no tratado previamente con la misma, mejorando la clínica sensitiva de un 50% de los pacientes y la clínica motora de sólo un 17% de los mismos. Ningún paciente de los que estaban previamente con zidovudina presentó algún tipo de mejoría.

La elevada frecuencia de la asociación entre PSD y demencia-SIDA en esta serie, un 35% de los 23 pacientes con diagnóstico de PSD, y la respuesta objetivada a la introducción de la zidovudina, apoyarían una etiología común para ambas entidades, presumiblemente el propio VIH, aunque este tema sigue siendo objeto de discusión (McArthur, 1992).

La elevada supervivencia de los enfermos, con 465.00 días de media ($p=0.050$), con nula mortalidad de origen neurológico y morbilidad de un 96% (sólo un paciente quedó asintomático después del tratamiento con zidovudina), representa un perfil bastante similar al que dibujamos para la demencia-SIDA: elevada frecuencia de la enfermedad con larga supervivencia, y déficit neurológico, en la PSD poco severo, pero igual de persistente y finalmente escasas posibilidades de un tratamiento eficaz.

6.17.- OTRAS AFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO

La PDI en nuestra serie representó un 3.5% de los 142 pacientes que hemos presentado, en otros estudios su frecuencia se ha cifrado en un 3.3% (Levy et al, 1985). En general su frecuencia es bastante más baja que la de la PSD (Miller et al, 1988b; Cruz Martínez et al, 1989; So, 1992), igual que en la serie que aquí hemos presentado.

En nuestro estudio dos casos de PDI adquirieron la forma de SGB y en otros 3 casos la de PDCI, desde luego una proporción alejada del 1:4 o mayor aún que dan otras series, que dibujan al SGB como una entidad rara en el contexto de las PDI relacionadas con la infección por VIH (Cornblath et al,1987; Miller et al,1988a). Tal vez este hecho tenga que ver con las extraordinarias diferencias que existen en los datos de incidencia de los 2 grandes tipos de PDI en pacientes con VIH procedentes de estudios realizados en Africa, en donde es mucho más frecuente la relación inversa, predominando el SGB sobre la PDCI (Thornton et al,1991), habiéndose intentado explicar este fenómeno por la diferencia de cepas de VIH o de la respuesta inmunitaria del huésped.

Ningún paciente había sido diagnosticado previamente de SIDA y las pruebas complementarias mostraron múltiples diferencias estadísticamente significativas en su comparación con el grupo control, siendo más elevados la hemoglobina ($p=0.001$) y los linfocitos CD4 sanguíneos ($p<0.0001$), y más bajos la B2M ($p=0.001$) y la IgA ($p<0.0001$). Igual que en otras series, la PDI aconteció en estadios precoces de la infección por VIH (Cornblath et al,1987). Los dos casos de SGB se vieron precedidos de infecciones banales (gastroenteritis e infección respiratoria alta), como es habitual entre los pacientes tanto VIH negativos como positivos con SGB (Thornton et al,1991). En ningún caso, el cuadro clínico en cuestión, pudo definirse como de seroconversión, hecho descrito anteriormente en forma aislada (Vendrell et al,1987).

El cuadro clínico de presentación, la exploración neurológica y los hallazgos electroneurofisiológicos, fueron similares a las descripciones previas, así mismo similares a las características de la PDI en sujetos VIH negativos (So,1992). La diferencia más consistente del SGB entre los pacientes VIH, la pleocitosis del LCR, fue clara en nuestra serie, así como la nula necesidad de ventiloterapia ni el desarrollo de disautonomía (Cornblath et al,1987; Miller et al,1988b; Thornton et al,1991).

El estudio de mortalidad (ver Figura 20) fue único en esta serie de pacientes, ya que ninguno de los mismos falleció durante el tiempo de seguimiento ($p=0.0155$), confirmando la benignidad de este cuadro que aparece en etapas tempranas de la infección por VIH.

Aunque la evolución de este cuadro es benigna, incluso dejado a su evolución espontánea (Cornblath et al,1987), la alta incidencia de secuelas (80%) que hemos

tenido, incluso a pesar de tratamiento esteroideo en 2 casos, obliga a una actitud más activa. El tratamiento no está estandarizado, parece que la plasmaféresis es de mayor utilidad que los esteroides (Cornblath et al,1987; So,1992). El hecho de que uno de nuestros casos de PDCI dejase de tener brotes una vez aparecida una disminución marcada de los linfocitos CD4 sanguíneos, y el no haber podido controlar la aparición de los mismos, ni con esteroides, ni con zidovudina, apoya la hipótesis que define a la PDI como una enfermedad autoinmune (Cornblath et al,1987; Cruz Martínez et al,1989).

Los tres casos de plexitis (2.1%) que hemos descrito en otro epígrafe de este capítulo de "Otras afecciones del SNP", se caracterizaron también por su aparición en pacientes no diagnosticados previamente de SIDA, dato concordante con lo previamente comunicado (Calabrese et al,1987). En uno de los casos la plexitis se atribuyó al virus V-Z, hecho ya referido en la literatura (McArthur,1992), y en los otros dos, la buena evolución que presentaron aleja la posibilidad diagnóstica con la cuál se ha relacionado este cuadro de plexitis braquial, la mononeuropatía múltiple (So,1992).

Finalmente, de los dos casos de neuropatía craneal que hemos descrito (1.4%), el primero podría corresponder a la entidad que con mayor frecuencia se atribuye este síndrome, la meningitis VIH (Miller et al,1988b; McArthur,1992). El segundo caso, es difícil atribuirlo al agente que insinuó la serología del LCR, CMV. A diferencia del caso que hemos aportado, este virus suele producir cuadros de encefalitis y su afectación neurológica en el contexto del SIDA suele ser progresiva (Dix et Bredesen,1988),

CONCLUSIONES

7.- CONCLUSIONES

1.- Las complicaciones neurológicas más frecuentes de la infección por VIH en este estudio fueron la toxoplasmosis cerebral (23.24%), la demencia-SIDA (16.90%), la PSD (16.20%), la Mg Tb (9.86%) y la LMP (8.45%). La elevada presencia de la Mg Tb hace especial la neuroepidemiología del SIDA en España. Pensamos que está en relación con la epidemiología de la infección por VIH en nuestro medio, más frecuente entre sujetos ADVP, especialmente predispuestos a sufrir infección por *M. tuberculosis*. También resulta llamativa la elevada presencia de LMP que hemos objetivado, así como la baja frecuencia de MC (4.93%) y de LP-SNC (0.70%).

2.- El diagnóstico de toxoplasmosis cerebral se asoció, en forma estadísticamente significativa, a la positividad de la serología anti-toxoplasma sanguínea de tipo IgG, aunque un 13% de los pacientes la presentaron negativa. Este porcentaje podría mitigarse iniciando las titulaciones de la inmunofluorescencia indirecta a 1/2.

3.- Hemos encontrado con alta frecuencia la presencia de una única lesión en la TAC y RM craneales en la toxoplasmosis cerebral. En nuestro medio, con una menor frecuencia de aparición aparente de LP-SNC, probablemente debido a nuestra mayor seroprevalencia para la toxoplasmosis, no estaría indicada la biopsia cerebral de entrada en caso de lesión única, ya que al menos en esta serie, es el número lesional más frecuentemente encontrado en la toxoplasmosis cerebral, y por lo tanto su presencia no invalida el diagnóstico.

4.- En la toxoplasmosis cerebral se ha correlacionado con una mayor frecuencia de secuelas la presencia de lesiones en fosa posterior, las lesiones hipodensas no captantes de contraste en la TAC craneal, la presencia de un día de estabilización de la clínica y un día de inicio de mejoría tardíos y la presencia de un deterioro clínico, generalmente debido a "profundización" del déficit neurológico. Un curso tórpido de una toxoplasmosis, podría indicar enfermedad severa y no necesariamente "otra enfermedad" que sentase la indicación de una biopsia cerebral. La identificación clínica de estos enfermos permitirá en el futuro, cuando el arsenal terapéutico para la

toxoplasmosis sea más amplio, aplicarles un tratamiento alternativo.

5.- La edad media encontrada en los pacientes con LMP fue significativamente más alta que la del grupo control. Esto podría estar en relación con el índice de seropositividad contra el virus JC en la población general, que es más alto en grupos de más edad.

6.- Mediante RM se ha objetivado que la presencia de lesiones localizadas en fosa posterior en la LMP del paciente infectado por VIH, es mayor de lo que se ha señalado previamente. Esto apoya la hipótesis de una LMP más severa entre estos pacientes.

7.- Para el diagnóstico diferencial de la LMP y la toxoplasmosis cerebral, la historia clínica se ha mostrado más eficaz que la exploración neurológica. La ausencia de cefalea y fiebre y el tiempo de evolución más prolongado, son los datos más relevantes para hacer el diagnóstico de LMP. Es útil la mínima expresividad encontrada en el LCR de los pacientes con LMP, estando en la misma normales o muy poco alterados todos los parámetros, celularidad, proteinorraquia y glucorraquia. El estado inmunitario de los pacientes con LMP está menos deteriorado que en la toxoplasmosis cerebral. La ausencia de un tratamiento eficaz en la LMP determina una menor supervivencia.

8.- La Mg Tb es la primera causa de meningitis entre los pacientes VIH en nuestro estudio. En tres pacientes (18%) la exploración neurológica en el momento del diagnóstico era rigurosamente normal, los tres pacientes presentaron sólo clínica de cefalea. Debe añadirse la Mg Tb a las causas de cefalea con exploración neurológica y TAC de cráneo normales en pacientes con infección por VIH. La MC no es la única causa de meningitis paucisintomática en estos pacientes.

9.- En la Mg Tb un 53% de los casos tenían la celularidad del LCR constituida predominantemente por neutrófilos, en dos casos (12%) adoptó la forma de "meningitis neutrofílica persistente", uno de los mismos se debía a infección por *M. tuberculosis*

multiresistente. De los distintos parámetros del LCR, sólo pudo establecerse una relación entre la glucorraquia y el estadio clínico según el "MCR" en el momento de la presentación, siendo mayor la media de su cuantía en los pacientes en estadio clínico III. La sensibilidad del ADA fue de un 67%, llegando a un 80% cuando se consideraron PL sucesivas. Los casos de ADA falso negativo se concentraron entre pacientes con peor recuento de linfocitos CD4 sanguíneos.

10.- El único factor que estuvo asociado a la mortalidad en los casos de Mg Tb fue el número de linfocitos CD4 sanguíneos, que fue significativamente más bajo entre los pacientes que fallecieron. Queda por establecerse la necesidad de tratamiento tuberculostático como profilaxis secundaria para los supervivientes.

11.- La MC se asoció en forma estadísticamente significativa a la homosexualidad como grupo de riesgo para la infección por VIH en este estudio. Sería interesante verificar esta asociación, dado que de ser real facilitaría el diagnóstico diferencial de las dos principales causas de meningitis en estos enfermos, así mismo explicaría la menor frecuencia de la MC en nuestro medio.

12.- La exploración neurológica no es capaz de diferenciar la Mg Tb de la MC. Los datos que permiten la diferenciación entre ambas entidades son: a) la homosexualidad como grupo de riesgo para la infección por VIH fue más frecuente entre los pacientes con MC; b) la clínica de cefalea se asoció con el diagnóstico de Mg Tb; c) la existencia de una radiografía de tórax patológica se asoció a la Mg Tb, lo mismo que la presencia de hiponatremia, así como un valor menor en el recuento de linfocitos CD4 sanguíneos se asoció a la MC; d) una celularidad normal del LCR se asoció al diagnóstico de MC, lo mismo que una menor proteinorraquia y unos niveles inferiores de ADA en el LCR.

13.- La tercera causa de meningitis en esta serie fue la de origen bacteriano (excluyendo micobacterias y lúes), con una mortalidad de un 50%. Aportamos la primera descripción de una meningitis por *S. agalactiae* en un paciente infectado por VIH.

14.- La generalización del uso de zidovudina no ha descendido en nuestro estudio la frecuencia de la demencia-SIDA. Probablemente a medida que aumenta el tiempo de tratamiento de los pacientes con este medicamento, su capacidad "protectora" contra la demencia-SIDA disminuye. Un 52% de los pacientes de esta serie en el momento del diagnóstico tenían afectación funcional severa, esto puede deberse a las dificultades de diagnóstico precoz de esta entidad. La prueba complementaria que mejor se correlacionó estadísticamente con esta enfermedad fue el hallazgo de atrofia cerebral en la TAC de cráneo, aunque un 27% de los pacientes en fases iniciales la presentaron sin alteraciones.

15.- El factor más importante en el momento de pronosticar la evolución clínica de la demencia-SIDA, la mielopatía VIH y la PSD fue el conocimiento de si el paciente había o no recibido tratamiento con zidovudina. Un pequeño porcentaje de los pacientes en los cuales se incorporó la zidovudina curaron o mejoraron. En cambio, para aquellos que ya estaban con zidovudina y no se modificó su dosificación no existió tratamiento válido alguno. Las tres entidades comentadas inducen baja mortalidad y elevadísima morbilidad de origen neurológico, con un tiempo de supervivencia elevado.

16.- La frecuencia de aparición de la psicosis aislada, no sintomática de demencia-SIDA, fue de un 4.23%. Este cuadro puede manifestarse en forma aislada en el paciente con infección por VIH y no ser manifestación inicial de demencia-SIDA.

17.- La encefalopatía tóxico-metabólica apareció en un 11.27% de los pacientes. Las de origen metabólico suelen coincidir con una IO, generalmente por *P. carinii* y suelen presentarse en pacientes no diagnosticados previamente de SIDA (75%). Las de origen tóxico se relacionaron con el uso de neurolepticos y acontecieron con mayor frecuencia en pacientes ya diagnosticados previamente de SIDA (87%), su presentación más frecuente fue la de un síndrome neuroleptico maligno. El curso de estos cuadros clínicos una vez diagnosticados y tratados fue bueno.

FIGURAS

FIGURA 1

DIAS DE EVOLUCION DE LA CLINICA

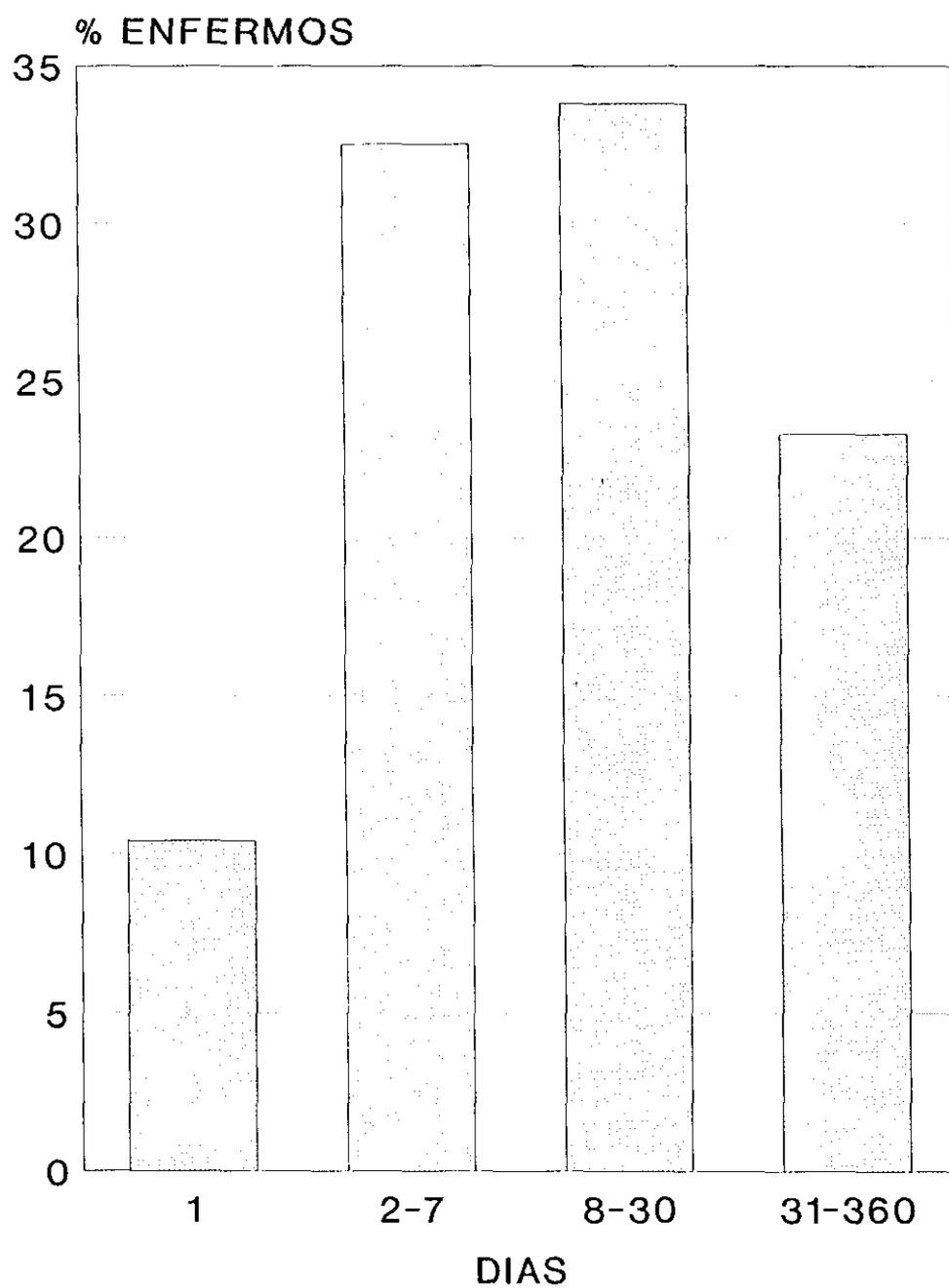


FIGURA 2: TEMPERATURA EN EL MOMENTO DE PRESENTACION

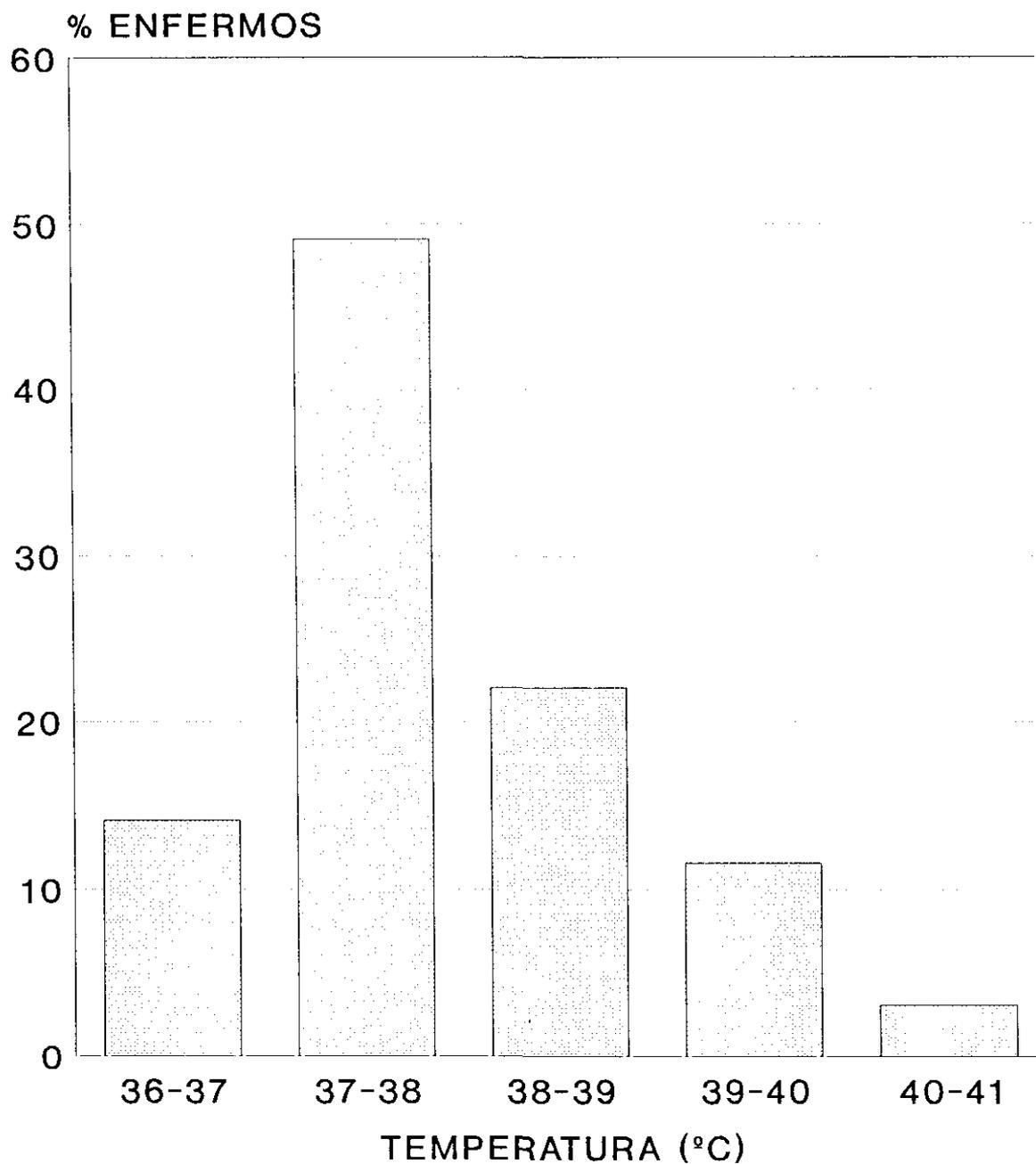


FIGURA 3: HEMOGLOBINA EN EL MOMENTO DE PRESENTACION

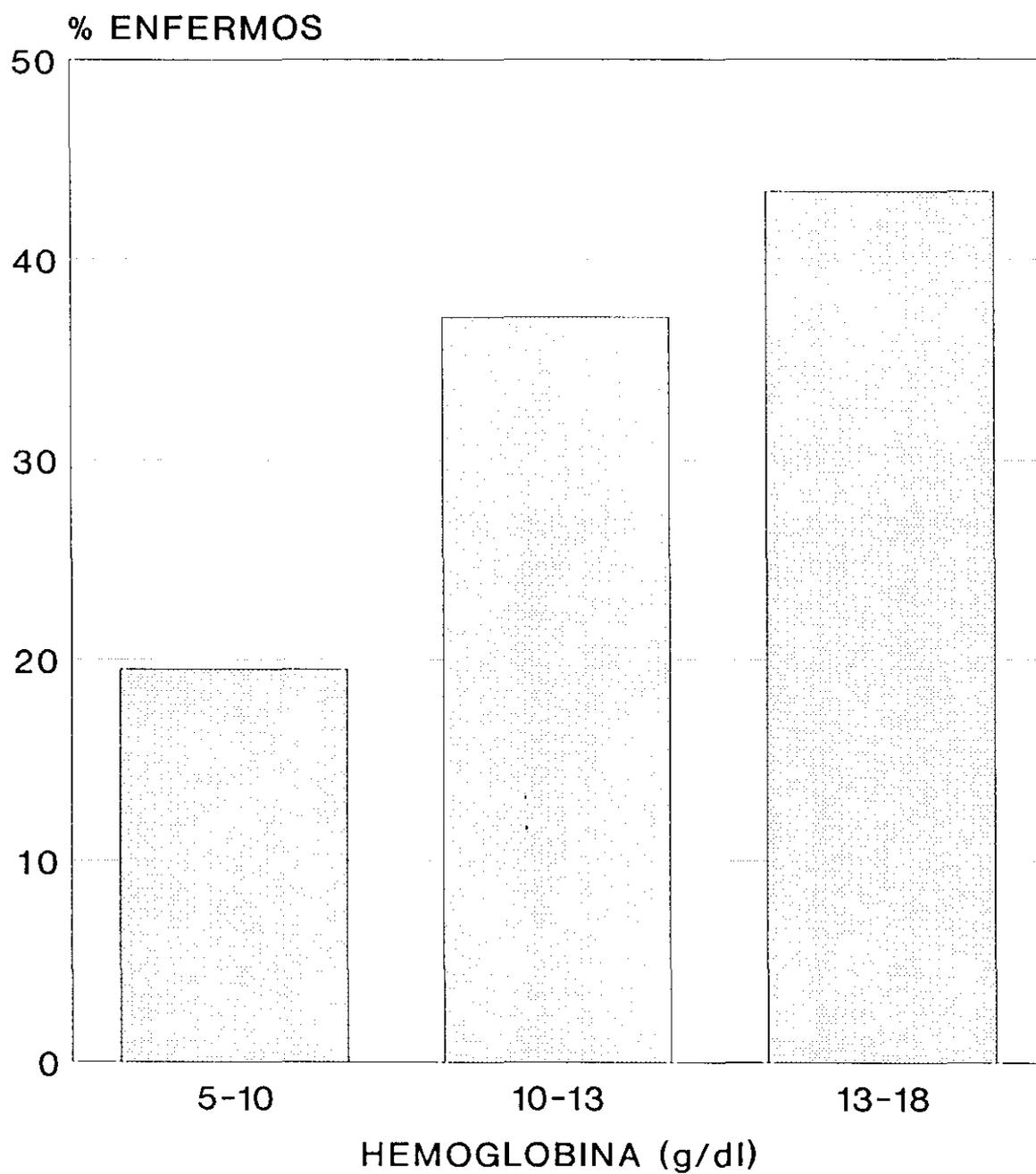


FIGURA 4: HEMATOCRITO EN EL MOMENTO DE PRESENTACION

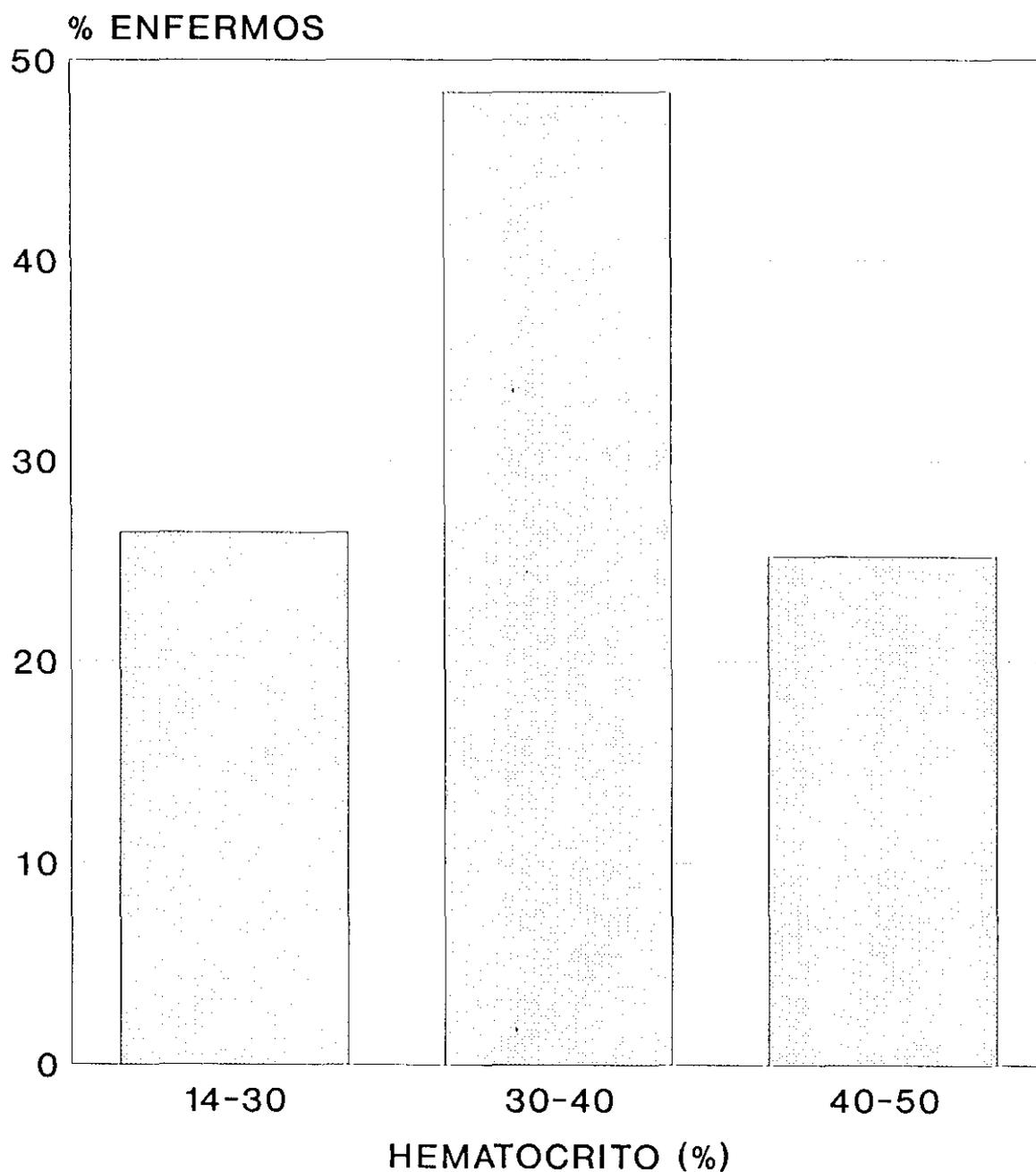


FIGURA 5: LEUCOCITOS EN EL MOMENTO DE PRESENTACION

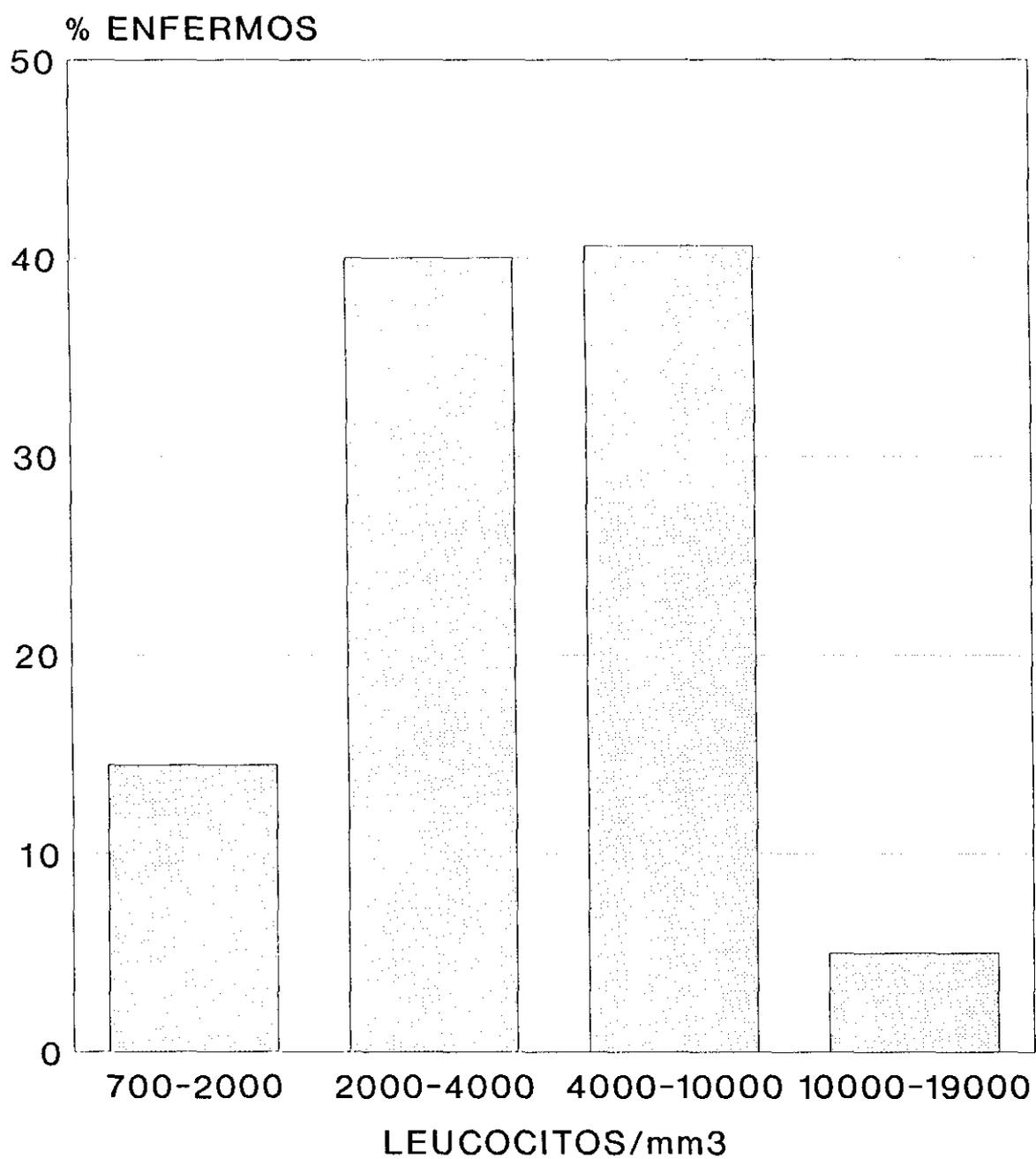


FIGURA 6: LINFOCITOS TOTALES EN EL MOMENTO DE PRESENTACION

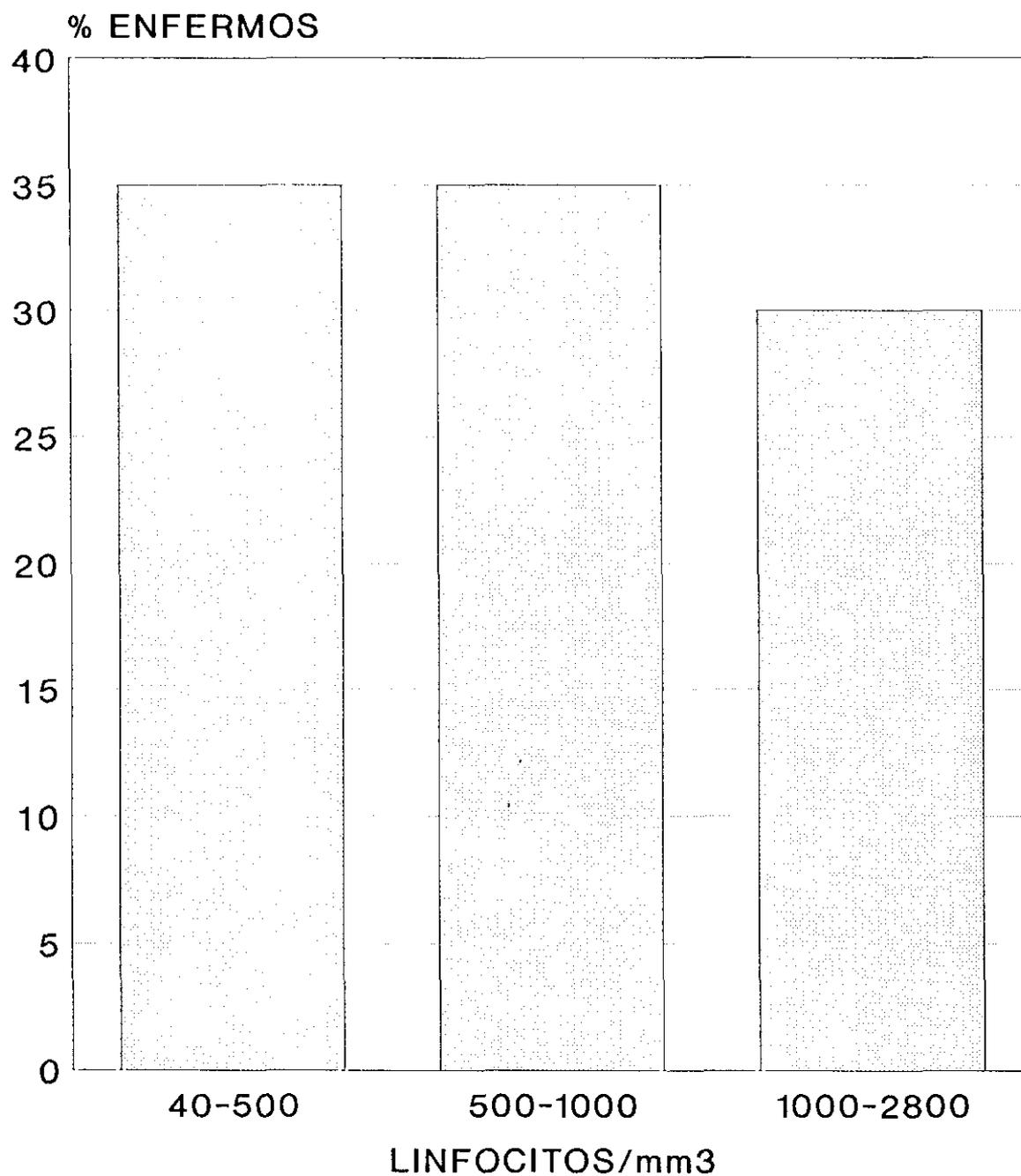


FIGURA 7: VSG EN EL MOMENTO DE PRESENTACION

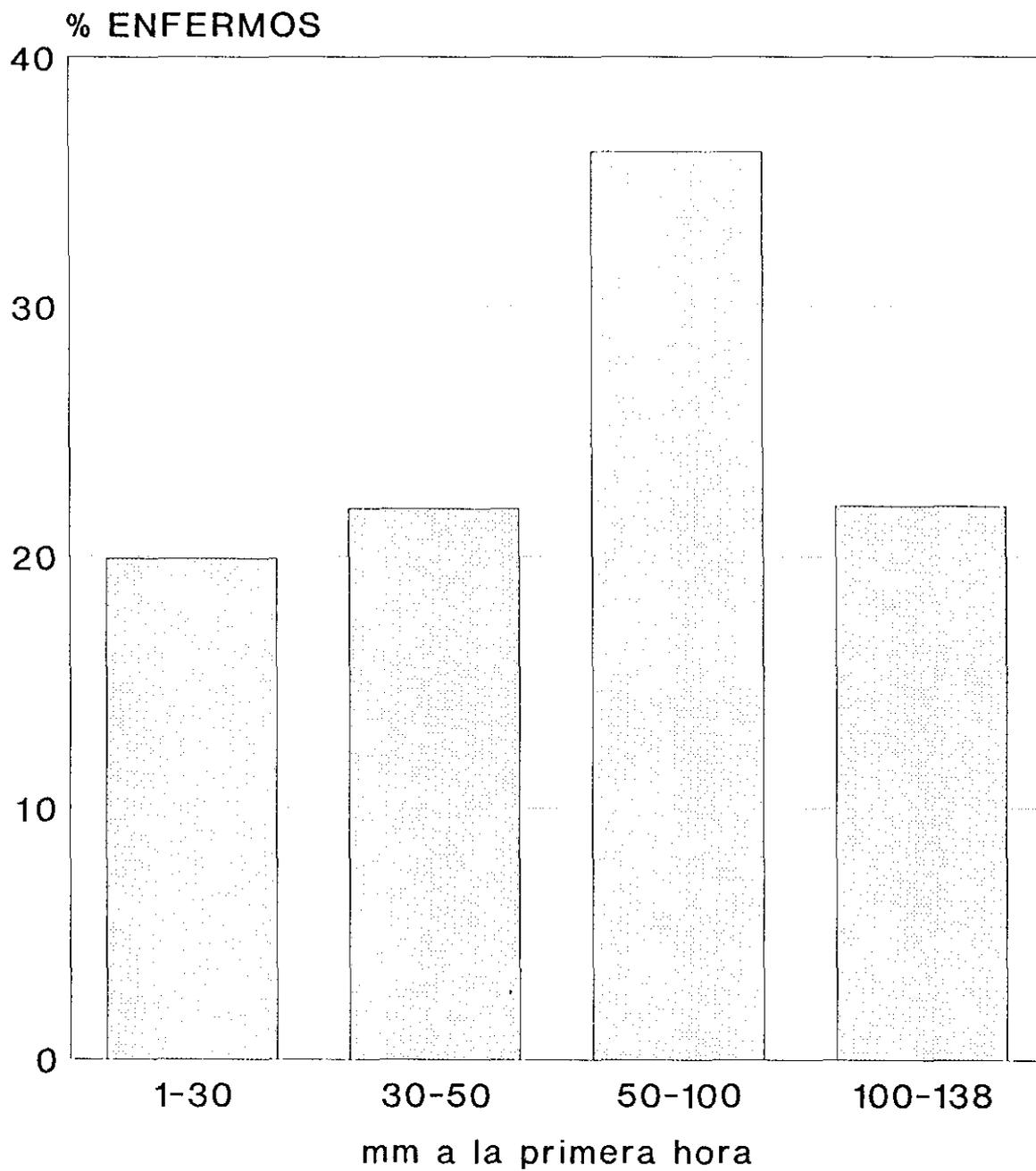


FIGURA 8: B2M EN EL MOMENTO DE PRESENTACION

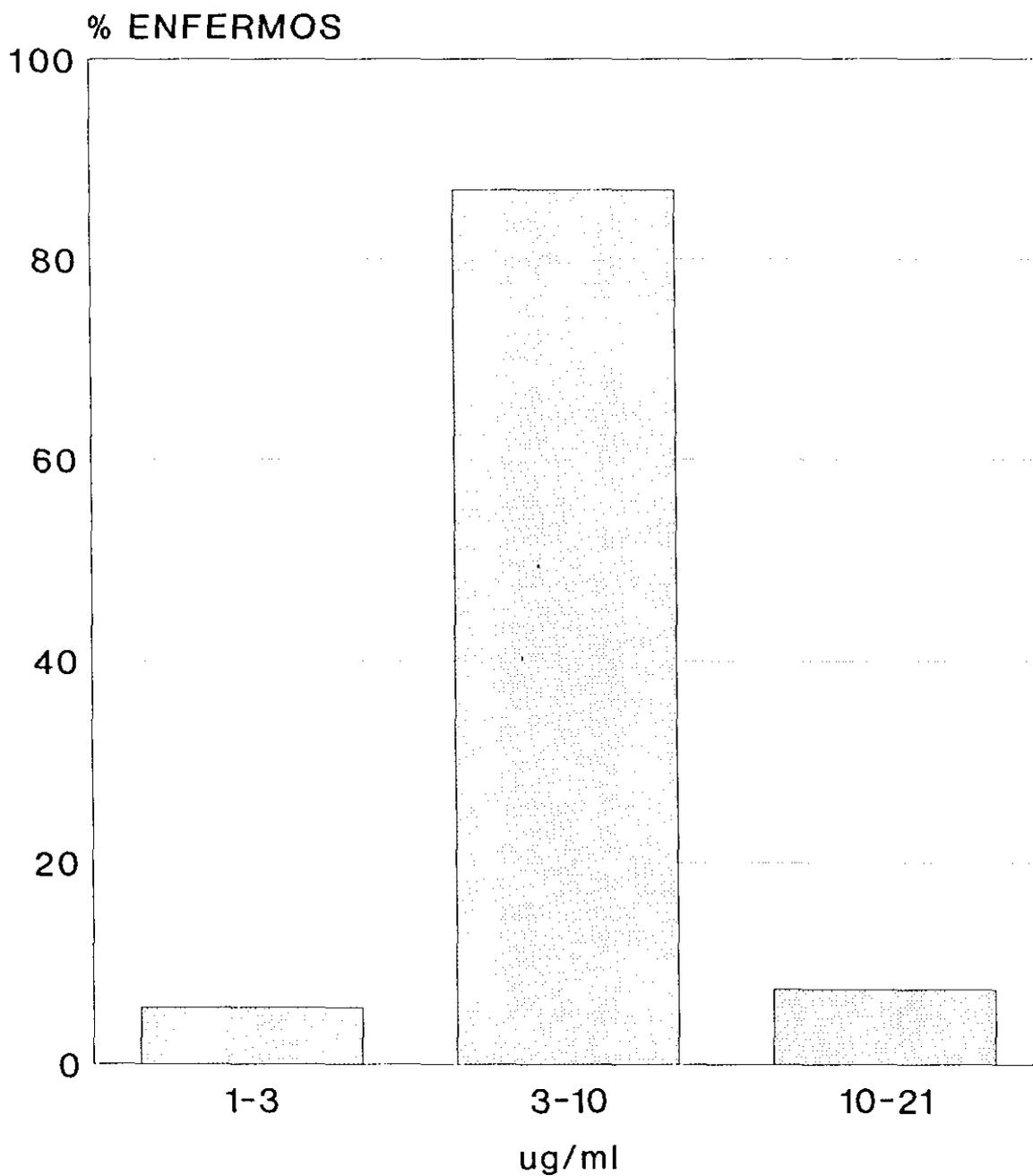


FIGURA 9: IgA EN EL MOMENTO DE PRESENTACION

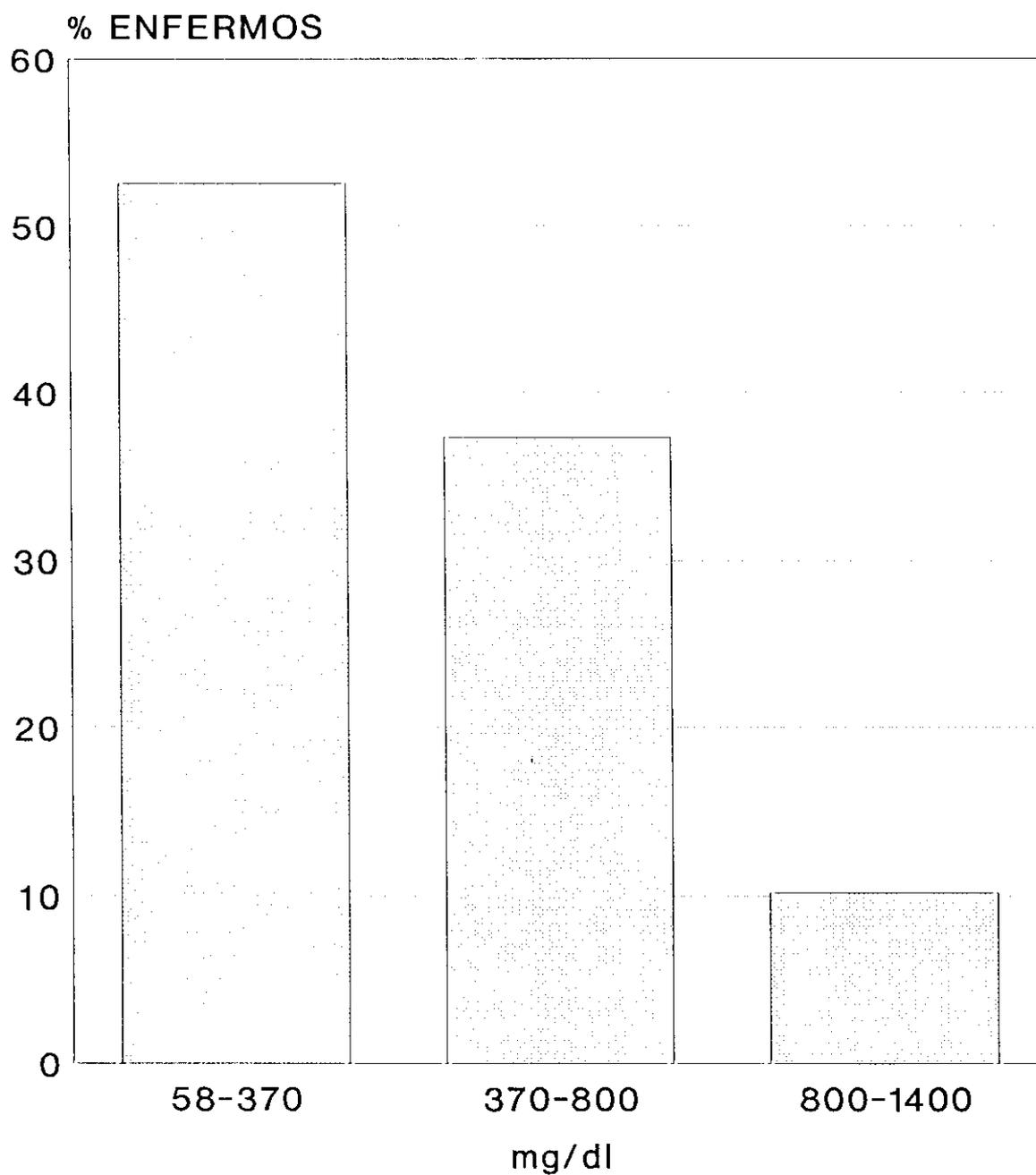


FIGURA 10: LINFOCITOS CD4 EN EL MOMENTO DE PRESENTACION

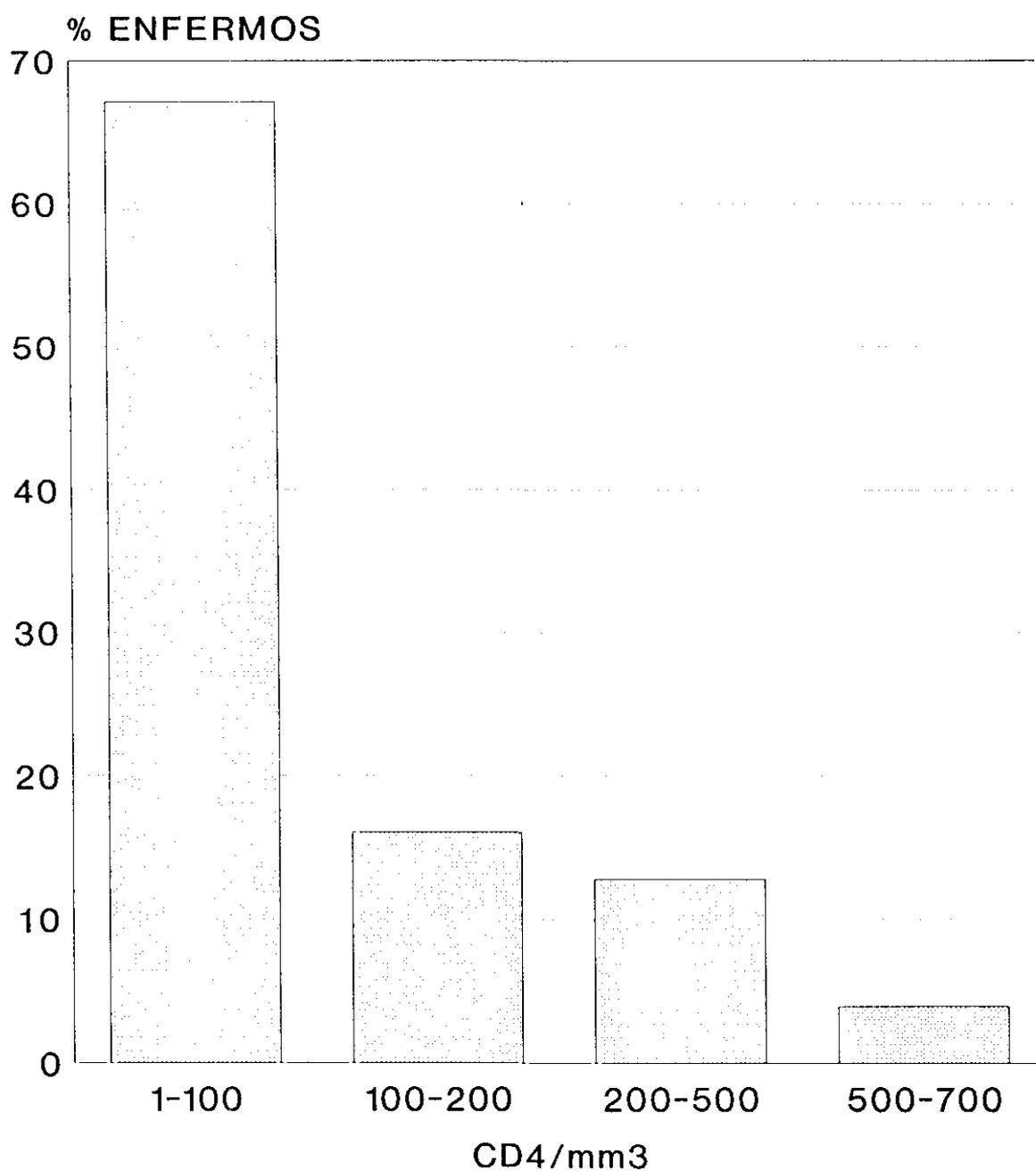


FIGURA 11

MORTALIDAD TOXOPLASMOSIS

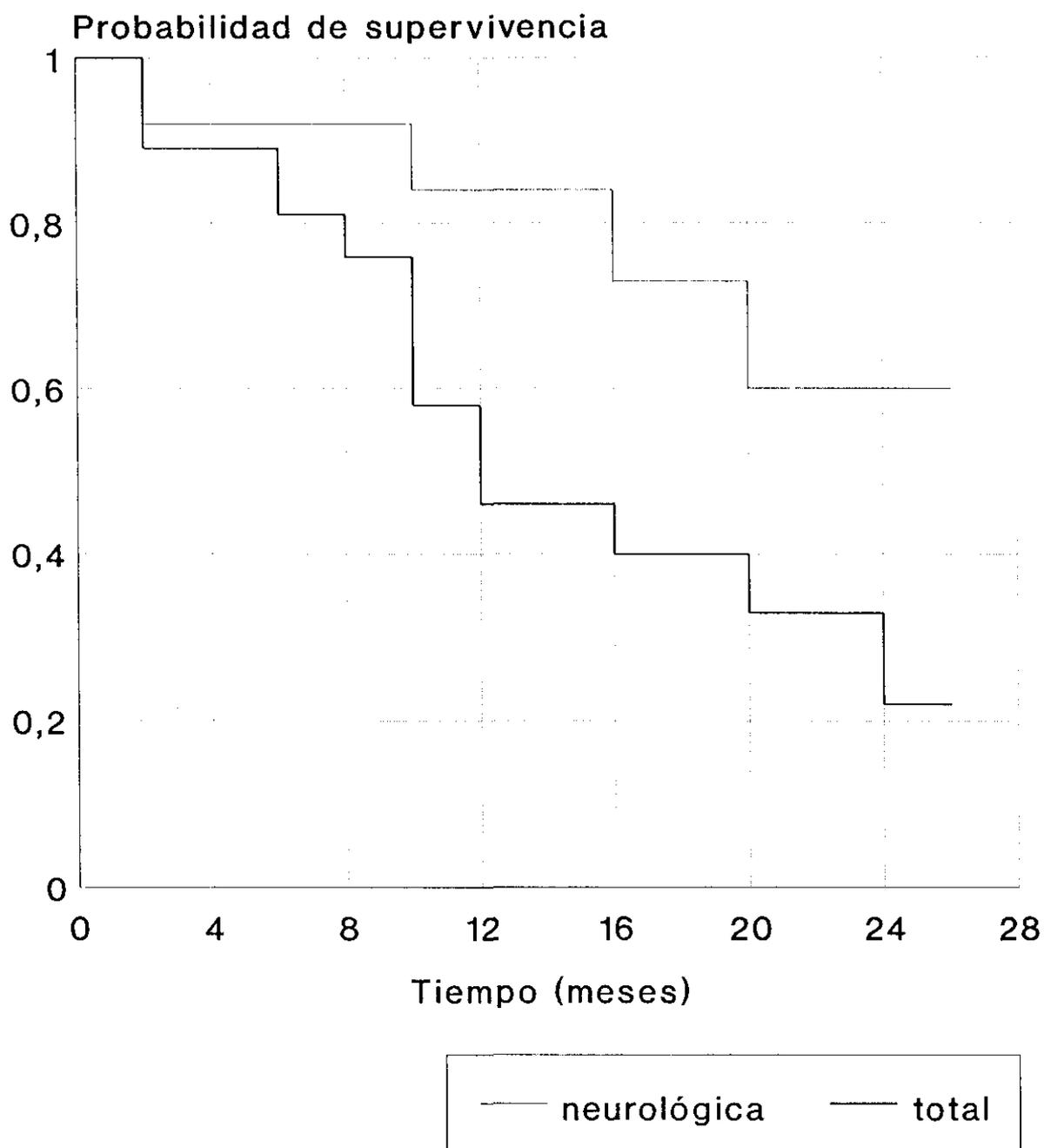


FIGURA 12: MORTALIDAD TOXOPLASMOSIS RECAIDA

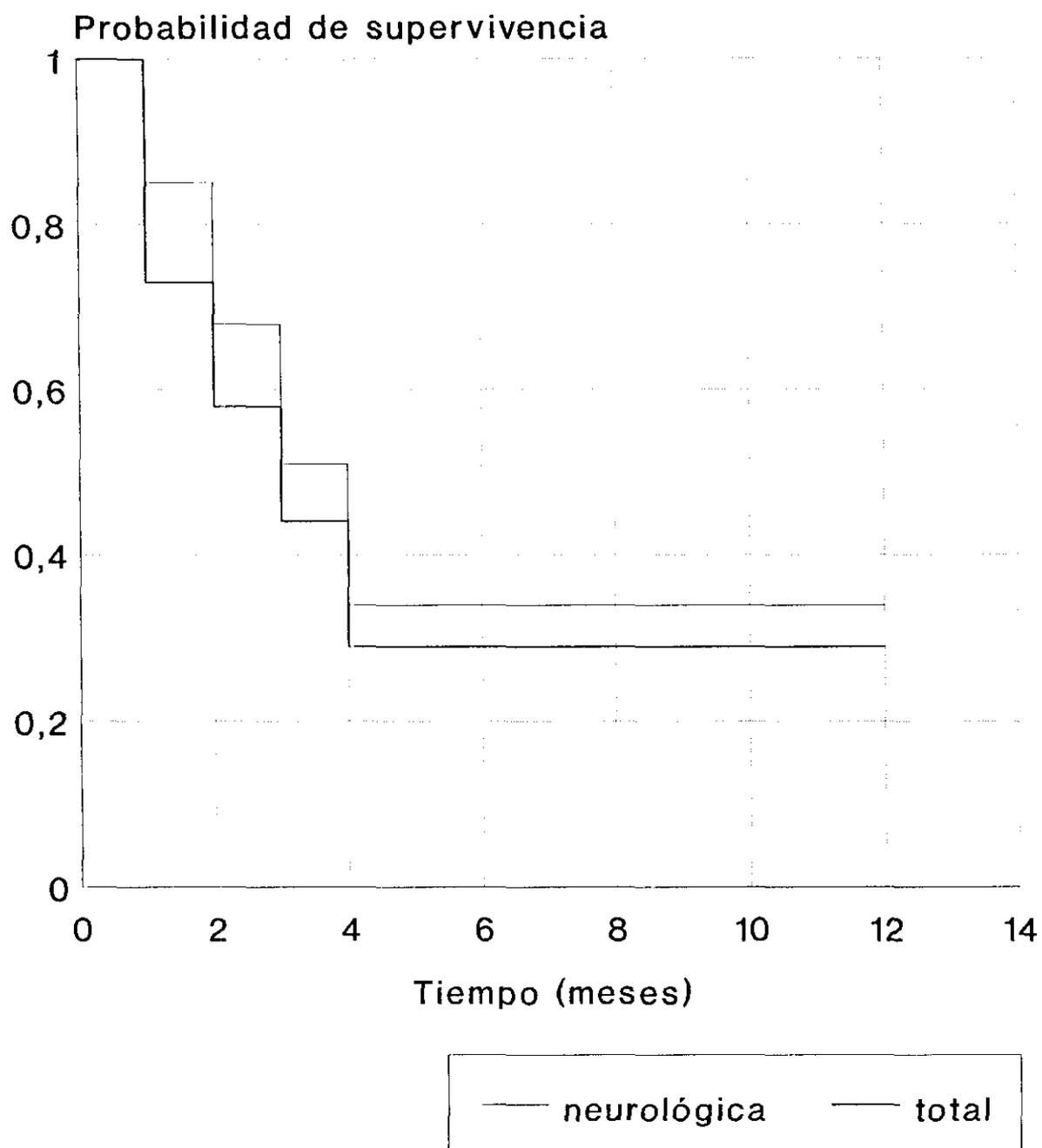
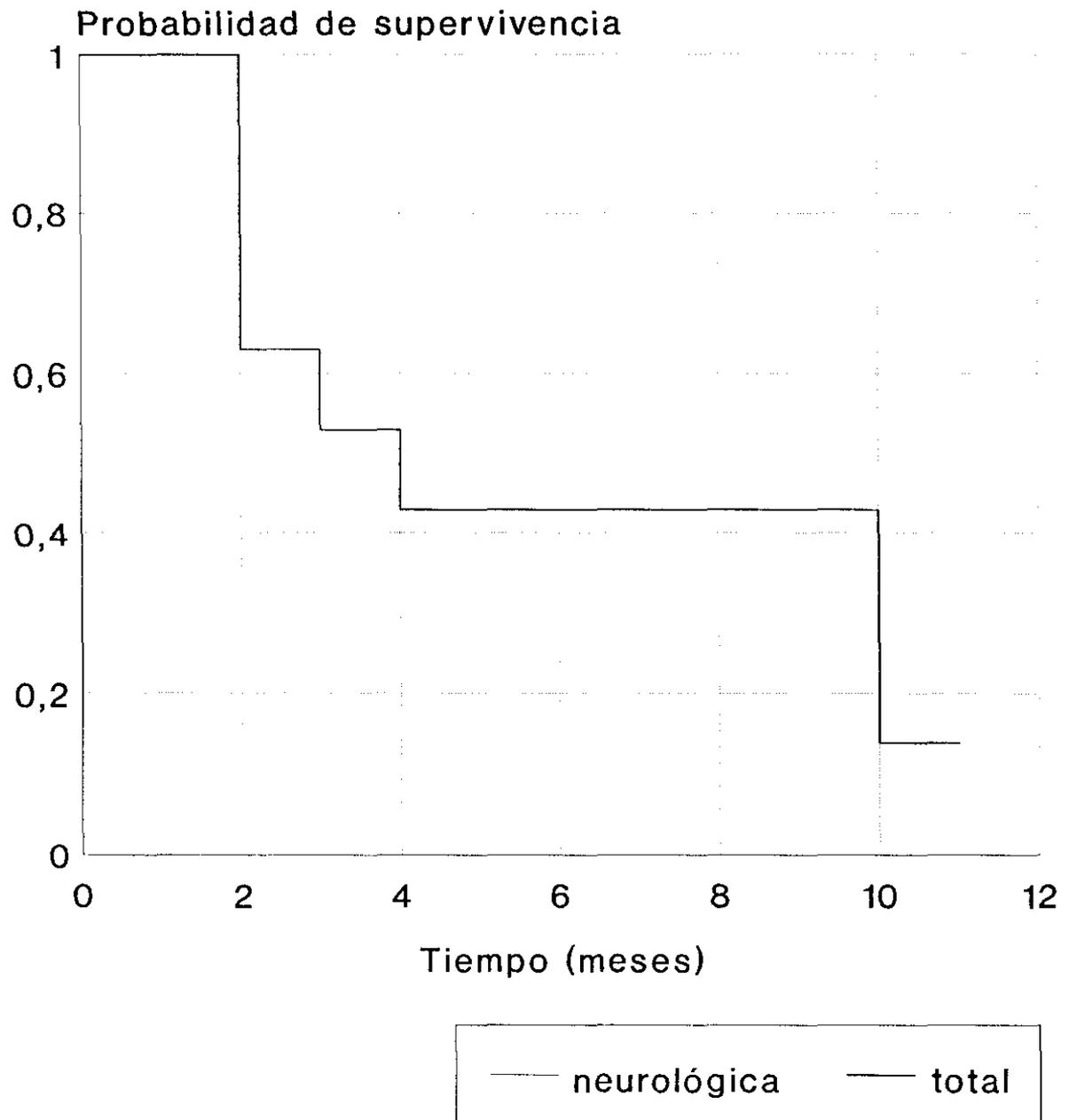


FIGURA 13

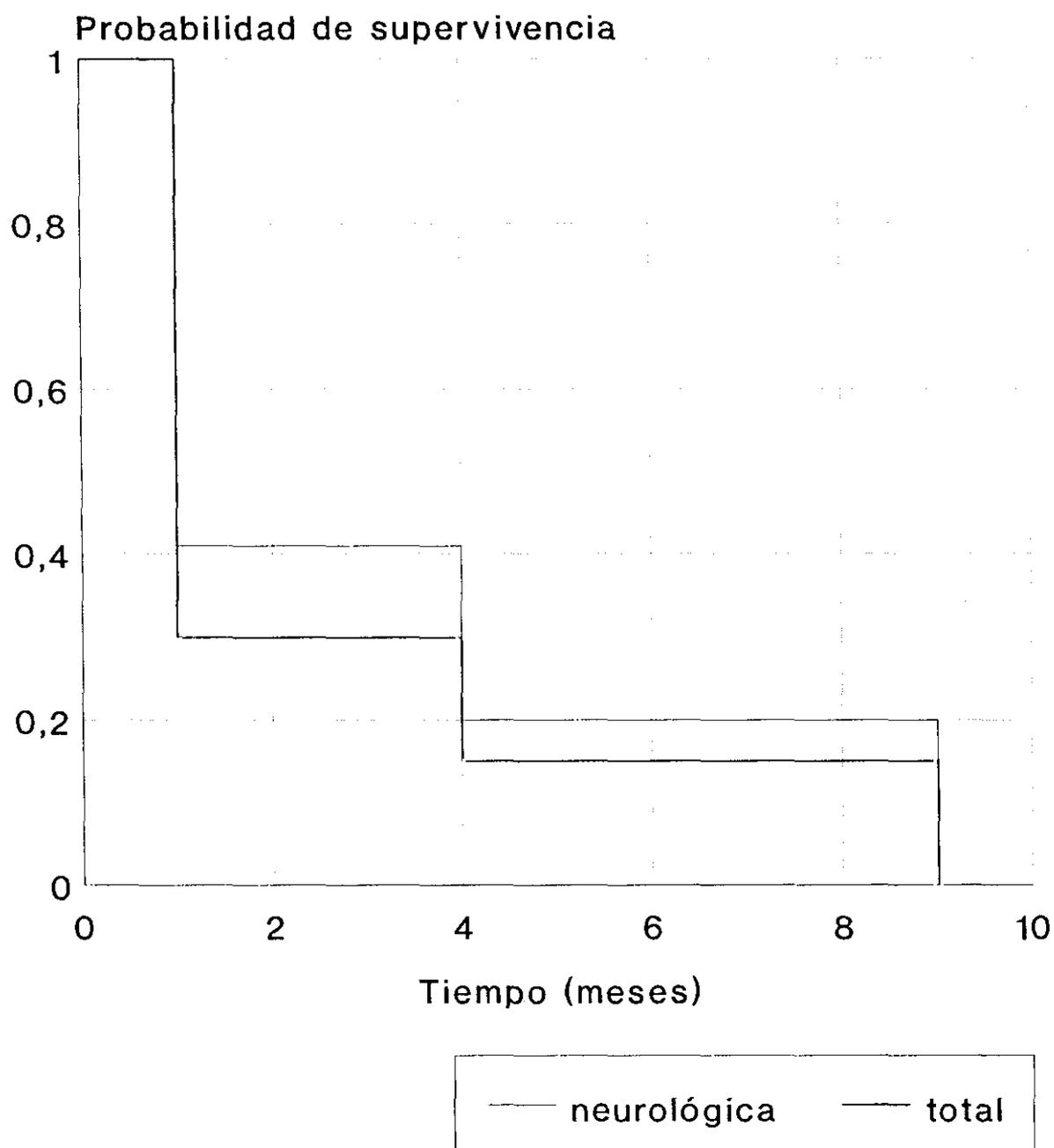
MORTALIDAD LMP



LMP:leucoencefalopatía multifocal
progresiva

FIGURA 14

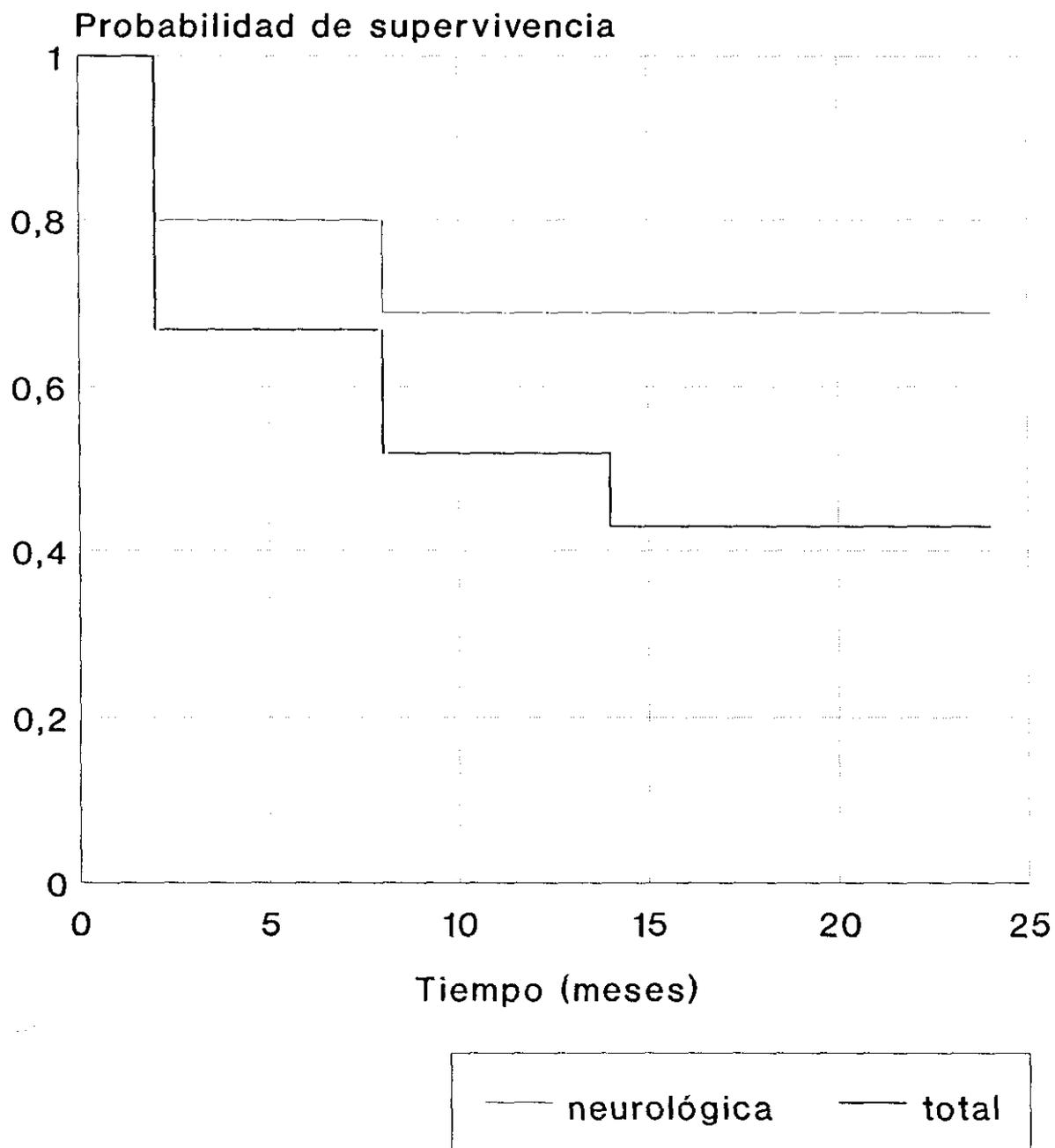
MORTALIDAD LCNF



LCNF: lesión cerebral no filiada

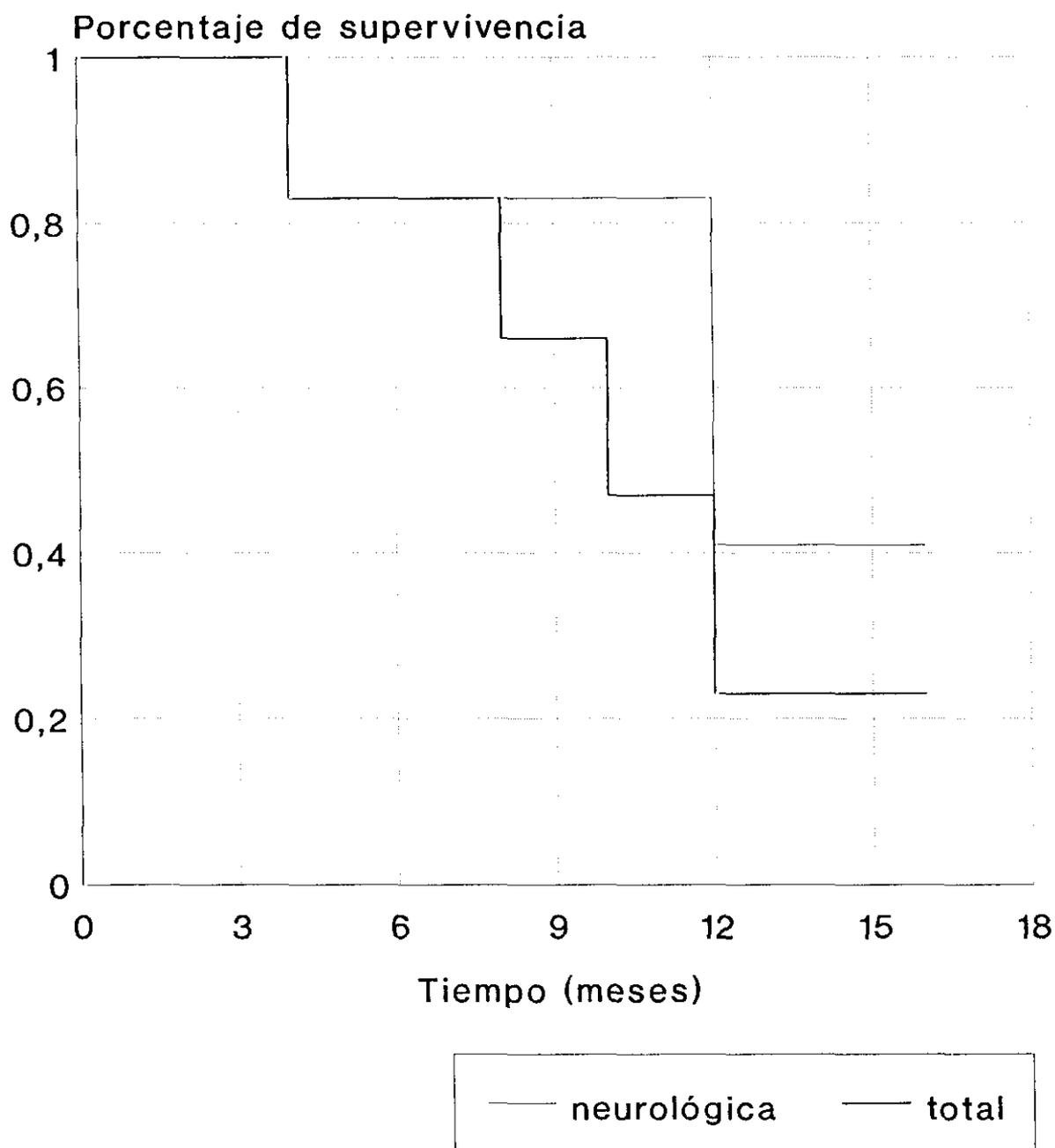
FIGURA 15

MORTALIDAD Mg Tb



Mg Tb:meningitis tuberculosa

FIGURA 16 MORTALIDAD MC



MC:meningitis criptocócica

FIGURA 17: MORTALIDAD DEMENCIA-SIDA

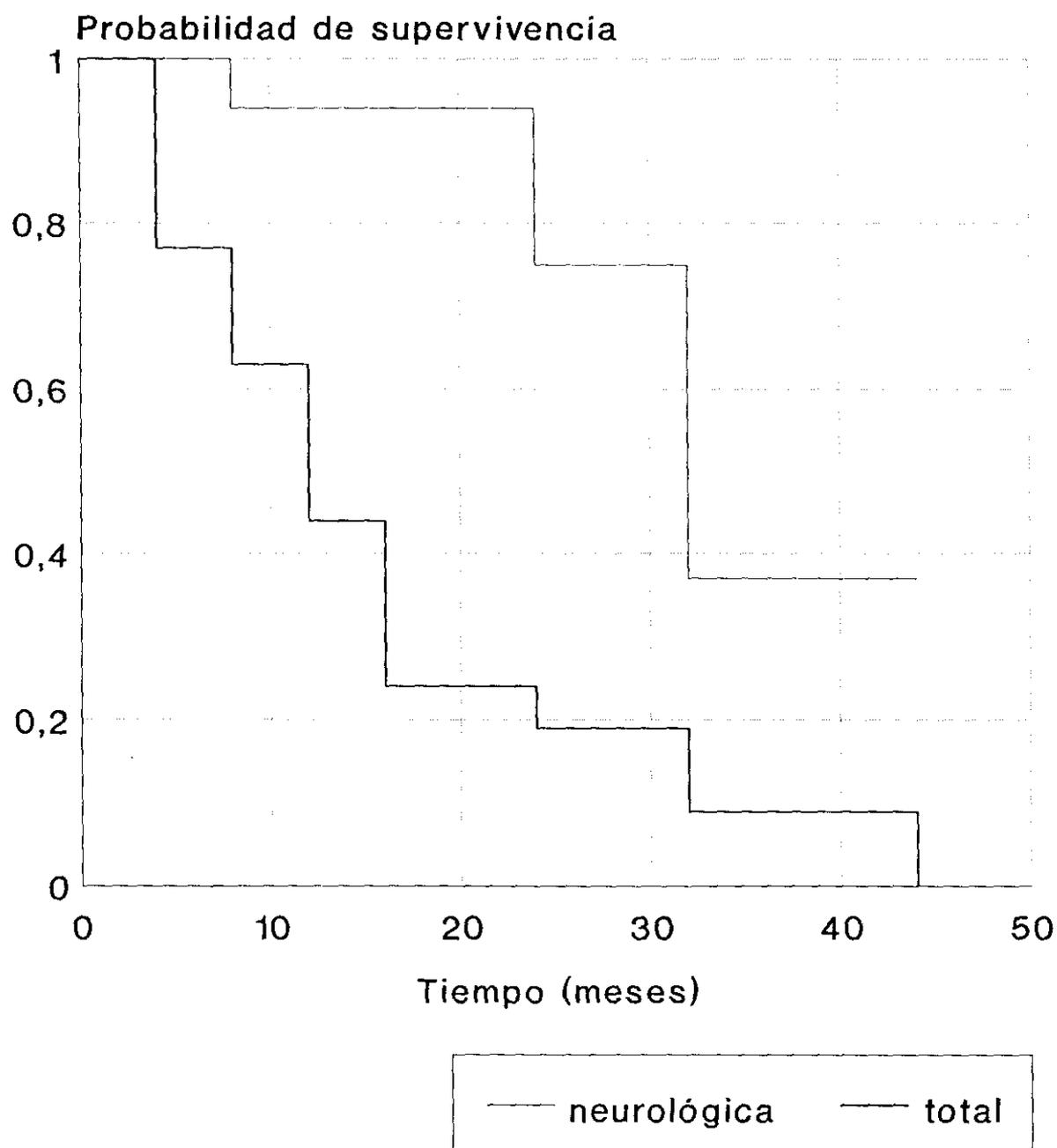
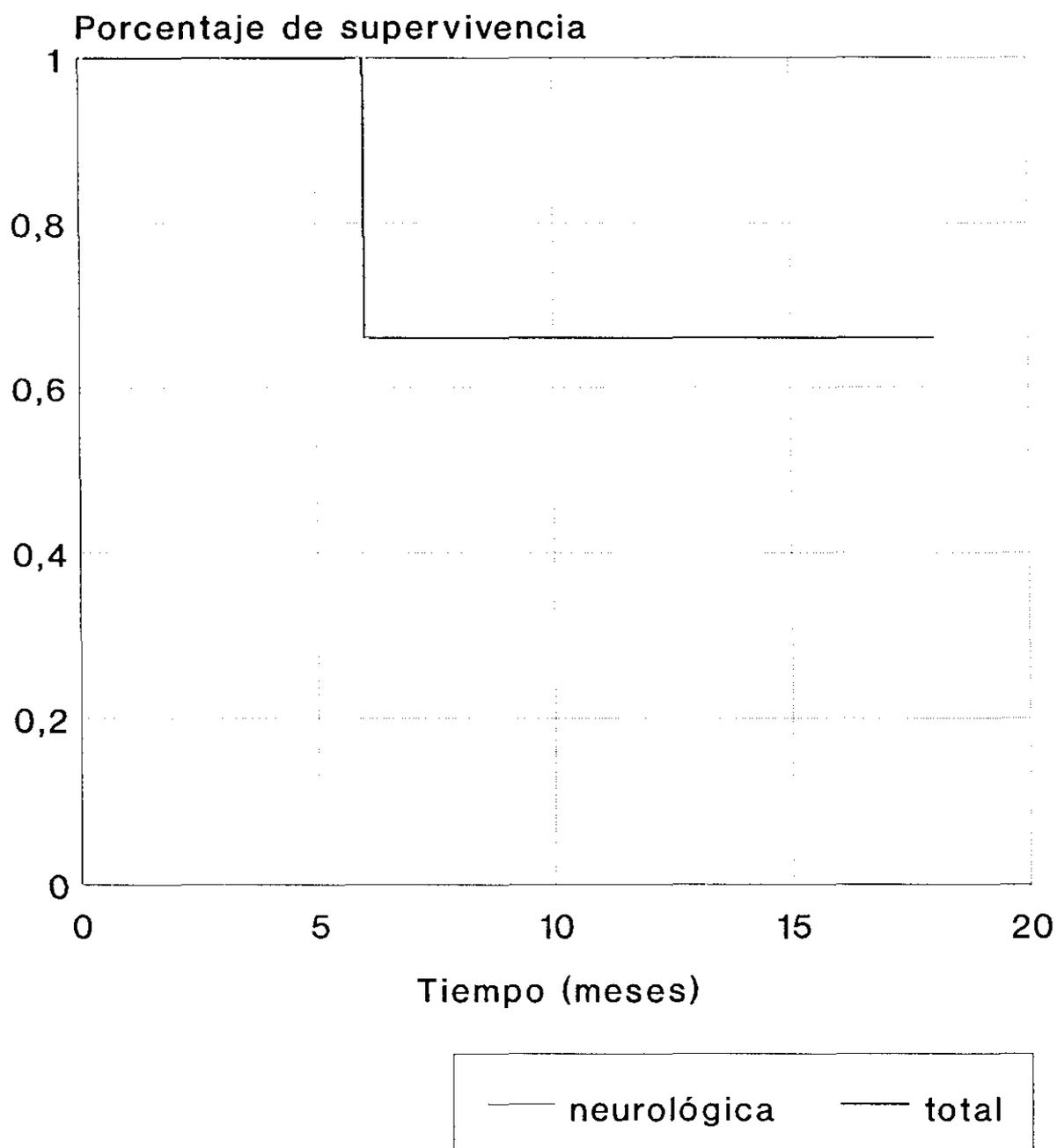


FIGURA 18

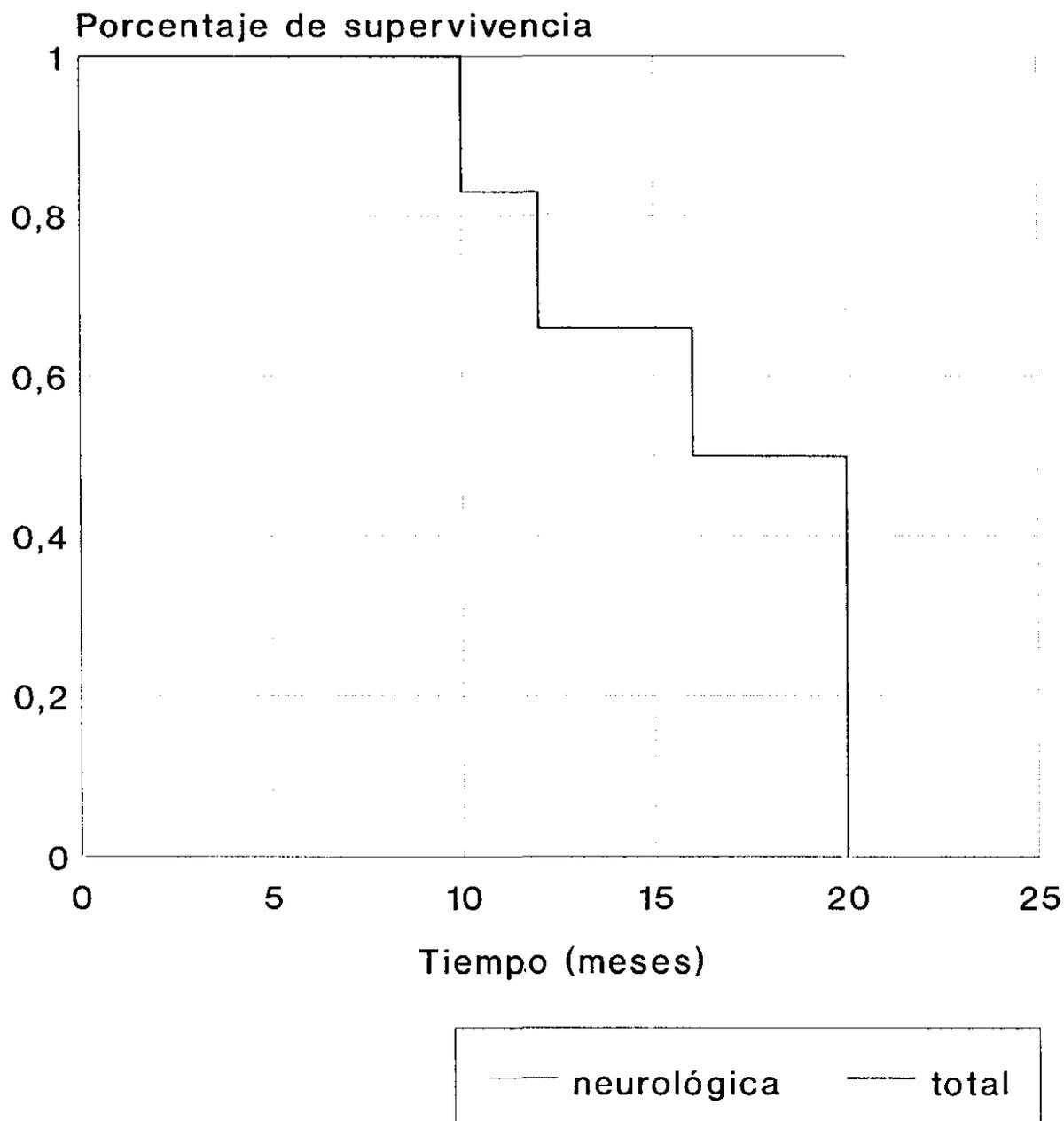
MORTALIDAD EM



EM:encefalopatía metabólica

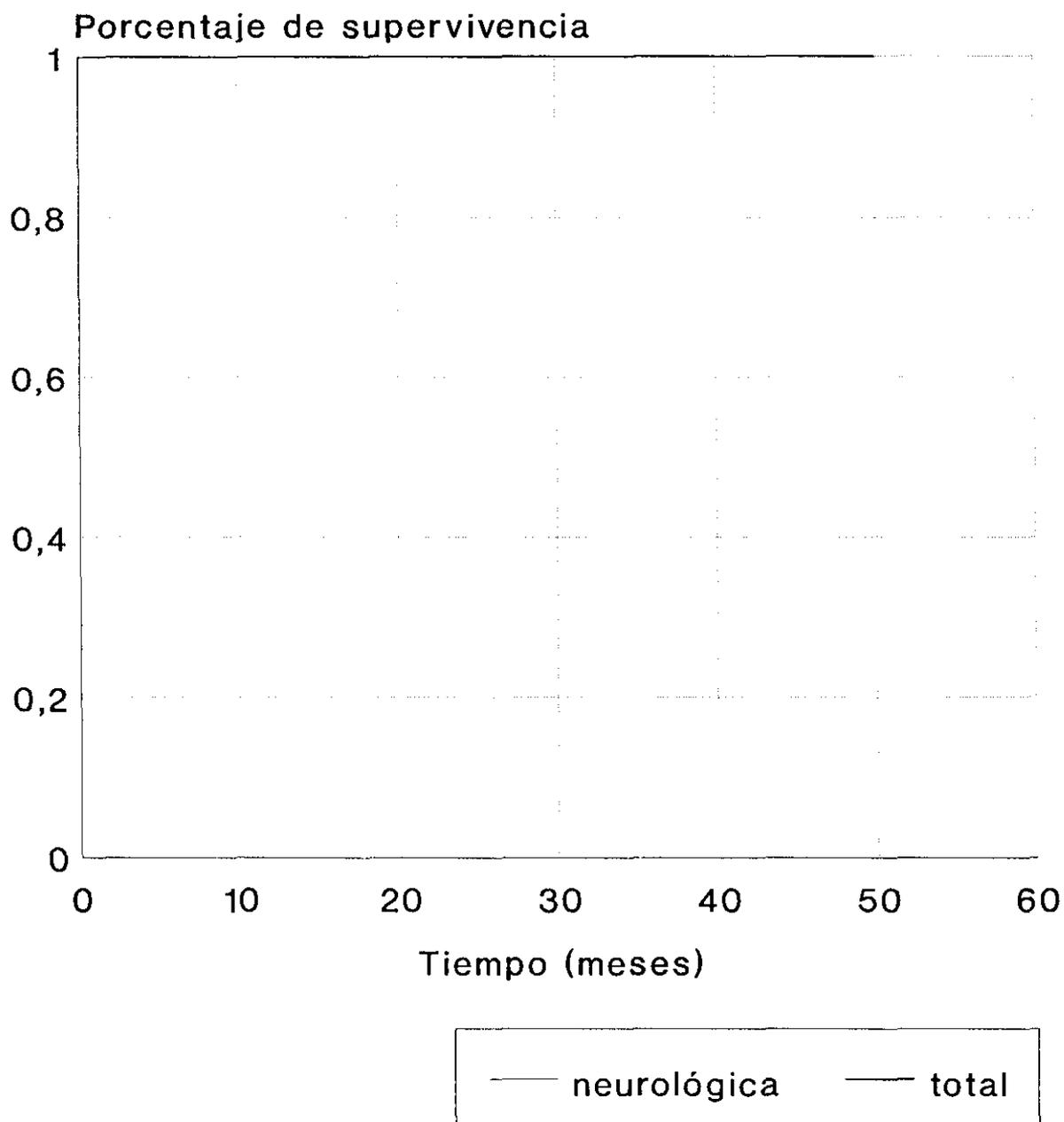
FIGURA 19

MORTALIDAD PSD



PSD: polineuropatía simétrica distal
inflamatoria

FIGURA 20 MORTALIDAD PDI



PDI: polineuropatía desmielinizante
inflamatoria

BIBLIOGRAFIA

9.- BIBLIOGRAFIA

- Abós J (a), Alom J, Graus F. Complejo demencia del SIDA. Arch Neurobiol (Madr) 1989;52;Supl.1:62-67.
- Abós J (b), Alom J, Graus F, et al. Complejo demencia del SIDA como primera manifestación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Med Clin (Barc) 1989;93:731-734.
- Abós J, Graus F, Marqués G, et al. Estudio de las alteraciones neurológicas y cognitivas de pacientes en estadio III y fases iniciales de estadio IV de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Med Clin (Barc) 1992;98:41-44.
- Acebes MV, Díez B, Cisterna R. *Toxoplasma gondii*. Un reto para los noventa. Enferm Infecc Microbiol Clin 1993;11:347-351.
- Adair JC, Beck AC, Apfelbaum RI, Baringer JR. Nocardial cerebral abscess in the acquired immunodeficiency syndrome. Arch Neurol 1987;44:548-550.
- Aguilar M, Podzameczer D, Arbizu T, et al. Complicaciones neurológicas en 93 pacientes con SIDA. Neurología 1989;4:163.
- Aguirrebengoa L, Montejo M, Prieta R, et al. Meningitis criptocócica y SIDA. Descripción clínica de 10 pacientes. Enferm Infecc Microbiol Clin 1992;10:97-102.
- Aksamit AJ, Gendelman HE, Orenstein JM, Pezeshkpour GH. AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML): comparison to non-AIDS PML with in situ hybridization and immunohistochemistry. Neurology 1990;40:1073-1078.
- Altés J, Salas A, Ricart C, Villalonga C, Riera M, Casquero P. Toxoplasmosis cerebral en pacientes con SIDA. Arch Neurobiol (Madr) 1989;52;Supl.1:121-126.
- Alvarez R, Graus F, Abós J, et al. Vasculopatía postherpética. Estudio de tres casos en pacientes inmunodeprimidos. Med Clin (Barc) 1990;95:782-784.
- Amer G, Arranz P, Bayes R, Magallón M, Pastor I, Urrutia G. Manifestaciones neurológicas y neuropsicológicas en sujetos VIH seropositivos asintomáticos. Resultados del primer año de seguimiento. Arch Neurobiol (Madr) 1989;52;Supl.1:68-72.
- Anaissie E, Fainstein V, Samo T, Bodey GP, Sarosi GA. Central nervous system histoplasmosis: an unappreciated complication of the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1988;84:215-217.
- Appleman ME, Marshall DW, Brey RL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in

patients without AIDS who are seropositive for the human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1988;158:193-198.

- Arbaiza D, Pujol M, Conde C, et al. Linfoma cerebral primario en 10 pacientes con SIDA. Estudio clínico-radiológico comparativo con toxoplasmosis cerebral, tuberculoma cerebral y linfoma cerebral en pacientes no inmunodeprimidos. *Med Clin (Barc)* 1992;99:128-131.

- Armstrong D. *Listeria monocytogenes*. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York, 1990:1587-1593.

- Arndt CAS, Walsh TJ, McCully CL, Balis FM, Pizzo PA, Poplack DG. Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid: implications for treating fungal infections of the central nervous system. *J Infect Dis* 1988;157:178-180.

- Arzuaga JA, De la Fuente J, Tebas P, et al. Meningitis tuberculosa en pacientes no infectados por VIH. Presentación de 21 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992;10:576-580.

- Asbury AK, Bird SJ. Disorders of peripheral nerve. En Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, eds. *Diseases of the nervous System. Clinical Neurobiology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992:252-269.

- Asensi V, Cartón JA, Maradona JA, et al. Toxoplasmosis pulmonar. Estudio de 4 casos y revisión de la literatura. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993;11:195-198.

- Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958;81:93-111.

- Ayuso Mateos JL, Bayón Pérez C, Santo-Domingo Carrasco J, de Salas Jiménez de Azcarate J, Olivares D. Psychiatric aspects of patients with HIV infection in the general hospital. *Psychother Psychosom* 1989;52:110-113.

- Bale JF, Jordan MC. Cytomegalovirus. En: McKendall RR, ed. *Viral disease. Handbook of clinical neurology* (Vol. 56). Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1989:263-279.

- Bangham CRM. Retrovirus infections of the nervous system. En: Ebers GC, ed, *Infections and demyelinating disease. Current opinion in Neurology and Neurosurgery*. London, 1993;6:176-181.

- Barquero Jiménez MS, Guerrero Sola A, Villarroel P, Roca V, García Ruiz P, García Urra D. Toxoplasmosis del sistema nervioso central en enfermos inmunodeprimidos. Nuestra experiencia. *Rev Clín Esp* 1990;186:112-115.
- Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome. *Science* 1983;220:868-871.
- Bayer AS, Edwards JE, Seidel JS, Guze LB. *Candida meningitis. Report of seven cases and review of the english literature. Medicine* 1976;55:477-486.
- Behar R, Wiley C, McCutchan JA. Cytomegalovirus polyradiculoneuropathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* 1987;37:557-561.
- Belman AL, Ultmann MH, Horoupian D, et al. Neurological complications in infants and children with acquired immune deficiency syndrome. *Ann Neurol* 1985;18:560-566.
- Belman AL, Lantos G, Horoupian D, et al. AIDS: calcification of the basal ganglia in infants and children. *Neurology* 1986;36:1192-1199.
- Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979;301:126-131.
- Bennett JE. Miscellaneous fungi. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York, 1990;2031-2034.
- Berenguer J, Solera J, Diaz MD, Moreno S, López-Herce JA, Bouza E. Listeriosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1991;13:115-119.
- Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;326:668-672.
- Berger JR, Kaszovitz B, Post JD, Dickinson G. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1987;107:78-87.
- Berger JR, Sheremata WA, Resnick L, et al. Multiple sclerosis-like illness occurring with human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1989;39:324-329.
- Berger JR. Neurosyphilis in human immunodeficiency virus type 1-seropositive individuals. A prospective study. *Arch Neurol* 1991;48:700-702.

- Berger JR (a), Tornatore C, Major EO, et al. Relapsing and remitting human immunodeficiency virus-associated leukoencephalomyelopathy. *Ann Neurol* 1992;31:34-38.
- Berger JR (b), Waskin H, Pall L, Hensley G, Ihmedian I, Post MJD. Syphilitic cerebral gumma with HIV infection. *Neurology* 1992;42:1282-1287.
- Berger JR. Opportunistic infections of the nervous system in AIDS. En: Belman AL, ed. AIDS and the nervous system. American Academy of Neurology, Annual meeting, New York, 1993:31-55.
- Berry CD, Hooton TM, Collier AC, Lukehart SA. Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. *N Engl J Med* 1987;316:1587-1589.
- Bishburg E, Sunderam G, Reichman LB, Kapila R. Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency syndrome and its related complex. *Ann Intern Med* 1986;105:210-213.
- Bishburg E, Eng RHK, Slim J, Perez G, Johnson E. Brain lesions in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1989;149:941-943.
- Blatt SP, Lucey DR, DeHoff D, Zellmer RB. Rhinocerebral Zygomycosis in a patient with AIDS. *J Infect Dis* 1991;164:215-216.
- Bleyer WA, Byrne TN. Leptomeningeal cancer in leukemia and solid tumors. *Curr Probl Cancer* 1988;12:181-238.
- Bolao F, Podzamczar D, Gudiol F. Toxoplasmosis en pacientes con infección por el VIH: diagnóstico y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990;8:376-383.
- Bouslama K, Berlie C, Lons Danis D, Cabane J, Lebas J, Imbert JC. Méningite tuberculeuse sans signe biologique au cours du SIDA. *Ann Med Interne (Paris)* 1991;142:227-228.
- Bouza E, Martín-Scapa C, Bernaldo de Quirós JCL, et al. High prevalence of tuberculosis in AIDS patients in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7:785-788.
- Bredesen DE. Implications of acquired immunodeficiency syndrome for neurological pathophysiology. En: Roseblum ML, Levy RM, Bredesen DE, eds. AIDS and the nervous system. Raven Press, New York, 1988:377-387.
- Brew BJ, Bhalla RB, Fleisher M, et al. Cerebrospinal fluid B2 microglobulin in

- patients infected with human immunodeficiency virus. *Neurology* 1989;39:830-834.
- Brew BJ. MS-like leukoencephalopathy in HIV-1. *Neurology* 1991;41:1166.
 - Brew BJ, Miller J. Transient ischaemic attacks (TIA's) in HIV-1 infection (abstract). IX International Conference on AIDS, Berlin, 1993:417.
 - Bruinsma-Adams IK. AIDS presenting as *Candida albicans* meningitis: a case report. *AIDS* 1991;5:1268-1269.
 - Budka H. Multinucleated giant cells in brain: a hallmark of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Neuropathol (Berl)* 1986;69:253-258.
 - Bukasa KS-S, Sindic CJM, Bodeus M, Burtonboy G, Laterre C, Sonnet J. Anti-HIV antibodies in the CSF of AIDS patients: a serological and immunoblotting study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1063-1068.
 - Byrne E, Brophy BP, Perret LV. Nocardia cerebral abscess: new concepts in diagnosis, management, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:1038-1045.
 - Cabello A. Miopatía asociada a la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Arch Neurobiol (Madr)* 1989;52;Supl.1:104-107.
 - Calabrese LH, Proffitt MR, Levin KH, et al. Acute infection with the human immunodeficiency virus (HIV) associated with acute brachial neuritis and exanthematous rash. *Ann Intern Med* 1987;107:849-851.
 - Calabrese LH. Vasculitis and infection with the human immunodeficiency virus. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:131-147.
 - Canessa A, Del Bono V, De Leo P, Piersantelli N, Terragna A. Cotrimoxazole therapy of *Toxoplasma gondii* encephalitis in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:125-130.
 - Cárcaba V, Rodríguez Junquera M, Carcía Amorín Z, et al. Leucoencefalitis necrotizante, una forma infrecuente de presentación de la encefalopatía por VIH. *An Med Intern (Madrid)* 1991;8:235-237.
 - Cárcaba V, Cartón JA, Morís J, et al. Tuberculosis e infección por VIH. Evaluación de 132 casos. *Rev Clin Esp* 1993;193:12-16.
 - Casabona J, Sánchez E, Graus F, Abós J. Supervivencia de los enfermos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida con formas de presentación neurológicas. *Med Clin (Barc)* 1990;95:476-477.

- Casado Naranjo I, Toledo Santos JA, Antolin Rodriguez MA. Ischemic stroke as the sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Stroke* 1992;23:117-118.
- Castro Guardiola A, Ocaña Rivera I, Gasser Laguna I, et al. Estudio de 16 casos de infección por *Cryptococcus neoformans* en pacientes con SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9:90-94.
- Centers for Disease Control. Current trends: Classification system for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy associated virus infections. *MMWR* 1986;35:334-339.
- Cervelló A, Morera J, López-Trigo J, Escudero J, Lominchar J. Afección medular por el virus de la inmunodeficiencia humana. Mielopatía vacuolar. *Arch Neurobiol (Madr)* 1989;52;Supl.1:73-78.
- Ciricillo SF, Rosenblum ML. Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg* 1990;73:720-724.
- Clark RA, Greer D, Atkinson W, Valainis GT, Hyslop N. Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1990;12:768-777.
- Cohn JA, McMeeking A, Cohen W, Jacobs J, Holzman RS. Evaluation of the policy of empiric treatment of suspected *Toxoplasma* encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:521-526.
- Conway SP. Pneumococcal and other gram-positive coccal meningitides. En: Lambert HP, ed. *Infections of the central nervous system*. B.C. Decker Inc, Philadelphia, 1991;125-149.
- Cooper BH, Silva-Hutner M. Levaduras de importancia médica. En: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ, Shadomy HJ, eds. *Manual de Microbiología Clínica*. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1987:660-678.
- Coopman SA, Stern RS. Cutaneous drug reactions in human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1991;127:714-717.
- Corbella X, Mascaró J, Santín M, Carratalà J. Insuficiencia renal aguda por sulfadiacina en el tratamiento de una toxoplasmosis cerebral. *Rev Clín Esp* 1992;190:330-331.

- Cornblath DR, McArthur JC, Kennedy PGE, Witte AS, Griffin JW. Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol* 1987;21:32-40.
- Cornblath DR. Treatment of the neuromuscular complications of human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 1988;23(suppl):88-91.
- Cruz Martínez A, Lara M, Villoslada C. Neuropatía periférica en la infección por VIH. *Arch Neurobiol (Madr)* 1989;52;Supl.1:79-92.
- Cruz Martínez A, Rábano J, Villoslada C, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as first manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1990;30:379-383.
- Cuadrado LM, Guerrero A, Asenjo JALG, Martín F, Palau E, García-Urra DG. Cerebral mucormycosis in two cases of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 1988;45:109-111.
- Chaisson RE, Volberding PA. Clinical manifestations of HIV infection. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York, 1990:1059-1092.
- Chalmers AC, Greco CM, Miller RG. Prognosis in AZT myopathy. *Neurology* 1991;41:1181-1184.
- Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990;40:435-438.
- Chamberland ME, Curran JW. Epidemiology and prevention of AIDS and HIV infection. En Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York, 1990:1029-1046.
- Chambers ST, Hendrickse WA, Record C, Rudge P, Smith H. Paradoxical expansion of intracranial tuberculomas during chemotherapy. *Lancet* 1984;2:181-184.
- Cheng-Mayer C, Weiss C, Seto D, Levy JA. Isolates of human immunodeficiency virus type 1 from the brain may constitute a special group of the AIDS virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:8575-8579.
- Chimelli L, de Freitas MRG, Bazin AR, Mhiri C, Scaravilli F, Gray F. Encéphalo-myélo-radicalite à cytomégalo-virus au cours du syndrome d'immuno-déficience acquise. *Rev Neurol (Paris)* 1990;146:354-360.

- Dal Pan GJ, McArthur JH, Aylward E, et al. Patterns of cerebral atrophy in HIV-1-infected individuals: results of a quantitative MRI analysis. *Neurology* 1992;42:2125-2130.
- Dal Pan GJ, Glass J, Belden M, McArthur J. Clinico-pathologic correlations of HIV-associated vacuolar myelopathy (abstract). *Neurology* 1993;43;suppl.2:A266.
- Dalakas MC, Pezeshkpour GH. Neuromuscular diseases associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 1988;23(suppl):38-48.
- Dalakas MC, Yarchoan R, Spitzer R, Elder G, Sever JL. Treatment of human immunodeficiency virus-related polyneuropathy with 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine. *Ann Neurol* 1988;23(suppl):92-94.
- Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen G, Griffin L. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1098-1105.
- Dalal PM, Dalal KP. Cerebrovascular manifestations of infectious disease. En: Toole JF, ed. *Vascular diseases, part III. Handbook of clinical neurology (Vol. 55)*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1989:411-441.
- Davidson PT, Le HQ. Drug treatment of tuberculosis-1992. *Drugs* 1992;43:651-673.
- De La Monte SM, Ho DD, Schooley RT, Hirsch MS, Richardson EP. Subacute encephalomyelitis of AIDS and its relation to HTLV-III infection. *Neurology* 1987;37:562-569.
- De La Paz R, Enzmann D. Neuroradiology of acquired immunodeficiency syndrome. En: Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, eds. *AIDS and the nervous system*. Raven Press, New York, 1988:121-153.
- Del Arco Galán C, Santos Gil I, García-Polo I, Noguero Asensio A. Meningitis por *Candida* en paciente VIH positivo. Un caso de evolución fatal. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990;8:591.
- Delemarre FGA, Steinhagen A, Snijders F, et al. Restoration of the toxoplasmastatic activity of monocytes from AIDS patients during in vivo treatment with interferon-gamma. *J Infect Dis* 1993;168:516-518.
- Denning DW, Anderson J, Rudge P, Smith H. Acute myelopathy associated with primary infection with human immunodeficiency virus. *Br Med J* 1987;294:143-144.
- Des Prez RM, Heim CR. *Mycobacterium tuberculosis*. En: Mandell GL, Douglas RG,

- Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, New York, 1990:1877-1906.
- Devinsky O, Cho E, Petito CK, Price RW. Herpes zoster myelitis. *Brain* 1991;114:1181-1196.
 - Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *Ann Intern Med* 1974;80:176-181.
 - Diamond RD. *Cryptococcus neoformans*. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, New York, 1990:1980-1989.
 - Díez Manglano J, Callau Barrio MP. Linfoma primario del sistema nervioso central. *Rev Clín Esp* 1991;188:41-43.
 - Dismukes WE. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988;157:624-628.
 - Dix RD, Waitzman DM, Follansbee S, et al. Herpes simplex virus type II encephalitis in two homosexual men with persistent lymphadenopathy. *Ann Neurol* 1985;17:203-206.
 - Dix RD, Bredesen DE. Opportunistic viral infections in acquired immunodeficiency syndrome. En: Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, eds. AIDS and the nervous system. Raven Press, New York, 1988:221-261.
 - D'Olhaberriague L, Garcés JM, García-Conesa J, Soler-Singla L, Hernández A, Oliveras C. Neurosífilis en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1989;93:341-343.
 - Dylewsky J, Thibert L. Failure of tuberculosis chemotherapy in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Infect Dis* 1990;162:778-779.
 - Echevarría JM, Martínez-Martín P, Téllez A, et al. Aseptic meningitis due to varicella-zoster virus: serum antibody levels and local synthesis of specific IgG, IgM and IgA. *J Infect Dis* 1987;155:959-967.
 - Edelstein H, Knight RT. Severe parkinsonism in two AIDS patients taking prochlorperazine. *Lancet* 1987;2:341-342.
 - Edwards JE. *Candida species*. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, New York, 1990:1943-1958.

- Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae* (group B Streptococcus). En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, New York, 1990;1554-1563.
- Ehni WF, Ellison RT. Spontaneous *Candida albicans* meningitis in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. Am J Med 1987;83:806-807.
- Eidelberg D, Sotrel A, Vogel H, Walker P, Kleefeld J, Crumpacker CS. Progressive polyradiculopathy in acquired immune deficiency syndrome. Neurology 1986;36:912-916.
- Eilam Y, Polacheck I, Ben-Gigi G, Chernichovsky D. Activity of phenothiazines against medically important yeasts. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:834-836.
- Elovaara I, Iivanainen M, Poutiainen E, et al. CSF and serum B-2-microglobulin in HIV infection related to neurological dysfunction. Acta Neurol Scand 1989;79:81-87.
- Ena J, Crespo MJ, Valls V, De Salamanca RE. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid: a useful test for meningeal tuberculosis, even in patients with AIDS. J Infect Dis 1988;158:896.
- Engstrom JW, Lowenstein DH, Bredesen DE. Cerebral infarctions and transient neurologic deficits associated with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1989;86:528-532.
- Epstein LG, Sharer LR, Goudsmit J. Neurological and neuropathological features of human immunodeficiency virus infection in children. Ann Neurol 1988;23(suppl):19-23.
- Fenelon G, Bolgert F, Dehen H. Les manifestations neurologiques du syndrome d'immuno-dépression acquise (SIDA). Rev Neurol (Paris) 1986;142:97-106.
- Férez A, Fajardo MT, Estellés MA, et al. Bacteriemia por *Streptococcus agalactiae* en adultos. Presentación de 6 casos. Enferm Infecc Microbiol Clin 1991;9:354-356.
- Ferrer X, Aguilar M, Arbizu T, et al. Alteraciones de los pequeños vasos cerebrales en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Neurología 1991;6:238-241.
- Fischl MA, Pitchenik AE, Spira TJ. Tuberculous brain abscess and toxoplasma encephalitis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. JAMA 1985;253:3428-3430.
- Fountas IW, Toma E, Cameron W, et al. The natural history of progressive multifocal leucoencephalopathy in HIV patients (abstract). IX International Conference on AIDS. Berlin, 1993:279.

- Fraimow HS, Wormeser GP, Coburn KD, Small CB. Salmonella meningitis and infection with HIV. *AIDS* 1990;4:1271-1273.
- Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York city. *N Engl J Med* 1993;328:521-526.
- Friedman-Klein AE, Laubenstein LJ, Rubinstein P, et al. Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Ann Intern Med* 1982;96:693-700.
- Fuller GN, Jacobs JM, Guilloff RJ. Subclinical peripheral nerve involvement in AIDS: an electrophysiological and pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:318-324.
- Gallo R, Sarin P, Gelmann E, et al. Isolation of human T-cell leukaemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:865-867.
- Gastaut JL, Gastaut JA, Pellissier JF, Tapko JB, Weill O. Neuropathies périphériques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Une étude prospective de 56 sujets. *Rev Neurol (Paris)* 1989;145:451-459.
- Gastaut JL, Nicoli F, Somma-Mauvais H, et al. Hémichorée-hémiballisme et toxoplasmose au cours du SIDA. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:785-788.
- Gateley A, Gander RM, Johnson PC, Kit S, Otsuka H, Kohl S. Herpes simplex virus type 2 meningoencephalitis resistant to acyclovir in a patient with AIDS. *J Infect Dis* 1990;161:711-715.
- Gatell Artigas JM, Clotet Sala B, Podzamczar Palter D, Miró Meda JM. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Ediciones científicas y técnicas, Barcelona, 1992.
- Gatell JM, Soriano E, González-Lahoz J. Epidemiología de la infección por VIH-1 y del SIDA. En: Gatell Artigas JM, Clotet Sala B, Podzamczar Palter D, Miró Meda JM, eds. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Ediciones científicas y técnicas, Barcelona, 1992:39-48.
- Gaut P, Wongg PK, Meyer RD. Pyomyositis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1988;148:1608-1610.
- Giménez-Esparza Vich JA, Gomez Trujillo FM, Cárdenas Martínez A, Juárez Fernández C. Meningitis por Candida en una mujer seropositiva al virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1989;18:719.

- Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527-532.
- Godeau B, Bachir D, Schaeffer A, et al. Severe pneumococcal sepsis and meningitis in human immunodeficiency virus-infected adults with sickle cell disease. *Clin Infect Dis* 1992;15:327-329.
- González Quijada S, Pedrajas Navas JM, Borregón Carretero SJ, Téllez Molina MJ. Meningitis criptocócica en paciente con SIDA: tratamiento combinado con anfotericina B y fluconazol, y niveles altos de adenosina deaminasa en el líquido cefalorraquídeo. *Rev Clín Esp* 1992;190:375.
- González-Clemente JM, Miró JM, Pedrol E, et al. Toxoplasmosis encefálica en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Estudio clínico-radiológico y resultados terapéuticos de 78 episodios. *Med Clin (Barc)* 1990;95:441-446.
- González-Lahoz JM, Adrados M, Ortega A. Tuberculosis: tratamiento y tendencias. *Pub Of SEISIDA* 1993;4:123-124.
- González-Scarano F. Biology of HIV-1. En: Belman AL, ed. *AIDS and the nervous system*. American Academy of Neurology, Annual meeting, New York 1993:3-14.
- Graus F, Zamora L, Abós J, Miró JM, Gatell JM. Complicaciones neurológicas en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) o con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9;Supl.1:47-58.
- Gray F, Chimelli L, Mohr M, Clavelou P, Scaravilli F, Poirier J. Fulminating multiple sclerosis-like leukoencephalopathy revealing human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1991;41:105-109.
- Gross FJ, Mindel JS. Pseudotumor cerebri and Guillain-Barré syndrome associated with human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1991;41:1845-1846.
- Guisado F, Maestre JF, Sánchez JC, Espigares A, Vilches RM, García MT. Tuberculomas cerebrales. Estudio de 7 casos y revisión de la literatura. *Neurología (Esp.)* 1987;2:23-29.
- Gurney ME, Apatof BR, Spear GT, et al. Neuroleukin: a lymphokine product of lectin-stimulated T cells. *Science* 1986;234:574-581.
- Gutiérrez Molina M, Morales Bastos C, Jiménez Sánchez F, González Peramato P,

- Suárez Mier MP. Neuropatología de la infección VIH. Arch Neurobiol (Madr) 1989;52;Supl.1:30-44.
- Gutiérrez Molina M. Neuropatología de la encefalitis VIH. Arch Neurobiol (Madr) 1989;52;Supl.1:45-61.
 - Haase AT. Lentiviruses. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, New York, 1990:1341-1344.
 - Hamburg MA, Koenig S, Fauci AS. Immunology of AIDS and HIV infection. En: Mandell GI, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, New York, 1990:1046-1059.
 - Hameroff SB, Eckholdt JW, Lindenberg R. Cerebral phycomycosis in a heroin addict. Neurology 1970;20:261-265.
 - Hamilton JR, Noble A, Denning DW, Stevens DA. Performance of Cryptococcus antigen latex agglutination kits on serum and cerebrospinal fluid specimens of AIDS patients before and after pronase treatment. J Clin Microbiol 1991;29:333-339.
 - Harburg TD, Leonard HA, Kimbrough RC, Jones SR. Group B streptococcal meningitis appearing as acute deafness in an adult. Arch Neurol 1984;41:214-216.
 - Harris AA, Segreti J, Kessler HA. The neurology of AIDS. En: McKendall RR, ed. Viral disease. Handbook of clinical neurology (Vol. 56). Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1989:489-506.
 - Harrison MJG, McAllister RH. Neurologic complications of HIV infection. En: Lambert HP, ed. Infections of the central nervous system. B.C. Decker Inc, Philadelphia, 1991:343-360.
 - Haverkos HW. Assessment of therapy for toxoplasma encephalitis. The TE study group. Am J Med 1987;82:907-914.
 - Hawkins CP, McLaughlin JE, Kendall BE, McDonald WI. Pathological findings correlated with MRI in HIV infection. Neuroradiology 1993;35:264-268.
 - Hay RJ. Antifungal therapy and the new azole compounds. J Antimicrob Chemother 1991;28:35-46.
 - Hénin D, Hauw J-J. The neuropathology of AIDS. En: McKendall RR, ed. Viral disease. Handbook of clinical neurology (Vol 56). Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1989:507-524.
 - Hicks CB, Benson PM, Lupton GP, Tramont EC. Seronegative secondary syphilis in

a patient infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) with Kaposi sarcoma. A diagnostic dilemma. *Ann Intern Med* 1987;107:492-495.

- Hoffman PM, Panitch HS. Retrovirus infections including visna. En: McKendall RR, ed. *Viral disease. Handbook of clinical neurology* (Vol. 56). Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1989:453-466.

- Holman RC, Janssen RS, Buehler JW, Zelasky MT, Hooper WC. Epidemiology of progressive multifocal leukoencephalopathy in the United States: analysis of national mortality and AIDS surveillance data. *Neurology* 1991;41:1733-1736.

- Holtz HA, Lavery DP, Kapila R. Actinomycetales infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985;102:203-205.

- Hollander H, Golden J, Mendelson T, Cortland D. Extrapyrimal symptoms in AIDS patients given low dose metoclopramide or chlorpromazine. *Lancet* 1985;2:1186.

- Holliman RE, Johnson JD, Savra D. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in association with AIDS using the polymerase chain reaction. *Scand J Infect Dis* 1990;22:240-244.

- Hooper DC. Candidiasis. En: Harris AA, ed. *Microbial disease. Handbook of clinical neurology* (Vol. 52). Elsevier science publishers, Amsterdam, 1988;397-407.

- Igual R, Asencio R. Meningitis por *Streptococcus agalactiae* en un adulto previamente sano. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1989;7:84-85.

- Illa I, Nath A, Dalakas M. Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: similarities with seronegative polymyositis. *Ann Neurol* 1991;29:474-481.

- Jacobson MA. Mycobacterial diseases: Tuberculosis and *Mycobacterium avium complex*. En: Sande MA, Volberding PA, eds. *The medical management of AIDS*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1990:291-303.

- Janssen RS. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a working group of the American Academy of Neurology AIDS task force. *Neurology* 1991;41:778-785.

- Janssen RS, Nwanyanwu OC, Selik RM, Stehr-Green JK. Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. *Neurology* 1992;42:1472-1476.

- Jemsek J, Greenberg SB, Taber L, Harvey D, Gershon A, Couch RB. Herpes zoster-

associated encephalitis: clinicopathologic report of 12 cases and review of the literature. *Medicine* 1983;62:81-97.

- Jinkins JR. Computed tomography of intracranial tuberculosis. *Neuroradiology* 1991;33:126-135.

- Johns DR, Tierney M, Felsenstein D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1987;316:1569-1572.

- Johnson RT. Pathogenesis of HIV infections. En: Belman AL, ed. *AIDS and the nervous system*. American Academy of Neurology, Annual meeting, New York, 1993:169-177.

- Jones TC. Cestodes (Tapeworms). En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York, 1990;2151-2157.

- Kalles CP, Holzman RS. Listeriosis in patients with HIV infection: clinical manifestations and response to therapy. *J Acq Immun Def Synd* 1990;3:139-143.

- Kamin SS, Petito CK. Vacuolar myelopathy in immunocompromised non-AIDS patients (abstract). *J Neuropathol Exp Neurol* 1988;47:385.

- Kaminski ZC, Kapila R, Sharer LR, Kloser P, Kaufman L. Meningitis due to *Prototheca wickerhamii* in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15:704-706.

- Kantor HL, Emsellen HA, Hogg JE, Simon GL. *Candida albicans* meningitis in a parenteral drug abuser. *South Med J* 1984;77:404-405.

- Keane JR. Neuro-ophthalmologic signs of AIDS: 50 patients. *Neurology* 1991;41:841-845.

- Kiebertz KD, Giang DW, Schiffer RB, Vakil N. Abnormal vitamin B12 metabolism in human immunodeficiency virus infection. Association with neurological dysfunction. *Arch Neurol* 1991;48:312-314.

- Kiebertz KD, Eskin TA, Ketonen L, Tuite MJ. Opportunistic cerebral vasculopathy and stroke in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 1993;50:430-432.

- Kingsley DPE, Hendrickse WA, Kendall BE, Swash M, Singh V. Tuberculous meningitis: role of CT in management and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:30-36.

- Kirchhoff LV. *Trypanosoma species* (American Trypanosomiasis, Chagas Disease): Biology of Trypanosomes. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, New York, 1990;2077-2084.
- Kocen RS. Tuberculosis of the nervous system. En: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, eds. Diseases of the nervous system. Clinical neurobiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992:1371-1379.
- Koppel BS, Wormser GP, Tuchman AJ, Maayan S, Hewlett D, Daras M. Central nervous system involvement in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Neurol Scand* 1985;71:337-353.
- Koralnik IJ, Hirschel B. EEG findings in asymptomatic HIV. *Neurology* 1993;43:635-636.
- Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M, et al. Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103:533-538.
- Krumholz HM, Sande MA, Lo B. Community-acquired bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome: clinical presentation, bacteriology, and outcome. *Am J Med* 1989;86:776-779.
- Krupp LB, Lipton RB, Swerdlow ML, Leeds NE, Llena J. Progressive multifocal leukoencephalopathy: clinical and radiographic features. *Ann Neurol* 1985;17:344-349.
- Kwom-Chung KJ, Rhodes JC. Encapsulation and melanin formation as indicators of virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1986;51:218-223.
- Labauge R, Pagès M, Blard JM, Coubes P, Onnient Y. Polyradiculonévrite aiguë après injection intra-veineuse d'héroïne, séropositivité HIV constatée trois ans plus tard. *Rev Neurol (Paris)* 1989;145:69-72.
- Labauge R, Pages M, Tourniaire D, Blard JM. Infarctus pontique, syphilis nerveuse et infection par le VIH. *Rev Neurol (Paris)* 1991;147:406-408.
- Laguna F, Adrados M, Díaz F, et al. AIDS and tuberculosis in Spain. A report of 140 cases. *J Infect* 1991;23:139-144.
- Laguna F, Adrados M, Ortega A, González-Lahoz JM. Tuberculous meningitis with acellular cerebrospinal fluid in AIDS patients. *AIDS* 1992;6:1165-1167.
- Larsen RA, Leal MAE, Chan LS. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;113:183-187.

- Lees AJ, MacLeod AF, Marshall J. Cerebral tuberculomas developing during treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* 1980;1:1208-1211.
- Léger JM, Bolgert F, Bouche P, et al. Système nerveux périphérique et infection par le VIH. 13 cas. *Rev Neurol (Paris)* 1988;144:789-795.
- Léger JM, Bouche P, Bolgert F, et al. The spectrum of polyneuropathies in patients infected with HIV. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1369-1374.
- Lehigh JR, JC, BK, and other polyomaviruses (progressive multifocal leukoencephalopathy). En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York, 1990:1200-1203.
- Leonard JM, Des Prez RM. Tuberculous meningitis. En: Scheld WM, Wispelwey B, eds. *Meningitis*. Infect Dis Clin North Am. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1990;769-787.
- Lerner PI. *Nocardia species*. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York, 1990:1926-1932.
- Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 1985;62:475-495.
- Levy RM, Rosenbloom S, Perret LV. Neuroradiologic findings in AIDS: a review of 200 cases. *AJR* 1986;147:977-983.
- Levy RM (a), Janssen RS, Bush TJ, Rosenblum ML. Neuroepidemiology of acquired immunodeficiency syndrome. En: Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, eds. *AIDS and the nervous system*. Raven Press, New York, 1988;13-27.
- Levy RM (b), Bredesen DE, Rosenblum ML. Opportunistic central nervous system pathology in patients with AIDS. *Ann Neurol* 1988;23(suppl):7-12.11
- Levy RM, Bredesen DE. Central nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency. En: Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, eds. *AIDS and the nervous system*. Raven Press, New York, 1988;29-63.
- Lipkin WI, Parry G, Kiprov D, Abrams D. Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy. *Neurology* 1985;35:1479-1483.
- López MT, Lluch M, Fernández Solá J, Coca A, Urbano-Márquez A. Meningitis tuberculosa de presentación atípica en un paciente con infección por el virus de la

inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1992;98:543-544.

- López-Trigo J, Escudero J, Lominchar J, Morera J, Cervelló A, Sancho J. Estudio neurofisiológico en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Arch Neurobiol (Madr)* 1989;52;Supl.1:93-103.

- Loyd JE, Des Prez RM, Goodwin RA. *Histoplasma capsulatum*. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, New York, 1990;1989-1999.

- Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15:211-222.

- Llibre Codina JM, Bonet Simó JM, Gutiérrez Jordán U, Tor Aguilera J. Hemibalismo en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida: una complicación infrecuente secundaria a patología oportunista del sistema nervioso central. *Med Clin (Barc)* 1990;95:717.

- Macarrón J, Lahoz CH, Guisasola L, Moreno A, Astudillo A. Leucoencefalopatía multifocal progresiva como única manifestación de SIDA: a propósito de un caso. *Rev Neurol (Barcelona)* 1987;15:183-187.

- Mahieux F, Gray F, Fenelon G, et al. Acute myeloradiculitis due to cytomegalovirus as the initial manifestation of AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:270-274.

- Malouf R, Jacqueline G, Dobkin J, Brust JCM. Neurologic disease in human immunodeficiency virus-infected drug abusers. *Arch Neurol* 1990;47:1002-1007.

- Mallolas J, Latorre X, Gatell JM, et al. Análisis clínico de los primeros 145 casos consecutivos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Med Clin (Barc)* 1988;91:721-724.

- March Ayuela P. Situación actual de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1991;97:463-472.

- Marín Casanova P, Carcía Martos P, Fernández Gutiérrez del Alamo C, García Herruzo J, Escribano Moriana JC, Aznar Martín A. Nocardiosis en paciente con SIDA. *Rev Clín Esp* 1991;188:83-84.

- Marra C. Diagnosis and treatment of CNS infections associated with HIV infection. En: Price R, ed. AIDS and the nervous system. American Academy of Neurology, Annual Meeting, San Diego, 1992;31-44.

- Martínez P, Muñoz J, Santamaría JM, et al. Infección aguda sintomática por el VIH.

- A propósito de 10 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992;10:205-210.
- Martínez Gil A, Bustillo JM, García Martín C, Martí Cabanes J. Meningitis por *Candida* en paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Neurología (Esp)* 1987;2:256-257.
 - Martínez-Martín P, González Lahoz J, Perea M, Estévez E, Rapún JL. Síndrome hiperkinético como manifestación inicial de SIDA. *Neurología (Esp.)* 1986;1:129-132.
 - Martínez-Martín P, Estévez Guerra E, Perea Folgueras M, Rapún Pac JL. Vasculitis infecciosas del sistema nervioso central. En: Anciones Rodríguez B, ed. *Vasculitis y sistema nervioso*. VII Congreso Nacional de Neurología, Editorial MCR, Oviedo, 1987:61-87.
 - Martínez-Martín P (a), Díez-Tejedor E, Grupo Colaborativo Multicéntrico. Complicaciones neurológicas del SIDA. Panorámica según una encuesta hospitalaria multicéntrica. *Arch Neurobiol (Madr)* 1989;52;Supl.1:23-29.
 - Martínez-Martín P (b), Sáenz Lope E, Estévez Guerra E, Rapún Pac JL. Meningitis infecciosas del adulto: Experiencia clínica de tres años. *Neurología (Esp.)* 1989;4:82-87.
 - Martínez-Martín P (c), Herreros A, Rapún Pac JL. Meningitis tuberculosa y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Arch Neurobiol (Madr)* 1989;52;Supl.1:127-134.
 - Martínez-Martín P. Hemichorea-hemiballism in AIDS. *Mov Disord* 1990;5:180.
 - Martini L, Vion Ph, Le Gangneux E, Grandpierre G, Becquet D. SIDA et myasthénie: une association exceptionnelle. *Rev Neurol (Paris)* 1991;147:395-397.
 - Masliah E, Achim CL, Ge N, DeTeresa R, Terry RD, Wiley CA. Spectrum of human immunodeficiency virus-associated neocortical damage. *Ann Neurol* 1992;32:321-329.
 - Mastroianni CM, Paoletti F, Valenti C, Vullo V, Jirillo E, Delia S. Tumor necrosis factor (TNF) and neurological disorders in HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:219-221.
 - Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia. Initial manifestations of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981;305:1431-1438.
 - Mateos Rodríguez F, Fuertes Martín A, Alcázar Montero MC, Jiménez López A. Aneurisma arterial y miositis secundarios a bacteriemia por *Salmonella typhimurium* en

- paciente con infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1992;98:557-558.
- Matthews R, Burnie J, Smith D, Clark I, Midgley J, Conolly M. Candida y SIDA: Evidencia de anticuerpos protectores. *Lancet (Ed. Esp.)* 1988;13:390-393.
 - Mayeux R, Stern Y, Tang M-X, et al. Mortality risks in gay men with human immunodeficiency virus infection and cognitive impairment. *Neurology* 1993;43:176-182.
 - Mazzarello P, Poloni M, Ceroni M, Scelsi R. Is progressive multifocal leukoencephalopathy associated with intrathecal IgG synthesis? *J Neuroimmunol* 1985;10:167-172.
 - McAllister RH, Hems MV, Harrison MJG, et al. Neurological and neuropsychological performance in HIV seropositive men without symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:143-148.
 - McArthur JC, Cohen BA, Farzedegan H, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in homosexual men with and without neuropsychiatric findings. *Ann Neurol* 1988;23(suppl):34-37.
 - McArthur JC, Johnson RT. Primary infection with human immunodeficiency virus. En: Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, eds. *AIDS and the nervous system*. Raven Press, New York, 1988:183-201.
 - McArthur JC, Sipos E, Cornblath DR, et al. Identification of mononuclear cells in CSF of patients with HIV infection. *Neurology* 1989;39:66-70.
 - McArthur JC, Nance-Sproson TE, Griffin DE, et al. The diagnostic utility of elevation in cerebrospinal fluid B2 microglobulin in HIV-1 dementia. *Neurology* 1992;42:1707-1712.
 - McArthur JC. Neurologic manifestations of human immunodeficiency virus infection. En: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, eds. *Diseases of the nervous system. Clinical neurobiology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992:1312-1330.
 - McArthur JC. HIV-associated CNS syndromes. En: Belman AL, ed. *AIDS and the nervous system*. American Academy of Neurology, Annual Meeting, New York, 1993:15-29.
 - McCabe RE, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone,

New York, 1990;2090-2103.

- Metze K, Maciel JA. AIDS and Chagas' disease. *Neurology* 1993;43:447-448.
- Medical Research Council Report: Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* 1948;1:582-596.
- Micozzi MS, Wetli CV. Intravenous amphetamine abuse, primary cerebral mucormycosis, and acquired immunodeficiency. *J Forensic Sci* 1985;30:504-510.
- Miller EN, Satz P, Visscher B. Computerized and conventional neuropsychological assessment of HIV-1-infected homosexual men. *Neurology* 1991;41:1608-1616.
- Miller JR, Barrett RE, Britton CB et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a male homosexual with T-cell immune deficiency. *N Engl J Med* 1982;307:1436-1438.
- Miller RG (a), Parry GJ, Pfaeffl W, Lang W, Lippert R, Kiprov D. The spectrum of peripheral neuropathy associated with ARC and AIDS. *Muscle Nerve* 1988;11:857-863.
- Miller RG (b), Kiprov DD, Parry G, Bredesen DE. Peripheral nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome. En: Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, eds. *AIDS and the nervous system*. Raven Press, New York, 1988:65-78.
- Miller RG, Carson PJ, Moussavi RS, Green AT, Baker AJ, Weiner MW. Fatigue and myalgia in AIDS patients. *Neurology* 1991;41:1603-1607.
- Milligan SA, Katz MS, Craven PC, Strandberg DA, Russell IJ, Becker RA. Toxoplasmosis presenting as panhypopituitarism in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1984;77:760-764.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Vigilancia del SIDA en España. Informe Trimestral N° 2/93. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 1993.
- Miralles R, Garcés JM, Gallén M, et al. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: estudio descriptivo y análisis de la supervivencia en 73 casos. *Med Clin (Barc)* 1990;94:401-405.
- Miró JM. Control del paciente adulto infectado por el VIH. En: Gatell Artigas JM, Clotet Sala B, Podzamczar Palter D, Miró Meda JM, eds. *Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento*. Ediciones Científicas y Técnicas, Barcelona,

1992:69-95.

- Mizutani T, Kurosawa N, Matsuno Y, Miyagawa M, Matsuya S, Aiba T. Atypical manifestations of tuberculous meningitis. *Eur Neurol* 1993;33:159-162.
- Moeller AA, Backmund HC. Ventricle brain ratio in the clinical course of HIV infection. *Acta Neurol Scand* 1990;81:512-515.
- Montejo M, Aguirrebengoa K, Urkijo JC, et al. Piomiositis en SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990;8:441-442.
- Montilla P, Torroba L, Padilla JC, Suarez-Figueroa M, Sendagorta A, Buzón LM. Coriorretinitis luética y VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1989;7:282-283.
- Munding A, Adam T, Ott D, et al. CT and MRI: prognostic tools in patients with AIDS and neurological deficits. *Neuroradiology* 1992;35:75-78.
- Muñoz J, Teira R, Zubero Z, Alvarez M, Cisterna R, Santamaría JM. Meningitis por *Candida albicans* en un paciente con SIDA. Tratamiento con fluconazol. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990;8:590-591.
- Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990;113:872-881.
- Nath A, Jankovic J, Pettigrew LC. Movement disorders and AIDS. *Neurology* 1987;37:37-41.
- Nath A, Hobson DE, Russell A. Movement disorders with cerebral toxoplasmosis and AIDS. *Mov Disord* 1993;8:107-112.
- Navia BA (a), Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986;19:517-524.
- Navia BA (b), Petito CK, Gold JWM, Cho E-S, Jordan BD, Price RW. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann Neurol* 1986;19:224-238.
- Navia BA, Price RW. The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as the presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 1987;44:65-69.
- Nielsen SL, Davis RL. Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome. En: Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, eds. *AIDS and the nervous system*. Raven Press, New York, 1988:155-181.

- Nuwer MR, Miller EN, Visscher BR, et al. Asymptomatic HIV infection does not cause EEG abnormalities: results from the multicenter AIDS cohort study (MACS). *Neurology* 1992;42:1214-1219.
- Ochitill HN, Dilley JW. Neuropsychiatric aspects of acquired immunodeficiency syndrome. En: Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, eds. *AIDS and the nervous system*. Raven Press, New York, 1988;315-325.
- Ogawa SK, Smith MA, Brennessel DJ, Lowy FD. Tuberculous meningitis in an urban medical center. *Medicine* 1987;66:317-326.
- Opal SM, Cross A, Palmer M, Almazan R. Group B streptococcal sepsis in adults and infants. Contrasts and comparisons. *Arch Intern Med* 1988;148:641-645.
- Pahissa A, Cruz-Sánchez FF. Transtornos neurológicos en un varón de 28 años con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Conferencia clinicopatológica. *Med Clin (Barc)* 1990;95:348-356.
- Parker JC, McCloskey JJ, Lee RS. The emergence of candidosis: the dominant postmortem cerebral mycosis. *Am J Clin Pathol* 1978;70:31-36.
- Parry GJ. Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 1988;23(suppl):49-53.
- Pascual Calvet J, Pou A, Pedro-Botet J, Gutiérrez Cebollada J. Complicaciones neurológicas no infecciosas asociadas al consumo de heroína. *Arch Neurobiol (Madr)* 1989;52;Supl.1:155-161.
- Peacock JE. Persistent neutrophilic meningitis. En: Scheld WM, Wispelwey B, eds. *Meningitis*. Infect Dis Clin North Am. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1990:747-767.
- Pedrol E, Mallolas J, González-Clemente JM, et al. Criptococosis: presentación de 26 casos. *Med Clin (Barc)* 1992;98:361-365.
- Pendlebury WW, Perl DP, Munoz DG. Multiple microabscesses in the central nervous system: a clinicopathologic study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1989;48:290-300.
- Penn CC, Goldstein E, Bartholomew WR. *Sporothrix schenckii* meningitis in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15:741-743.
- Pérez E, Zulaica D, Cilla G, de Toro P, Arrizabalaga J. Prevalencia de infección por citomegalovirus, herpes simplex, varicella-zoster y *Toxoplasma gondii* en población drogadicta por vía intravenosa. *Ann Med Inter (Barcelona)* 1987;181:595-598.

- Pérez Alvarez L. Etiopatogenia de la infección por el VIH. Arch Neurobiol (Madr) 1989;52;Supl.1:17-22.
- Peris Cuello X, Salgado Remigio A, Gómez Jiménez J, Peracaula Picart R. Síndrome de Guillain-Barré como manifestación inicial de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Rev Clín Esp 1993;192:68.
- Perry S. Treatments of psychiatric complications. En: Belman AL, ed. AIDS and the nervous system. American Academy of Neurology, Annual meeting, New York, 1993:133-143.
- Pestre P, Milandre L, Farnarier P, Gallais H. Hémichorée au cours du syndrome d'immunodéficience acquise. Abcès toxoplasmiques dans le striatum. Rev Neurol (Paris) 1991;147:833-837.
- Petito CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD, George DC, Price RW. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1985;312:874-879.
- Petito CK, Cho ES, Lemann W, Navia BA, Price RW. Neuropathology of acquired immune deficiency syndrome (AIDS): an autopsy review. J Neuropathol Exp Neurol 1986;45:635-646.
- Petito CK. What causes brain atrophy in human immunodeficiency virus infection? Ann Neurol 1993;34:128-129.
- Podzamczar D, Pujol M, Ferrer I, Gudiol F. Tratamiento de la toxoplasmosis cerebral en pacientes con SIDA, con la asociación de clindamicina y pirimetamina. Enferm Infecc Microbiol Clin 1988;6:425-428.
- Polo JM. Transtornos neurológicos tras una infección por virus varicela-zoster. Med Clin (Barc) 1990;95:774-776.
- Pons VG, Jacobs RA, Hollander H. Nonviral infections of the central nervous system in patients with acquired immunodeficiency syndrome. En: Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, eds. AIDS and the nervous system. Raven Press, New York, 1988;263-283.
- Portegies P, de Gans J, Lange JM, et al. Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment. Br Med J 1989;299:819-821.
- Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1992;327:1643-1648.

- Posner JB (a). Secondary neoplastic disease. En: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, eds. Diseases of the nervous system. Clinical neurobiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992:1093-1104.
- Posner JB (b). Paraneoplastic syndromes. En: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, eds, Diseases of the nervous system. Clinical neurobiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992:1105-1120.
- Post MJD, Kursunoglu SJ, Hensley GT, Chan JC, Moskowitz LB, Hoffman TA. Cranial CT in acquired immunodeficiency: spectrum of diseases and optimal contrast enhancement technique. AJNR 1985;6:743-754.
- Post MJD. Neuroimaging of AIDS. En: Belman AL, ed. AIDS and the Nervous System. American Academy of Neurology, Annual Meeting, New York, 1993:65-131.
- Potasman I, Resnick L, Luft BJ, Remington JS. Intrathecal production of antibodies against *Toxoplasma gondii* in patients with toxoplasmic encephalitis and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med 1988;108:49-51.
- Power C, Kong P-A, Crawford TO, et al. Cerebral white matter changes in acquired immunodeficiency syndrome dementia: alterations of the blood-brain barrier. Ann Neurol 1993;34:339-350.
- Pozo Rodríguez F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (I). Med Clin (Barc) 1988;90:779-785.
- Price R, Chernick NL, Horta-Barbosa L, Posner JB. Herpes simplex encephalitis in a anergic patient. Am J Med 1973;54:222-228.
- Price RW, Navia BA. Infections in AIDS and in other immunosuppressed patients. En: Kennedy PG, Johnson RT, eds. Infections of the nervous system. Butterworths, London, 1987;248-273.
- Price RW, Brew BJ. The AIDS dementia complex. J Infect Dis 1988;158:1079-1083.
- Price RW (a), Sidtis J, Rosenblum M. The AIDS dementia complex: some current questions. Ann Neurol 1988;23(suppl):27-33.
- Price RW (b), Sidtis JJ, Navia BA, Pumarola-Sune T, Ornitz DB. The AIDS dementia complex. En: Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, eds. AIDS and the nervous system. Raven Press, New York, 1988:203-218.
- Price RW. Opportunistic infections. En: Johnson RT, ed. Infections of the nervous system. American Academy of Neurology, Annual Courses, Miami, 1990:87-100.

- Price RW. The AIDS dementia complex: pathobiology and treatment. En: Price RW, ed. AIDS and the nervous system. American Academy of Neurology, Annual meeting, San Diego, 1992:9-29.
- Price TA, Digioia RA, Simon GL. Ganciclovir treatment of cytomegalovirus ventriculitis in a patient infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1992;15:606-608.
- Quinlivan EB, Norris M, Bouldin TW, et al. Subclinical central nervous system infection with JC virus in patients with AIDS. J Infect Dis 1992;166:80-85.
- Rabaud C, May Th, Amiel C, et al. Pulmonary toxoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a french nationwide survey, 1990-1992 (abstract). IX International Conference on AIDS, Berlin, 1993:57.
- Reinvang I, Froland SS, Skripeland V. Prevalence of neuropsychological deficit in HIV infection. Incipient signs of AIDS dementia complex in patients with AIDS. Acta Neurol Scand 1991;83:289-293.
- Reitz MS, Gallo RC. Human immunodeficiency virus. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, New York, 1990:1344-1352.
- Reñé R, Aguilar M, Cardenal F, Graus F, Ferrer JE, Peres-Serra J. Leptomenigitis carcinomatosa como complicación de tumores sólidos. Presentación de 17 casos. Neurología 1987;2:19-24.
- Repáraz Padrós J, Regalado de los Cobos J, Uriz Ayestarán J. Lesiones cerebrales en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Enferm Infecc Microbiol Clin 1991;9:85-89.
- Reynolds EF. Antimalarials. En: Reynolds EF, ed. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. The pharmaceutical press, London, 1993:393-411.
- Ribera E (a), Ocaña JM, Martínez-Vázquez JM, Gallofre M, Fernández de Sevilla T, Reñé R. Características clínicas y dificultades diagnósticas de 35 casos de meningitis tuberculosa. Neurología (Esp.) 1987;2:3-8.
- Ribera E (b), Martínez-Vázquez JM, Ocaña I. Adenosina desaminasa en el diagnóstico rápido de la meningitis tuberculosa. Neurología (Esp.) 1987;2:19-22.
- Ribera E (c), Martínez-Vázquez JM, Ocaña I, Segura RM, Pascual C. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of

- tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 1987;155:603-607.
- Ribera E. La lués, ayer y hoy. *Med Clin (Barc)* 1989;93:338-340.
 - Ricart C, Reñé R, Parras F, Salas A, Altés J, Villalonga C. Infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con SIDA. *Arch Neurobiol (Madr)* 1989;52;Supl.1:108-120.
 - Rodesch G, Van Bogaert P, Mavroudakakis N, et al. Neuroradiologic findings in leptomenigeal carcinomatosis: the value interest of gadolinium-enhanced MRI. *Neuroradiology* 1990;32:26-32.
 - Rohr-Le Floch J, Myers P, Gauthier G. Accidents ischémiques cérébraux et méningite tuberculeuse. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:779-782.
 - Roig P, Carrasco R, Salavert M, et al. Tratamiento con fluconazol de la meningitis criptocócica asociada a la infección por VIH. Presentación de cuatro casos. *Rev Clín Esp* 1992;190:125-127.
 - Romero J, Roca V, Picazo JJ, Palau E, Santillana T, De la Torre F. Características de la tuberculosis en pacientes con infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9;Supl.1:38-46.
 - Rosenberg S, Chaves CJ, Higuchi ML, Lopes MBS, Castro LHM, Machado LR. Fatal meningoencephalitis caused by reactivation of *Trypanosoma cruzi* infection in a patient with AIDS. *Neurology* 1992;42:640-642.
 - Rosenblum ML (a), Bredesen DE, Levy RM. Algorithms for the treatment of AIDS patients with neurological diseases. En: Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, eds. *AIDS and the nervous system*. Raven Press, New York, 1988:389-395.
 - Rosenblum ML (b), Levy RM, Bredesen DE, So YT, Wara W, Ziegler JL. Primary central nervous system lymphomas in patients with AIDS. *Ann Neurol* 1988;23(suppl):13-16.
 - Rosenblum ML (c), Levy RM, Bredesen DE. Overview of AIDS and the nervous system. En: Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, eds. *AIDS and the Nervous System*. Raven Press, New York, 1988:1-12.
 - Rosenblum M, Scheck AC, Cronin K, et al. Dissociation of AIDS-related vacuolar myelopathy and productive HIV-1 infection of the spinal cord. *Neurology* 1989;39:892-896.
 - Rubio Gutiérrez A, Portu Zampirain J, Zubizarreta García J, Ayensa Dean C.

Meningitis por *Brucella abortus* en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) 1992;99:678.

- Ruiz I, Almirante B, Ocaña I, et al. Bacteriemias y fungemias en pacientes con SIDA. Estudio de 56 episodios. Enferm Infecc Microbiol Clin 1990;8:548-552.

- Ruiz I, Teira R, Fariña S, Santamaría JM. Pronóstico de la toxoplasmosis cerebral en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Med Clin (Barc) 1990;94:597.

- Rutsaert J, Melot C, Ectors M, Cornil A, De Prez C, Flament-Durand J. Complications infectieuses pulmonaires et neurologiques d'un sarcome de Kaposi. Ann Anat Pathol (Paris) 1980;25:125-138.

- Ryder JW, Croen D, Kleinschmidt-DeMasters BK, Ostrove JM, Straus SE, Cohn DL. Progressive encephalitis 3 months after resolution of cutaneous zoster in a patient with AIDS. Ann Neurol 1986;19:182-188.

- Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. N Engl J Med 1992;326:83-89.

- Sáenz Lope E, Martínez-Martín P, Estévez Guerra E, Rapún Pac JL. Complicaciones neurológicas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en España. Rev Clín Esp 1989;185:268-269.

- Said G, Lacroix C, Chemouilli P, et al. Cytomegalovirus neuropathy in acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study. Ann Neurol 1991;29:139-146.

- Salavert M, Carrasco R, Roig P, Nieto A, Cervelló A, Navarro V. Meningitis por *Candida albicans* en paciente varón infectado por el VIH y fallo al tratamiento con anfotericina-B. Neurología 1991;6:295-298.

- Sánchez Rodríguez C, León Gil C, León Regidor MA, Capell Font S, Pérez Campos A. Candidiasis y candidemia. Reexamen de una problemática actual. Med Clin (Barc) 1985;85:464-471.

- Sánchez-Portocarrero J, Pérez-Cecilia E, Roca V, et al. Meningitis por *Candida albicans* en 2 adictos a drogas por vía parenteral. Revisión de la literatura. Enferm Infecc Microbiol Clin 1993;11:244-249.

- Sánchez-Ramos JR, Factor SA, Weiner WJ, Marquez J. Hemichorea-hemiballismus

associated with acquired immune deficiency syndrome and cerebral toxoplasmosis. *Mov Disord* 1989;4:266-273.

- Santos Gil I, García Polo I, del Arco Galán C, Martínez García MC, Noguero A, Asensio A. Síndrome de secreción inadecuada de ADH asociado a síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Rev Clín Esp* 1991;188:120-122.
- Sanz Martín F. Toxoplasmosis. *Rev Clín Esp* 1972;124:213-226.
- Scaravilli F, Daniel SE, Harcourt-Webster N, Guilloff RJ. Chronic basal meningitis and vasculitis in acquired immunodeficiency syndrome. A possible role for human immunodeficiency virus. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:192-195.
- Schattenkerk JKME, Klöpping C, Speelman JD, van Kettel RJ, Danner SA. Complications of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:726.
- Schoeman J, Hewlett R, Donald P. MR of childhood tuberculous meningitis. *Neuroradiology* 1988;30:473-477.
- Schürmann D, Grünewald Th, Bergmann F, Ruf B. Fansidar for the primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis (abstract). IX International Conference on AIDS, Berlin, 1993:57.
- Seilhean D, Duyckaerts C, Vazeux R, et al. HIV-1-associated cognitive/motor complex: absence of neuronal loss in the cerebral neocortex. *Neurology* 1993;43:1492-1499.
- Selnes OA, McArthur JC, Royal W, et al. HIV-1 infection and intravenous drug use: longitudinal neuropsychological evaluation of asymptomatic subjects. *Neurology* 1992;42:1924-1930.
- Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320:545-550.
- Shen WC, Cheng TY, Lee SK, Ho YJ, Lee KR. Disseminated tuberculomas in spinal cord and brain demonstrated by MRI with gadolinium-DTPA. *Neuroradiology* 1993;35:213-215.
- Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW, et al. Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1993;33:343-349.
- Sigurdsson B, Palsson PA, Grimsson H. Visna, a demyelinating transmissible disease

- of sheep. *J Neuropathol Exp Neurol* 1957;16:389-403.
- Singer C, Berger JR, Bowen BC, Bruce JH, Weiner WJ. Akinetic-rigid syndrome in a 13-year-old girl with HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mov Disord* 1993;8:113-116.
 - Skolnik PR, De La Monte SM. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 52-1990). *N Engl J Med* 1990;323:1823-1833.
 - Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JWM, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immunodeficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983;14:403-418.
 - So YT (a), Holtzman DM, Abrams DI, Olney RK. Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome. Prevalence and clinical features from a population-based survey. *Arch Neurol* 1988;45:945-948.
 - So YT (b), Choucair A, Davis RL, et al. Neoplasms of the central nervous system in acquired immunodeficiency syndrome. En: Rosenblum ML, Levy RM, Bredesen DE, eds. *AIDS and the nervous system*. Raven Press, New York, 1988:285-300.
 - So YT. Neuromuscular complications associated with HIV infection. En: Price R, ed. *AIDS and the nervous system*. American Academy of Neurology, Annual meeting, San Diego, 1992:45-53.
 - So YT. Neuromuscular manifestations of HIV infection. En: Belman AL, ed. *AIDS and the nervous system*. American Academy of Neurology, Annual meeting, New York, 1993:57-64.
 - Soriano E, Mallolas J, Gatell JM, et al. Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients: a case-control study. *AIDS* 1988;2:429-432.
 - Stockstill MT, Kauffman CA. Comparison of cryptococcal and tuberculous meningitis. *Arch Neurol* 1983;40:81-85..
 - Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York, 1990:1962-1972.
 - Sugar AM, Stern JJ, Dupont B. Overview: Treatment of Cryptococcal Meningitis. *Rev Infect Dis* 1990;12:338-348.
 - Suzuki Y, Joh K, Orellana MA, Conley FK, Remington JS. A gene(s) within the H-2D region determines the development of toxoplasmic encephalitis in mice.

Immunology 1991;74:732-739.

- Tartaglione TA, Collier AC, Coombs RW, et al. Acquired immunodeficiency syndrome. Cerebrospinal fluid findings in patients before and during long-term oral zidovudine therapy. *Arch Neurol* 1991;48:695-699.
- Temin H, Mizutani S. RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature* 1970;226:1211-1213.
- Teoh R, Humphries MJ, Hoare RD, O'Mahony G. Clinical correlation of CT changes in 64 Chinese patients with tuberculous meningitis. *J Neurol* 1989;236:48-51.
- Teoh R, Humphries M. Tuberculous meningitis. En Lambert HP, eds. *Infections of the central nervous system*. B.C. Decker Inc, Philadelphia, 1991:189-206.
- Tester-Dalderup CBM. Antiprotozoal drugs. En: Dukes MNG, ed. *Meyler's side effects of drugs. An encyclopedia of adverse reactions and interactions*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1992:687-714.
- Thomas MD, Chopra JS, Walia BNS. Tuberculous meningitis (TBM): a clinical study of 232 cases. *J Assoc Phys India* 1977;25:633-639.
- Thornton CA, Latif AS, Emmanuel JC. Guillain-Barré syndrome associated with human immunodeficiency virus infection in Zimbabwe. *Neurology* 1991;41:812-815.
- Thornton CA, Houston S, Latif AS. Neurocysticercosis and human immunodeficiency virus infection. A possible association. *Arch Neurol* 1992;49:963-965.
- Tomás Vecina S, Pedro-Botet Montoya J, Miralles Basseda R, Coll Daroca J. Miositis bacteriana espontánea y virus de la inmunodeficiencia humana: ¿una asociación casual? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990;8:395-396.
- Tournerie C, Charreau I. Cotrimoxazole (TMP/SMX) for primary prophylaxis of toxoplasma encephalitis in advanced HIV patients (abstract). IX International Conference on AIDS, Berlin, 1993:56.
- Trenkwalder P, Trenkwalder C, Feiden W, Vogl TJ, Einhaupl KM, Lydtin H. Toxoplasmosis with intracerebral hemorrhage in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Neurology* 1992;42:436-438.
- Trimble KC, Goggins MG, Molloy AM, Mulcahy FM, Scott JM, Weir DG. Deficiency or altered metabolism of vitamin B12 is not the cause of HIV-associated neurological disease (abstract). IX International Conference on AIDS, Berlin, 1993:421.

- Tune LE, DePaulo JR. Neurologic complications of psychotropic drugs. En: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, eds. Diseases of the nervous system. Clinical neurobiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992:831-838.
- Turnbull O, Saling MM, Kaplan-Solms K, Cohn R, Schoub B. Neuropsychological deficit in haemophiliacs with human immunodeficiency virus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:175-177.
- Tyor WR, Glass JD, Baumrind N, et al. Cytokine expression of macrophages in HIV-1-associated vacuolar myelopathy. *Neurology* 1993;43:1002-1009.
- Urcola J, Pinilla J, Mateu J, Serra A, Guereca L, Zubillaga G. Toxoplasmosis cerebral con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en dos jóvenes ex heroinómanos. *Neurología (Esp)* 1987;2:52-55.
- Valencia ME, Laguna F, Soriano V, González Lahoz J. Evolución favorable de la toxoplasmosis cerebral tratada con doxiciclina y pirimetamina. *Rev Clín Esp* 1993;192:197-198.
- Vendrell J, Heredia C, Pujol M, Vidal J, Blesa R, Graus F. Guillain-Barré syndrome associated with seroconversion for anti-HTLV-III. *Neurology* 1987;37:544.
- Verghese A, Mireault K, Arbeit RD. Group B streptococcal bacteremia in men. *Rev Infec Dis* 1986;8:912-917.
- Villaseca J, Arnau JM, Bacardi R, Mieras C, Serrano A, Navarro C. Kaposi's sarcoma and *Toxoplasma gondii* brain abscess in a Spanish homosexual. *Lancet* 1982;1:572.
- Vinters HV, Kwok MK, Ho HW, et al. Cytomegalovirus in the nervous system of patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Brain* 1989;112:245-268.
- Vittecoq D, Morel C, Eymard B, Bach JF. Recovery from myasthenia gravis of a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1992;15:379-380.
- Walker DL. Progressive multifocal leukoencephalopathy. En: Koetsier JC, ed. Demyelinating diseases. Handbook of clinical neurology (Vol. 47). Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1985:503-524.
- Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR. Fungal infections of the central nervous system: comparative analysis of risk factors and clinical signs in 57 patients. *Neurology* 1985;35:1654-1657.
- Wehn SM, Heinz ER, Burger PC, Boyko OB. Dilated Virchow-Robin spaces in

cryptococcal meningitis associated with AIDS: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:756-762.

- Weiner LP. Virus diseases in immunocompromised hosts. En: McKendall RR, ed. *Viral disease. Handbook of clinical neurology* (Vol. 56). Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1989:467-487.

- Wijdicks EFM, Borleffs JCC, Hoepelman AIM. Fatal disseminated hemorrhagic toxoplasmic encephalitis as the initial manifestation of AIDS. *Ann Neurol* 1991;29:683-686.

- Wispelwey B, Tunkel AR, Scheld WM. Bacterial meningitis in adults. En: Scheld WM, Wispelwey B, eds. *Meningitis. Infect Dis Clin North Am* 1990;4:645-659.

- Woods GL, Goldsmith JC. Aspergillus infection of the central nervous system in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 1990;47:181-184.

- Yarchoan R, Berg G, Brouwers P, et al. Response of human-immunodeficiency-virus-associated neurological disease to 3'-azido-3'-deoxythymidine. *Lancet* 1987;1:132-135.

- Zufferey J, Sugar A, Rudaz P, Bille J, Glauser MP, Chave JP. Prevalence of latent toxoplasmosis and serological diagnosis of active infection in HIV-positive patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:591-595.

- Zuger A, Louie E, Holzman RS, Simberkoff MS, Rahal JJ. Cryptococcal disease in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Diagnostic features and outcome of treatment. *Ann Intern Med* 1986;104:234-240.

APENDICE

PROTOCOLO NEUROSIDA

NUMERO DE PROTOCOLO:
FECHA DE RECOGIDA:

FILIACION

(1) Nombre: (2) Sexo: V/H (3) Edad:
Nº Historia: (4) Servicio: 1. Aisl 2. Neuro 3. MI I 4. MI II 5. MI III
6. MI IV 7. Otros. Cuál:

HISTORIA

(5) Fecha consulta: / / (6) Tiempo VIH conocido:
(7) Grupo de riesgo: 1. ExADVP 2. ADVP activo 3. Homo 4. ADVP-Homo
5. Heterosexual 6. Transfusión 7. Desconocido
(8) Infec. oport. previas: 1. No 2. PCN 3. TBP 4. TBEP 5. COF 6. HS 7. HZ 8. Más de una
9. Otras. Cuál:
(9) Tumores: 1. No 2. Kaposi 3. Linfoma no Hodgk 4. Linfoma Hodgk
(10) Afectación neurológica previa relac. con VIH: Si No
(11) IO diagnosticada de forma coincidente con la enf. neurológica actual: Si No. Cuál:
(12) Enf. previas no relac. con VIH: 1. No 2. Epilepsia 3. Esquizofrenia 4. Alcoholismo
5. Hepatopatía 6. Otras. Cuál:
(13) Tratamiento: 1. Ninguno 2. AZT 3. Tbstáticos 4. Antifúngicos 5. Psicofármacos
6. Más de uno 7. Otros. Cuál:

MOTIVO CONSULTA

(14) Cefalea: Si No (15) Fiebre: Si No (16) Alt. conc.: Si No
(17) Alt. cogn.: Si No (18) Alt. cond.: Si No (19) Trast. leng.: Si No
(20) Alt. Visión: Si No (21) Diplopia: Si No (22) Crisis: Si No
(23) Monoparesia: Si No (24) Hemiparesia: Si No (25) Trast. marcha: Si No
(26) Mov. anorm.: Si No (27) Disestesias: Si No (28) Incontinencia: Si No
(29) Otros: Si No. Cuál:
(30) Días de evolución:

EXPLORACION

(31) Temperatura:
(32) Conciencia: 1. N 2. Desorientación 3. Estupor 4. Coma
(33) Fun. cort.: 1. N 2. Apatía 3. Amnesia 4. Det. 5. Moria 6. Nv.
(34) Lenguaje: 1. N 2. Af.s. 3. Af.m. 4. Af. mixta 5. Disart. 6. Nv.
(35) Pares: 1. N 2. Dism. ag. vis. 3. Ed. de pap. 4. Retinitis 5. Hemianop. 6. Sexto par
7. Séptimo par 8. Pares bajos 9. Otros. Cuál:
(36) S. motor: 1. N 2. Monoparesia 3. Hemiparesia 4. Paraparesia 5. Cuadriparesia
6. Déficit distal 7. Mov anormales
(37) R.M.: 1. Normales 2. Vivos 3. Ausentes

- (38) Sensib.: 1.N 2.Hemihipoestesia 3.Nivel sensitivo 4.Guante 5.Calcetín 6.Nv
 (39) Cerebelo: 1.N 2.Dismetría 3.Ataxia 4.Hipotonía 5.Nv.
 (40) Sig. men.: 1.Ausentes 2.Rigidez de nuca

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

ANALITICA

- | | | | | |
|----------------|-------------|------------|------------------|------------------|
| (41) Hb.: | (42) Hto.: | (43) Leu.: | (44) Neutróf.: | (45) Linfocitos: |
| (46) CD4: | (47) VCM: | (48) B12: | (49) Fólico: | (50) VSG: |
| (51) Na: | (52) Gluc.: | (53) Plaq: | (54) Creatinina: | (55) B2M: |
| (56) GOT: | (57) GPT: | (58) GGT: | (59) Prot. tot.: | (60) Alb.: |
| (61) G. glob.: | (62) IgG: | (63) IgA: | (64) IgM: | (65) ADA: |
- (66) Rx tórax: 1.Anormal 2.Normal 3.NR
 (67) Mantoux: 1.Positivo (> 5 mm) 2.Negativo (< 5 mm) 3.NR
 (68) Hemocultivos: 1.Positivo 2.Negativo 3.NR

SEROLOGIA

- (69) Ac anti-VIH: 1.Positivo 2.Negativo 3.NR (70) AgVIH: 1.2.3.
 (71) Toxo G: 1.2.3. (72) Toxo M: 1.2.3. (73) Marc. Hepat.: 1.2.3.
 (74) Otras serologías: 1.2.3. () CMV G: 1.2.3. () CMV M: 1.2.3.
 () HVS I: 1.2.3. () VZ G: 1.2.3. () VZ M: 1.2.3. () HVS II G: 1.2.3.
 () HVS II M: 1.2.3. () Lúes RPR: 1.2.3. () L. IgM: 1.2.3. () L. FTA: 1.2.3.
 () Cri-Látex: 1.2.3.

CT CRANEO

CODIGO LOCALIZACION: A:FRONTAL B:PARIETAL
 C:TEMPORAL D:OCCIPITAL E:GANGLIOS DE LA BASE
 F:FOSA POSTERIOR (CEREBELO-TRONCO)

- (75) CT cráneo: Si No () Número:
 (76) CT resultados: 1.Normal 2.Realce meníngeo 3.Atrofia 4.Hidrocefalia 5.Infarto
 6.Hemorragia 7.Sust. bl. 8.Lesión focal 9.Otros. Cuál:
 (77) Lesión focal, número: 1.Una 2.Dos 3.Tres 4.Más de tres
 () Localización:
 (78) Sin contraste: 1.Hipodensa 2.Isodensa 3.Hiperd. 4.Sust. bl.
 (79) Con contraste: 1.Indiferente 2.Nodular 3.Anillo
 (80) Edema: Si No (81) Efecto de masa: Si No
 (82) Evolución temporal de la lesión: Si No
 (83) Tipo: 1.Progresión de la lesión 2.Atrofia difusa 3.Hipod. residual
 4.Hiperd. residual 5.Calcif. 6.Hemorragia 7.Sin cambios 8.Sust.bl. 9.Otros.Cuál:

OTROS

- (84) RMN cráneo: Si No () Número:
 (85) RMN resultados: 1.Normal 2.Realce meníngeo 3.Atrofia 4.Hidrocefalia
 5.Afect. sust. bl. 6.Les. focal 7.Otros.
 () Lesión focal, número: 1.Una 2.Dos 3.Tres 4.Más de tres
 () Localización:
 (86) RMN columna: Si No (87) Mielografía: Si No
 (88) Neurocirugía: 1.No 2.Biopsia 3.Resección 4.Deriv. 5.Otros.

- (89) Ecocardiograma: Si No
 (90) Videofilmación: Si No (91) Test: 1.No 2.Neu 3.Psiq
 (92) EEG: Si No () Número:
 () EEG resultados: 1.Normal 2.Sufr.C.D. 3.Focal les. 4.Focal irrit.
 5.Mixto (les. e irrit.) 6.Otros.Cuál:
 (93) EMG: Si No () Número:
 () EMG resultados: 1.Normal 2.Desm. 3.Axonal 4.Mixto 5.Miopatía 6.Otros.Cuál:
 () EMG (afectación): 1.Sensitiva 2.Motora 3.Mixta
 () Neuropatía (localización): 1.MMSS 2.MMII 3.Ambos 4.Ambos, predominio MMII.

PUNCION LUMBAR

- (94) PL, número: (95) Células: (96) Polis: (97) Linfos: (98) Proteínas:
 (99) Glucosa: (100) IgG:
 (101) Proteinograma: 1.Normal 2.Policl. 3.Monocl. 4.Oligocl. 5.NR
 (102) ADA: (103) B2M:
 (104) Micro(Bact,Micobact,Hongos): 1.2.3. () T. china: 1.2.3. () Cri-látex: 1.2.3.
 () Sabour.: 1.2.3. () Ziehl: 1.2.3. () Lowenstein: 1.2.3.
 () Gram: 1.2.3. () Direct.: 1.2.3. () Cult. Bact.: 1.2.3.
 (105) Ac anti-VIH: 1.2.3. (106) AgVIH: 1.2.3. (107) Toxo G: 1.2.3.
 (108) Toxo M: 1.2.3.
 (109) Otras serologías: 1.2.3. () CMV G: 1.2.3. () CMV M: 1.2.3.
 () VZ G: 1.2.3. () VZ M: 1.2.3. () HVS I: 1.2.3.
 () HVS II G: 1.2.3. () HVS II M: 1.2.3. () Lúes RPR: 1.2.3.
 () L. IgM:1.2.3. () L. FTA: 1.2.3. () Anatomía patológica: 1.2.3.

TRATAMIENTO

- () AZT: Si No () Piri: Si No () Sulfa: Si No
 () Clinda: Si No () Fólico: Si No () Dexameta: Si No
 () Anfo: Si No () Fluco: Si No () Tbstáticos: Si No
 () PB: Si No () DPH: Si No () CBZ: Si No
 () Complejo B: Si No () Otros: Si No. Cuál:
 () Toxicidad: Si No () Forma: 1.Rash 2.Leucop.3.Otros

EVOLUCION

- (110) Día estabilización clínica: (111) Día inicio mejoría:
 (112) Día de empeoramiento: () Motivo:
 (113) Deterioro progresivo sin mejoría: Si No
 (114) Tiempo de ingreso:
 (115) Desarrollo de clínica específica (crisis, mov. anorm.) diferente de la que motivó
 el ingreso: Si No
 (116) Secuelas: Si No () Tipo:
 (117) Tto. de mantenimiento: Si No
 (118) Tiempo de seguimiento:
 (119) Recidivas: Si No () N° de recidivas:
 () Motivo: 1. Abandono med. 2. Susp. por toxic. 3.Otros

- (119) Recidivas: Si No () N° de recidivas:
() Motivo: 1. Abandono med. 2. Susp. por toxic. 3.Otros
(120) Desarrollo de otras IO no neurológicas: Si No () Número:
() Tipo de IO:
(121) Exitus: Si No (122) Fecha: / /
(123) Causa: 1.Neurológica 2.No neurológica 3.Desconocida
(124) Tiempo de supervivencia desde el debut clínico:
(125) Necropsia: Si No

DIAGNOSTICO

- (126) Diagnóstico principal:
(127) Más de un diagnóstico: Si No
(128) Diagnóstico relacionado con infección VIH: Si No

CODIGOS

1. Toxoplasmosis 2. Toxoplasmosis recaída 3. LMP 4. Linfoma cerebral
5. Lesión cerebral no filiada 6. Encefalitis subaguda 7. Mielitis 8. Polineuropatía
9. Guillain-Barré 10. Neuropatía craneal 11. Otras afecciones SNP 12. Miopatía
13. Mg VIH 14. Mg Tb 15. Mg criptocócica 16. Mg bacteriana 17. Mg candida
18. Lúes 19. Mg linfomatosa 20. Psicosis aguda 21. Síndrome neuroléptico maligno
22. Encefalopatía tóxico-metabólica 23. Otras formas de deterioro 24. Vasculitis
25. Mg no filiada 26. Endocarditis bacteriana
27. Diagnóstico no relacionado con infección VIH