

URGENCIAS NEUROLOGICAS EN EL PACIENTE VIH

Autores:

Dr. Angel Minguez M.P.Nº 14730/9

Esp. en Infectología M.E.Nº 4519

Exp. Investigación Clínica Farmacológica M.E.Nº 182

Jefe de Servicio Infectología Hospital Misericordia

Dr. German Bernardi M.P.Nº 27669/6

Esp. en Infectología M.E.Nº 11725

Hospital Misericordia

Pres. Sociedad de SIDA (SAISIDA) Filial Córdoba

1. CONCEPTO Y DEFINICIÓN.

Las manifestaciones neurológicas son frecuentes en pacientes infectados por VIH y representan un gran desafío diagnóstico y terapéutico. Pueden ser causados por diferentes mecanismos: el VIH, las infecciones o tumores oportunistas, la autoinmunidad y las complicaciones de las enfermedades o medicamentos sistémicos, incluidos los antirretrovirales. Los pacientes pueden sufrir varias enfermedades neurológicas simultáneas, y tanto el VIH como algunas infecciones oportunistas pueden afectar concomitantemente el sistema nervioso. La TARGA ha producido una disminución de las enfermedades oportunistas y los trastornos neurológicos asociados con la inmunodepresión grave. Sin embargo, la supervivencia prolongada de los pacientes ha aumentado la morbilidad debido a trastornos crónicos, como la enfermedad cerebrovascular y los trastornos neurocognitivos asociados con el VIH. El sistema nervioso central constituye un reservorio para la replicación del VIH en pacientes con enfermedad sistémica controlada. La TARGA en sí misma está relacionada con nuevos problemas neurológicos emergentes: la neurotoxicidad específica de los fármacos y la aparición de síndromes inflamatorios de reconstitución inmunológica neurológica. Se estima que entre el 50-70% de los pacientes con infección por VIH tienen o tendrán en algún momento un síntoma o síndrome neurológico por cualquiera de los mecanismos anteriormente mencionados.

Por lo general, aunque no siempre, las complicaciones neurológicas ocurren durante las fases avanzadas de la enfermedad, cuando la inmunosupresión es grave.

Esta complicación se pueden clasificar en primarias, o sea aquellas vinculadas directamente con el retrovirus, y secundarias, que incluyen las infecciones oportunistas y tumores relacionados con la inmunodeficiencia.

Las manifestaciones neurológicas pueden presentarse en cualquiera de los tres estadios en que se divide la historia natural de la enfermedad. Durante la etapa inicial o síndrome retroviral agudo, las manifestaciones clínicas más comunes son la meningitis aséptica, la mielitis aguda de seroconversión, las neuropatías periféricas y el síndrome de Guillain-Barre.

En la etapa intermedia o crónica predominan las neuropatías de causa inmune y las que se asocian a toxicidad por fármacos antirretrovirales

En la etapa final o de sida propiamente dicha, las infecciones oportunistas y los tumores que comprometen el sistema nervioso central son las causas más frecuentes del compromiso neurológico.

2. CUADRO CLÍNICO.

Principales complicaciones neurológicas en el paciente con VIH.	
<p>❖ <u>Afectación meníngea.</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Meningitis tuberculosa. 2. Meningitis criptocócica. 3. Meningitis aséptica por el virus VIH. 4. Meningitis secundaria a infiltración linfomatosa. 	<p>❖ <u>Afectación de médula espinal.</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mielopatía vacuolar por VIH. 2. Mielitis aguda por herpes virus. 3. Linfoma espinal.
<p>❖ <u>Afectación del SNC*.</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Con focalidad neurológica: <ol style="list-style-type: none"> a. Toxoplasmosis cerebral. b. Linfoma cerebral primario. c. LMP* d. Accidente cerebrovascular. e. Encefalitis herpética. f. Tuberculoma. g. Criptococoma. 2. Con afectación cognitivo- conductual. <ol style="list-style-type: none"> a. Encefalitis por CMV* o VIH b. Complejo demencia-SIDA. c. Encefalopatía metabólica. 	<p>❖ <u>Afectación de Sistema nervioso periférico.</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Polineuropatía y radiculitis por CMV* 2. Meningitis con afectación de pares craneales (tuberculosis) y multi-neuropatía por meningitis linfomatosa. 3. Neuropatías tóxicas por fármacos (ANITI*, Isoniazida...) 4. Miopatía por Zidovudina (AZT). 5. Neuropatía por el VIH. <p>❖ <u>Crisis comiciales.</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tóxico: anfetaminas, cocaína. 2. Lesiones focales estructurales. 3. Meningoencefalitis.
<p>* SNC: Sistema Nervioso Central, CMV: Citomegalovirus, ANITI : inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos, LMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.</p>	

Síndrome meníngeo: Los pacientes con infección por el VIH tienen más probabilidades que la población general de padecer meningitis víricas o bacterianas. Las manifestaciones clínicas son las habituales de cualquier paciente: fiebre, rigidez de nuca, cefalea, vómitos, alteración del nivel de consciencia, etc. Se recomienda realizar TAC craneal con contraste y si es normal y no hay contraindicación (ausencia de desviación de la línea media o ausencia de edema cerebral manifestado por desaparición de surcos) se realizará Punción Lumbar. En el estudio del LCR se puede encontrar pleocitosis linfocitaria que nos puede hacer sospechar la presencia de infección viral cuando es moderada –de 10 a 100 células/mm³– (CMV, VHS, incluso el propio VIH), infección fúngica (*Cryptococcus neoformans* es la causa más frecuente de meningitis en pacientes con infección por VIH), TB o a veces sifilítica. Si encontramos pleocitosis de predominio PMN, se debe pensar en la existencia de una meningitis de etiología bacteriana, que no va a diferir de las que se presentan en pacientes VIH negativos. En algunas ocasiones, esta diferenciación de la pleocitosis no es tan clara, y podemos encontrar meningitis bacteriana con pleocitosis linfocitaria. El

tratamiento en el SU será empírico si no encontramos ningún dato microbiológico positivo. Se debe tener en cuenta también el origen geográfico del paciente, ya que las meningitis por *histoplasma capsulatum* o *coccidioides* son más frecuentes en pacientes de origen americano.

Ante una disminución del nivel de consciencia o alteración de sus contenidos (síndrome confusional) se deben descartar a través de la historia clínica y los antecedentes tóxicos una posible encefalopatía tóxica o metabólica. Si estas se descartan y/o se sospecha una infección del SNC (meningitis o encefalitis) se debe inmediatamente extraer hemocultivos y administrar tratamiento antimicrobiano empírico o dirigido, en función de la disponibilidad de estudios microbiológicos.

Encefalitis: se manifiesta por alteraciones de nivel y contenido de la consciencia (síndrome confusional), cefalea, apatía, desorientación, crisis comiciales, etc., que suelen aparecer de forma más o menos rápida. La etiología más frecuente es el CMV, y en el estudio del LCR encontraremos ligera pleocitosis linfocitaria. En la TAC cerebral aparecerán lesiones necrotizantes focales con captación de contraste periventricular y meníngeo. En algunos pacientes se puede presentar acompañado de infección por CMV en otra localización, como puede ser retinitis, por lo que el estudio de fondo de ojo en el SU es fundamental.

Déficit neurológico focal.

Ante una disminución del nivel de consciencia y/o una exploración neurológica con presencia de algún dato de afectación focal se debe pensar en la existencia de una masa cerebral. Los síntomas pueden ser por hipertensión intracraneal (cefalea, náuseas, vómitos) y la presencia de edema cerebral. Es obligatorio la realización de una TAC cerebral con contraste en el SU. En general está contraindicada la realización de una PL.

La toxoplasmosis cerebral es la infección del SNC más frecuente en el SIDA. Puede aparecer con CD4 <200 cels/mm³, pero su mayor riesgo se da en pacientes con < 100 CD4/mm³. Se presenta de forma aguda o subaguda con clínica encefalítica: cefalea, fiebre y estado confusional que frecuentemente se acompaña de signos de focalidad neurológica y convulsiones (70%). En la TAC craneal con contraste se pueden observar lesiones múltiples con captación de contraste en anillo, con edema perilesional. En estos casos debe administrarse empíricamente tratamiento anti toxoplasma; si este resulta eficaz en 7-10 días, tiene valor diagnóstico, ya que generalmente produce una mejoría rápida de los síntomas. Las localizaciones más típicas son el tálamo, los ganglios basales y los lóbulos parietales y frontales, en la unión córtico-medular y en sustancia blanca. No obstante, la toxoplasmosis cerebral también se puede presentar con lesiones únicas. El tratamiento indicado desde el SU será: pirimetamina 200 mg el primer día seguido de 50-75mg mg al día más sulfadiazina 1-1,5 g/ 6 h junto con ácido folínico 10 mg al día (alternativa a la sulfadiazina: clindamicina 600 mg/ 6 h). Si edema cerebral añadir dexametasona 10 mg inicialmente y después 4 mg/ 6 h y tratamiento anticonvulsivante.

El linfoma cerebral primario no suele tener asociadas manifestaciones sistémicas como fiebre, sudoración y pérdida de peso, y son más frecuentes las

lesiones únicas, típicamente localizadas a nivel periventricular, periependimario y del cuerpo calloso. La citología puede mostrar una meningitis linfomatosa en un 15% de los pacientes con linfoma primario del SNC. Y tampoco debemos olvidar actualmente la posibilidad de lesiones metastásicas en el SNC, aunque en el SU no es una entidad a tener en cuenta en una primera impresión, salvo que el paciente tenga un tumor en otra localización.

Otra enfermedad que se puede manifestar con masa cerebral es la Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), causada por el virus JC, y que produce signos de focalidad neurológica en el 80% de los pacientes. En la TAC cerebral se encuentran lesiones hipodensas parcheadas o confluyentes, que no captan contraste y que no están rodeadas de edema, bilaterales y asimétricas, sobre todo en áreas periventriculares y sustancia blanca subcortical. El tratamiento será el TAR.

Alteraciones mentales sin deterioro de la consciencia.

No suelen ser el motivo de consulta en el SU ya que la instauración suele ser subaguda. Las alteraciones que se encuadran en este apartado son: bradipsiquia, pérdida de memoria, disminución de la concentración, pérdida de interés en las actividades profesionales y sociales, etc. La etiología más frecuente de este síndrome es la llamada demencia asociada al VIH y su diagnóstico es de exclusión, por lo que debe realizarse PL (tras la TAC con contraste) para descartar otros procesos neurológicos como sífilis, LMP, otras encefalitis, etc. En la TAC cerebral se podrá encontrar atrofia subcortical sin masas ni captación de contraste.

Síndrome medular

Consiste en la aparición de trastorno de la marcha por debilidad en miembros inferiores, sin dolor, pérdida de sensibilidad en las piernas, trastorno de esfínteres, de instauración más o menos rápida. En estos casos se recomienda realizar una RMN de columna, por lo que el diagnóstico diferencial en Urgencias puede ser complicado. Si se puede realizar una TAC de columna, al menos puede excluir ciertas patologías que pueden conllevar una rápida actuación, como son lesiones compresivas.

El diagnóstico diferencial en estos casos será:

Mielopatía vacuolar (no suele dar imágenes patológicas)

Masas extra o intradurales

Absceso epidural

Otras infecciones (mielitis): CMV, varicela-zóster, herpes simple, sífilis, HTLV-I y II
Linfoma

Radiculopatías, neuropatías periféricas y miopatías

Los pacientes se presentan con parestesias que suelen comenzar en las piernas, con quemazón, sensación de calor o de frío, hormigueos, sensación de descargas eléctricas, que cuando avanza puede afectar también a las extremidades superiores. El diagnóstico diferencial se plantea, entre otros, con: neuropatía sensitiva distal asociada al VIH, neuropatía tóxica por análogos de nucleósidos,

neuropatía desmielinizante inflamatoria, otros procesos: sífilis, diabetes, déficit de B12 o fólico, enfermedad tiroidea, hepatitis C.

La neuropatía sensitiva distal asociada al VIH es un proceso crónico y no es frecuente que el paciente consulte en el SU por esta enfermedad. Sí debemos diferenciarla de la neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, similar al Guillain-Barré, que puede aparecer en la primoinfección, con comienzo rápido de debilidad ascendente, arreflexia, alteraciones autonómicas, y que puede llegar a afectar a los músculos respiratorios.

Polirradiculopatía lumbosacra: consiste en la aparición de déficit neurológico limitado a las piernas, con debilidad, dificultad para la marcha y dolor en región lumbar. Posteriormente aparecen alteraciones de los esfínteres y pérdida de sensibilidad en región perineal. La causa más frecuente es la infección por CMV y el diagnóstico se basa en los hallazgos del LCR (en fases precoces pleocitosis linfocitaria), los cultivos y los hallazgos en RMN con ensanchamiento de las raíces espinales.

Miopatías: ocurren en el 17% de pacientes tratados con ZDV durante más de 9 meses. Otras causas son miopatía por VIH, infecciones musculares, etc. Se origina una debilidad muscular proximal similar a una polimiositis, mioclonias y atrofia muscular. El tratamiento será básicamente la retirada del fármaco y si fuera necesario, el uso de prednisona 60 mg/día, azatioprina, metotrexate o inmunoglobulina

APROXIMACION CLINICA INICIAL:

-Anamnesis: determinar el periodo de la infección por VIH, recuento CD4 más reciente al igual

que la última determinación de la carga viral. Otros aspectos que se deben tener en cuenta incluyen la historia de enfermedades oportunistas, medicamentos antirretrovirales, agentes quimoprolifácticos (sulfas, fluconazol), y en lo posible la determinación de la serología para *T Pallidum* (RPR o VDRL) con el

valor cuantitativo de anticuerpos IgM e IgG para *Toxoplasma Gondii*.

-Examen físico que incluya un examen neurológico exhaustivo

3. ESTUDIOS A SOLICITAR

OBLIGATORIOS:

- Estudio analítico: hemograma completo, recuento de plaquetas, VSG, glucemia, urea, creatinina, transaminasa, fosfatasa alcalina, LDH, ionograma, tiempo de coagulación

- Neuroimágenes: el estudio ideal es la Resonancia Magnética Nuclear, pero dada la dificultad en la disponibilidad de la misma en nuestro medio se sugiere realizar como estudio inicial la TAC de encéfalo con y sin contraste, y realizando cortes tardíos

- ECG

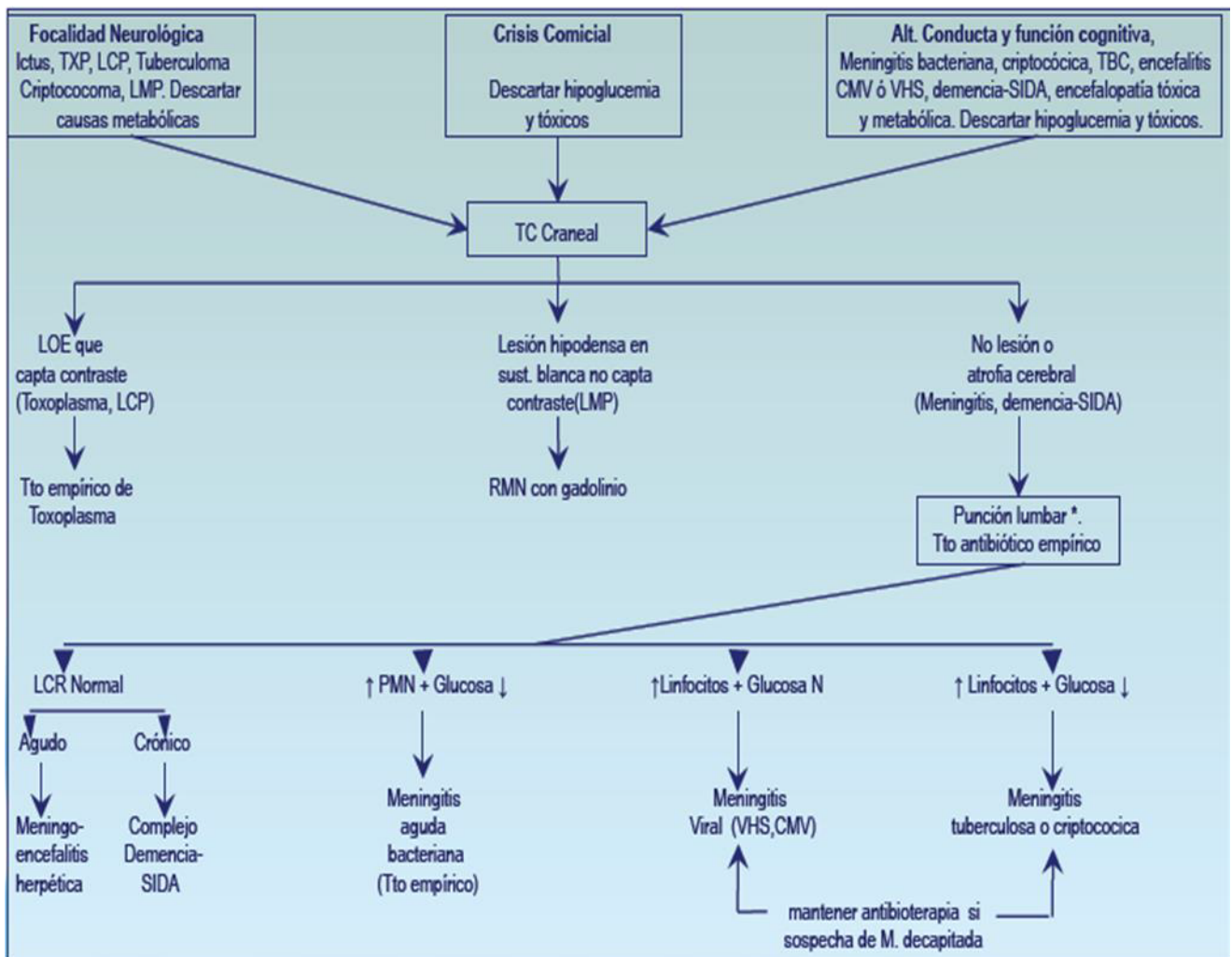
- Recuentos de CD4: si no se encuentra disponible o no está actualizado en los últimos 3 meses.

- Punción Lumbar si no existe contraindicación.

FACULTATIVOS:

- Ecocardiograma, fondo de ojo, estudios microbiológicos de mayor complejidad, serologías específicas y Biopsia Esterotaxica entre otros, quedando a consideración del profesional médico y de acuerdo a la sospecha diagnóstica otros estudios específicos

4. CONDUCTA MEDICA INICIAL



*Punción Lumbar: solicitar bioquímica, cultivo bacteriológico, hongos, GRAM, Ziehl-Lowëstein, PCR para VHS y CMV, tinta china y antígeno de Cryptococo, serología Sífilis y citología.

* LOE: lesión ocupante espacio cerebral

5. NIVELES DE ATENCION

- Todo síndrome confusional de etiología no aclarada.
- Sospecha de Toxoplasmosis Cerebral.
- Meningoencefalitis de todas las etiologías.
- Focalidad neurológica de etiología no aclarada.
- Crisis comicial con LOE o estatus epiléptico.

6. Control y seguimiento del tratamiento:

- Neurocirugía: para evaluación de hidrocefalia.
- Neurología: para evaluación clínica neurocognitiva, electroencefalograma y seguimiento.
- Oftalmología: fondo de ojo y evaluación del compromiso oculomotor
- Infectología: evaluación clínica, instauración de TARV y definición de duración de tratamientos/profilaxis concomitantes.
- Nutrición: para adecuar la alimentación según las necesidades de cada paciente.
- Medicina Física: instauración precoz de fisioterapia para minimizar las secuelas motoras.
- Servicio Social: para confeccionar la Historia social de cada familia para prevenir abandonos, completar el estudio de todos los contactos y la detección de factores sociales que puedan llevar al fracaso o incumplimiento del tratamiento.

7. Riesgo de iatrogenia:

- La demora en el diagnóstico de la enfermedad y el consiguiente retraso en iniciar el tratamiento es uno de los principales factores que inciden negativamente en la evolución del paciente.
- Tratamiento inadecuado en calidad y cantidad de drogas utilizadas y su duración insuficiente
- Realizar Punción Lumbar cuando esta contrindicada.

Recomendaciones

- En los pacientes con infección por el VIH, siempre se debe realizar TAC craneal previa a la PL.

- La causa más frecuente de Lesion ocupante de espacio con captación de contraste es la toxoplasmosis, así, ante este cuadro clínico-imagenológico cabe iniciar tratamiento empírico contra esta infección.
- La etiología más frecuente de encefalitis es el CMV y aunque actualmente no es muy frecuente, se deberá descartar especialmente en pacientes muy inmunodeprimidos.
- Ante una disminución del nivel de consciencia y/o una exploración neurológica con presencia de algún dato de afectación focal se debe pensar en la existencia de una Lesion ocupante de espacio cerebral. (A-II).-

8. Bibliografía:

1. Rodríguez R., Clotet E., Miró Andreu O.: Documento de consenso de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida /SEMES/GESIDA sobre Urgencias y VIH. Grupo de expertos del Plan Nacional sobre SIDA, Sociedad Española de Medicina de Urgencias y de emergencias y de GESIDA. 2012 Pag 1-132
2. Tan L., Smith B., Geldern G., Mateen F., McArthur.: Review HIV-associated opportunistic infections of the CNS. Lancet Neurol 2012; 11: 605-17
3. Portegies P., Cinque P., Chaudhuri A., Begovac J., Everall I., Weber T., Bojar M., Martinez P. - Martin P., Kennedy G. E.: Neurological complications of HIV infection 3 European Handbook of Neurological Management Volume 1, 2nd Edition Chapter 24; 2011 Pag 373-381
4. Gatell J., Clotet B., Palter D., Miró J., Mallolas J.: Manifestaciones Neurológicas del SIDA Guía práctica del Sida Clínica, diagnóstico y tratamiento Edición 2013 Editorial Antares Pag 246-249
5. Kaplan J., Benson C., Holmes K., Brooks J., Pau A., Masur H.: Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports 2009 / Vol. 58 / No. RR-4. Pag 6-35
6. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, Pau AK, Kaplan JE. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014 May;58(9):1308-11
7. Avindra N. Neurologic complications of human immunodeficiency virus infection. Continuum. (Minneapolis) 2015; 21: 1557-1576
8. Corral I, Quereda, Carmen. The Neurological spectrum of HIV infection. In: García. Moncó JC. CNS Infections, a clinical approach. Vizcaya, España. Springer. 2014:229-239