

servó que el riesgo de complicaciones neurológicas aumentaba con la progresión de la infección por el VIH y un descenso de las cifras de CD4<sup>+</sup>. Se desarrolla una enfermedad neurológica clínicamente manifiesta en aproximadamente la mitad de los pacientes infectados por el VIH. Las alteraciones neuropatológicas son casi universales en pacientes que mueren de sida, lo que sugiere una enfermedad subclínica y/o un subdiagnóstico en muchos casos. Los trastornos neurológicos causan una morbilidad significativa y pueden ser enfermedades que definen el sida en una enfermedad por el VIH previamente asintomática u, ocasionalmente, albergar una enfermedad por el VIH no identificada. Las complicaciones en el sistema nervioso pueden amenazar la vida, igual que la alteración de la capacidad del paciente de seguir los complejos regímenes del TARGA para controlar la enfermedad por el VIH de forma óptima. Estos trastornos afectan a cualquier nivel del neuroeje y un paciente determinado puede sufrir más de una enfermedad neurológica asociada al VIH.

Las complicaciones neurológicas de la infección por el VIH se producen en todas las fases de la enfermedad por el VIH (Simpson y Berger, 1996). Los trastornos del SNC y del sistema nervioso periférico (SNP) pueden complicar la infección por el VIH desde el período después de la infección inicial hasta las fases finales de la inmunodepresión grave. Estas complicaciones neurológicas pueden clasificarse de varias formas. En la Figura 57E. 1 se resume una clasificación basada en la fisiopatología subyacente y las fases de la enfermedad por el VIH. En las Tablas 57E.3 y 57E.4 se presenta una clasificación basada en la localización neuroanatómica, siguiendo los métodos clásicos del neurólogo. Los médicos deben saber que puede afectarse más de un lugar del neuroeje en el mismo paciente infectado por el VIH al mismo tiempo. Además, los déficits clínicos de un lugar pueden estar enmascarados por otra lesión superior en el neuroeje; pueden ser precisas pruebas adecuadas para establecer el diagnóstico clínico completo. El médico también debe estar atento ante patologías habituales no necesariamente asociadas al VIH o al sida.

La experiencia en grandes clínicas de VIH indica que el diagnóstico de las complicaciones neurológicas de la infección por el VIH y el sida está lejos de ser un ejercicio académico. Más bien, el diagnóstico exacto es fundamental y con frecuencia lleva a un tratamiento específico con la reducción resultante de la morbilidad y a la conservación de la función y una calidad de vida significativas. En la Figura 57E.3 se resume un algoritmo diagnóstico de las manifestaciones del SNC en pacientes infectados por el VIH.

## PRINCIPALES SÍNDROMES NEUROLÓGICOS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VIH

### Alteraciones difusas de las meninges y del cerebro

#### *Meningitis aséptica por VIH*

Durante el curso de la infección por el VIH, pueden aparecer diferentes tipos de meningitis sin ninguna otra causa aparente. Si bien el síndrome asociado con la seroconversión puede acompañarse de cefalea y síntomas de irritación meníngea, este síndrome clínico en su forma menos grave y más prolongada es más frecuente en las fases más avanzadas de la infección. Suele observarse en pacientes que progresan en la enfermedad y presentan cifras cada vez más bajas de

TABLA 57E.3

### Principales alteraciones del SNC asociadas con la infección por el VIH clasificadas según su localización neuroanatómica

#### MENINGES

Meningitis aséptica por VIH  
Meningitis criptocócica  
Meningitis tuberculosa  
Meningitis sifilítica  
Meningitis por *Listeria monocytogenes*  
Meningitis linfomatosa (metastásica)

#### CEREBRO

##### **Predominantemente no focales**

Demencia asociada con el VIH (DAVIH)  
Trastorno cognitivo-motor menor (TCMM) asociado con el VIH  
Encefalitis por Toxoplasma  
Encefalitis por citomegalovirus (CMV)  
Encefalitis por *Aspergillus*  
Encefalitis por el virus del herpes  
Encefalopatía metabólica (sola o concomitante)

##### **Predominantemente focales**

Toxoplasmosis cerebral  
Linfoma primario del SNC (LPSNC)  
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)  
Criptococoma  
Tuberculoma  
Encefalitis por el virus varicela zóster (VZ)  
Accidente vascular cerebral

#### MÉDULA ESPINAL

Mielopatía vacuolar (MV)  
Mielorradiculopatía por citomegalovirus (CMV)  
Mielitis por VZ  
Linfoma epidural espinal o intradural (metastásico)  
Mielopatía asociada con el HTLV-1  
**Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) relacionado con el tratamiento**  
SIRI por enfermedad criptocócica del SNC  
Forma de SIRI de retinitis por CMV  
Formas de SIRI de LMP  
Otros episodios de SIRI

SNC: sistema nervioso central; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

linfocitos T CD4<sup>+</sup> y manifestaciones clínicas de DAVIH. La cefalea persistente aislada es frecuente en los pacientes infectados por el VIH y muchas veces está asociada con meningitis aséptica. La cefalea puede ser intensa y resistente al tratamiento. En algunos pacientes puede ser precipitada o exacerbada por una infección sistémica concomitante, como neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPC) y, por tanto, puede estar relacionada, al menos en parte, con la liberación sistémica de citocinas vasoactivas.

Entre las meningitis asociadas con la infección por el VIH se encuentra la meningitis aséptica aguda, que generalmente se acompaña de o sigue a un cuadro gripal febril frecuentemente asociado con la seroconversión del VIH (v. la exposición previa). La cefalea y los síntomas de inflamación meníngea se acompañan de un nivel de consciencia y un funcionamiento cognitivo normales e indican una meningitis asociada al VIH, mientras que los signos y síntomas adicionales de afectación del parénquima cerebral son sugestivos de me-

TABLA 57E.4

Clasificación de las alteraciones neuromusculares asociadas con el VIH

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

Fase inicial de la infección por el VIH (alteración inmunitaria)

- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA)
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)
- Neuropatía vascular
- Plexopatía braquial
- Plexopatía lumbosacra
- Mononeuropatía craneal
- Mononeuropatía múltiple

Fases media y avanzada de la infección por el VIH (replicación del VIH)

- Polineuropatía sensitiva distal
- Neuropatía del sistema nervioso autónomo

Fases muy avanzadas de la infección por el VIH (infecciones oportunistas, neoplasias)

- Polirradiculomielitis por CMV
- Polirradiculomielitis sifilítica
- Polirradiculomielitis tuberculosa
- Polirradiculopatía linfomatosa
- Ganglionitis por WZ
- Mononeuritis múltiple por CMV
- Neuropatía nutricional (vitaminas B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub>)
- Neuropatía asociada a la caquexia del sida
- Neuronopatía motora parecida a la esclerosis lateral amiotrófica

Todas las fases de la infección por el VIH (neuropatías tóxicas)

- Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (ddI, ddC, d<sub>4</sub>T)
- Otros fármacos (vincristina, INH, etambutol, talidomida)

MIOPATÍAS

- Polimiositis
- Piomiositis
- ¿Miositis con cuerpos de inclusión?
- Miopatía tóxica (zidovudina)
- Miopatía asociada con la caquexia del sida

CMV: citomegalovirus; ddC: dideoxicitidina; d<sub>4</sub>T: didehidro desoxitimidina;  
ELA: esclerosis lateral amiotrófica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

ningoencefalitis relacionada con la infección por el VIH, siendo éste un síndrome de seroconversión relativamente infrecuente. El perfil característico del LCR consiste en concentraciones elevadas de proteínas (< 100 mg/dl) y pleocitosis linfocítica (< 25/lj) con concentraciones normales de glucosa. La exposición de las meninges al VIH puede producirse desde las primeras fases de la infección sistémica, como se demuestra por el hecho de que pueda recuperarse el VIH a partir del LCR y de que exista síntesis intratecal de IgG anti-VIH. Las alteraciones del LCR que suelen encontrarse en los pacientes seropositivos para el VIH pueden complicar la interpretación de los hallazgos del análisis del LCR obtenido para el diagnóstico de otras alteraciones neurológicas.

La meningitis asociada con el VIH es fundamentalmente un diagnóstico de exclusión, por lo que normalmente se procede al diagnóstico diferencial con otras causas de meningitis crónica o aséptica, como infección parenquimatosa, otras infecciones (sífilis, tuberculosis, listeriosis, infección micótica, etc.), meningitis linfomatosa o carcinomatosa, otras etiologías no infecciosas (sarcoidosis, enfermedad de Behçet, etc.) o efectos de algunos medicamentos (anti-

inflamatorios no esteroideos, entre otros). En los pacientes que hayan dado negativo una primera vez en las pruebas del VIH en los que se sospeche meningitis aguda asociada con el VIH, es necesario repetir la prueba unos meses después, ya que a veces los anticuerpos para el virus no son detectables en la primera fase de la infección. El pronóstico de la meningitis aguda asociada con el VIH es generalmente bueno y no requiere ningún tratamiento específico.

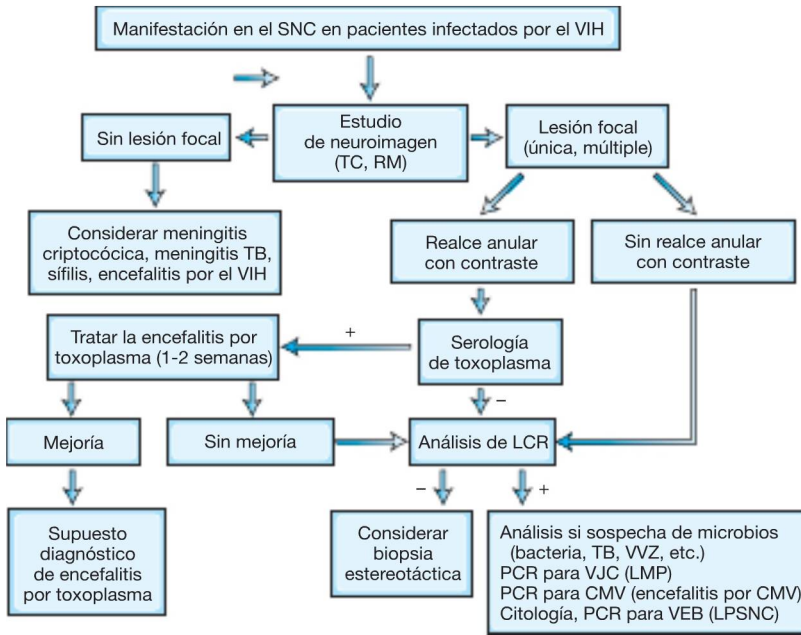
Demencia asociada con el VIH y trastorno cognitivo-motor menor

La demencia asociada con el VIH (DAVIH), también denominada complejo demencia sida (CDS), se caracteriza por alteraciones cognitivas, motoras y conductuales y generalmente aparece en las fases más avanzadas de la infección (McArthur et al, 2003; Odiase et al, 2006). La DAVIH y su forma menos grave, el trastorno cognitivo-motor menor (TCMM), son las complicaciones más frecuentes en las fases tardías de la infección en los pacientes no tratados. Para referirse a la totalidad de este síndrome clínico se ha propuesto el término complejo cognitivo-motor asociado con el VIH. Normalmente, el síndrome aparece cuando el paciente ya ha desarrollado alguna enfermedad sistémica definitoria de sida. Sin embargo, hay un pequeño número de pacientes que presentan DAVIH en un momento en el que todavía no reúnen los criterios para el diagnóstico de sida, aunque tienen una inmunodeficiencia importante de acuerdo con los criterios de laboratorio. El conocimiento de que existía este tipo de paciente hizo que la DAVIH pasara a ser uno de los criterios diagnósticos de sida.

Características clínicas

Los primeros síntomas suelen ser dificultades de atención y concentración. Muchos pacientes se quejan de lentificación del pensamiento. Las tareas complejas se vuelven más difíciles y el enfermo tarda más tiempo en realizarlas. Los problemas de memoria y la falta de concentración hacen que el paciente no acuda a las citas y tenga que hacerse una lista detallada con las cosas que debe hacer cada día. La DAVIH se puede detectar desde las primeras fases si el paciente refiere que tiene que hacer muchos esfuerzos para concentrarse y realizar las tareas en casa y en el lugar de trabajo. Normalmente, el deterioro en la realización de las actividades de la vida diaria es obvio. En muchos casos, un familiar, amigo o compañero de trabajo se da cuenta del problema antes que el paciente al observar alteraciones cognitivas sutiles y cambios de personalidad. El paciente empieza a retraerse de las relaciones sociales y muestra apatía, habla menos de lo habitual en él y se olvida de las cosas. La psicosis orgánica agitada y la disforia son presentaciones infrecuentes y casi nunca predominan en la DAVIH. La depresión psicológica y el cansancio no son infrecuentes en individuos infectados por el VIH y requieren una diferenciación de la DAVIH precoz.

El segundo componente más importante de la DAVIH es la disfunción psicomotora. Si bien las alteraciones cognitivas suelen aparecer antes que los síntomas motores y predominan en el cuadro clínico a lo largo de todo el curso de la enfermedad, las manifestaciones motoras como la incoordinación y los problemas con el equilibrio pueden ser la presentación inicial. En las primeras fases queda afectada la psicomotricidad fina de la mano, lo que da lugar a un deterioro de la escritura. La incoordinación al andar puede dar lugar a frecuentes tropezones o caídas y el paciente anda con muchas precauciones. Esto puede dar a la marcha un carácter lento y rígido, que es característico del trastorno. Generalmente, estos pacientes también presentan MV. Incluso cuando no son sintomáticas, las alteraciones motoras, como hiperreflexia



**FIGURA 57E.3** Algoritmo diagnóstico para el tratamiento de la enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con afectación del SNC. CMV: citomegalovirus; RM: resonancia magnética; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; SNC: sistema nervioso central; TBC: Infección tuberculosa; TC: tomografía computarizada; LCR: líquido cefalorraquídeo; LPSNC: linfoma primario del sistema nervioso cerebral; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VEB: virus de Epstein-Barr; VHZ: virus del herpes zóster; WZ: virus de la varicela zóster. +: positivo; -: negativo.

y signo de Babinski, pueden detectarse en la evaluación neurológica desde las primeras fases de la enfermedad.

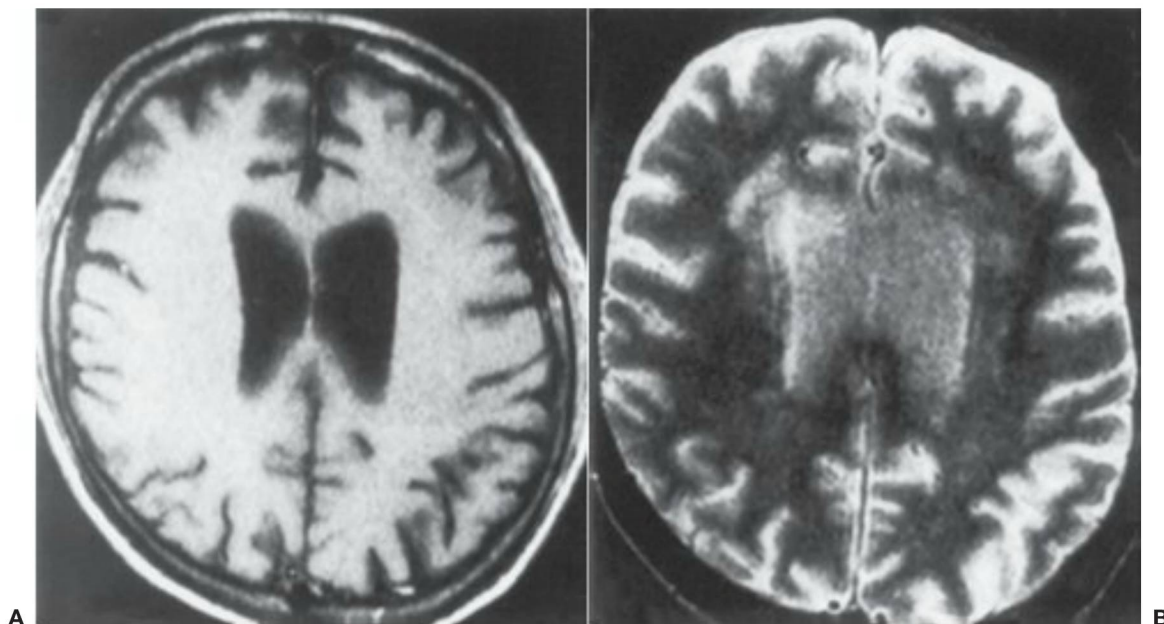
Al principio, los resultados de las pruebas neuropsicológicas pueden ser normales; sin embargo, conforme la enfermedad avanza, el paciente empieza a obtener puntuaciones bajas en tareas que requieren concentración y atención, como números en orden inverso y repetición de series de números, letras o palabras. Más tarde aumenta el número de pruebas neuropsicológicas en las que el paciente falla y cada vez se afectan más áreas cognitivas. Sin embargo, la lentificación mental es uno de los rasgos más característicos de esta fase y el paciente aparece apático con poca capacidad de reconocimiento e, incluso, indiferente a todo lo que tiene que ver con su enfermedad. En paralelo al deterioro cognitivo, la ataxia, que al principio afectaba sólo a los giros rápidos y a la capacidad de andar coordinadamente al lado de otra persona, va progresando y puede llegar a ser discapacitante. La MV asociada con la infección por el VIH causa un empeoramiento de la debilidad de las piernas y paraparesia que dificulta la marcha. Los temblores posturales son frecuentes, y algunos pacientes presentan movimientos coreicos y movimientos involuntarios mioclónicos (Cardoso, 2002). Las alteraciones intestinales y de la vejiga urinaria son habituales en las fases más avanzadas de la enfermedad. En la fase terminal, el paciente lleva una vida vegetativa, tumbado en la cama, con mutismo y la mirada perdida, incapaz de andar y con incontinencia fecal y urinaria. Una de las características del curso de la enfermedad es la ausencia de déficits neurológicos lateralizantes o focales, tales como hemiparesia o afasia.

#### Pruebas complementarias

**Pruebas neuropsicológicas.** Las pruebas neuropsicológicas pueden desempeñar un papel importante en el diagnóstico y en el seguimiento del tratamiento de los pacientes con DAVIH o TCMM. Asimismo, son útiles para la investigación sobre estos trastornos. La elección de pruebas neuropsicológicas que evalúen las áreas cognitivas y motoras en las

que la evaluación clínica ha demostrado la existencia de déficit proporciona una medida cuantitativa y objetiva del rendimiento del paciente. La repetición de estas pruebas un tiempo después permite trazar un perfil de la evolución del enfermo. Estas pruebas se centran fundamentalmente en la concentración, la velocidad motora y la capacidad manipulativa. Sin embargo, los resultados de las pruebas neuropsicológicas no son específicos de la enfermedad y deben interpretarse siempre en el contexto clínico. Este tipo de pruebas no puede sustituir nunca a la evaluación clínica realizada por un neurólogo. Debe tenerse en cuenta que algunos pacientes con TCMM obtienen puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas dentro del intervalo normal de la población general y, al contrario, algunos pacientes que no tienen DAVIH ni TCMM obtienen puntuaciones bajas por otras razones.

**Pruebas de imagen.** Las pruebas de imagen son esenciales en muchos casos en la evaluación del paciente con sida que presenta disfunción cognitiva. En primer lugar, las pruebas de neuroimagen son especialmente útiles para descartar otras enfermedades, tales como el linfoma primario del SNC. En segundo lugar, estas pruebas muestran alteraciones que son características, aunque no patognomónicas, de la DAVIH. La atrofia cerebral difusa, tanto en la TC como en la RM, es un hallazgo casi invariable en la DAVIH (Fig. 57E.4). En algunos pacientes, la RM muestra alteraciones en la sustancia blanca hemisférica (Fig. 57E.5) y, menos frecuentemente, en los núcleos basales y en el tálamo, con señales en parche o anormalmente difusas. Estas señales son más evidentes en las imágenes FLAIR. En los niños con demencia asociada con el sida se observa con frecuencia calcificación de los núcleos basales además de atrofia. También se ha informado de anomalías en las imágenes metabólicas, como la tomografía computarizada de emisión de fotón simple (SPECT, según sus siglas en inglés) y la RM, pero aún no se conoce bien la utilidad de este tipo de pruebas en la práctica clínica.



**FIGURA 57E.4** Demencia asociada al VIH. Imágenes T1 (A) y T2 (B) de RM potenciadas con gadolinio obtenidas en un paciente con síndrome de Inmunodeficiencia adquirida y deterioro cognitivo progresivo. Obsérvense la marcada atrofia cerebral y las alteraciones difusas de la sustancia blanca.

**Análisis del líquido cefalorraquídeo.** El análisis del LCR se utiliza fundamentalmente para excluir otros diagnósticos. Los resultados deben interpretarse en el contexto de las alteraciones inespecíficas que se encuentran en los pacientes infectados por el VIH asintomáticos (v. anteriormente). El análisis habitual del LCR en los enfermos con DAVIH da resultados inespecíficos, con pleocitosis mononuclear y concentraciones de proteínas ligeramente superiores a lo normal en aproximadamente el 60% de los casos. El análisis especializado del LCR también puede revelar alteraciones en la inmunoglobulina, con evidencias de síntesis intratecal de IgG y presencia de bandas oligoclonales, pero, dado que estas alteraciones se encuentran también en pacientes que no tienen DAVIH, su utilidad diagnóstica es incierta. A partir de una muestra de LCR puede aislarse directamente el VIH o amplificarse su ADN en muchos pacientes con DAVIH, pero este hallazgo también es frecuente en pacientes infectados por el virus en fase asintomática o con meningitis por VIH. Asimismo, la detección de antígenos del virus en el LCR es de poca utilidad en la práctica clínica.

Se han investigado varios marcadores indirectos de la activación virológica e inmunitaria en el LCR en pacientes con DAVIH. La PCR cuantitativa para evaluar la carga vírica en el LCR es quizá el mejor parámetro para la DAVIH; la supresión del virus en el SNC mejora el cuadro clínico en los pacientes con DAVIH. Sin embargo, no existe en todos los pacientes relación absoluta entre la carga del virus en el LCR y la gravedad de la demencia. Se han investigado otros marcadores indirectos de activación inmunitaria en el LCR, como la microglobulina-P<sub>2</sub>, la neopterinina, el ácido quinolinico y las citocinas, pero su utilidad en la práctica clínica es todavía incierta.

**Neuropatología.** Las principales alteraciones anatomopatológicas en la DAVIH son palidez de la sustancia blanca, encefalitis de células

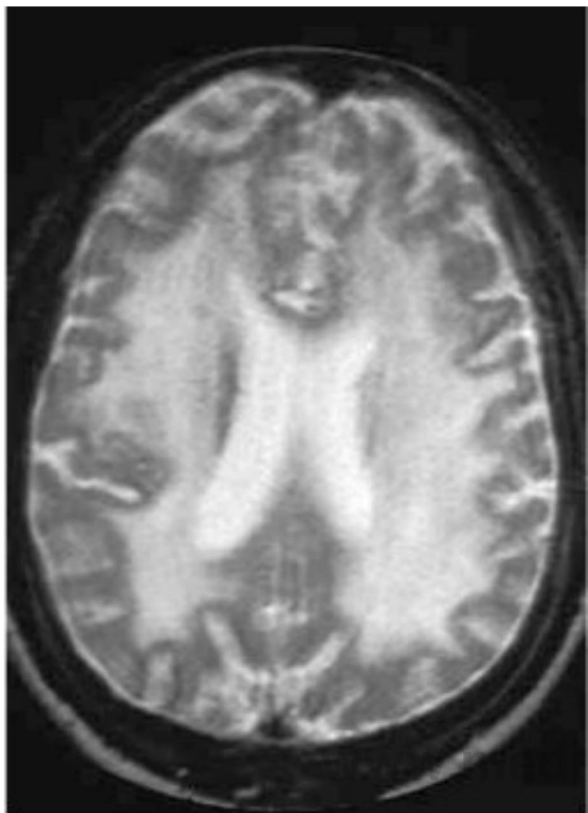
multinucleadas (v. Fig. 57E.2) y mielopatía vacuolar. También se encuentran a veces alteraciones vacuolares en el cerebro, necrosis focal y pérdida de neuronas. Estas alteraciones son más frecuentes en las estructuras subcorticales (sustancia blanca hemisférica, ganglios basales, tálamo, tronco encefálico y médula espinal). La corteza cerebral está relativamente preservada, al menos en el estudio anatomopatológico convencional. Existe una buena relación clinicopatológica, ya que los hallazgos anatomopatológicos reflejan el carácter subcortical de la demencia que presentan los pacientes con sida.

#### **Tratamiento**

Los datos existentes indican que la DAVIH puede ser tratada e incluso prevenida, al menos hasta cierto punto, con antirretrovíricos. Estudios controlados han demostrado que el TARGA mejora el rendimiento neuropsicológico en pacientes con DAVIH (Larussa et al, 2006; Sacktor et al, 2006). Se ha producido un descenso de al menos el 50% de DAVIH en países desarrollados desde la introducción del TARGA a finales de la década de 1990. Teniendo en cuenta la lista creciente de fármacos antirretrovíricos que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la infección por el VIH (expuesto anteriormente; v. Tabla 57E.3), actualmente disponemos de numerosos regímenes de polifarmacoterapia.

Para el tratamiento satisfactorio con HAART en los pacientes con DAVIH, es necesario elegir una combinación de fármacos que aumente la probabilidad de cumplimiento terapéutica. Dada la naturaleza de la DAVIH, la adherencia a esquemas de tratamiento complicados puede ser especialmente difícil. Es importante elegir un régimen fácil de seguir que comporte el menor número posible de efectos adversos para aumentar el cumplimiento terapéutico. Por ejemplo, es posible una dosis diaria de efavirenz y una combinación de formula-





**FIGURA 57E.5** Demencia asociada con el VIH (DAVIH). El corte axial de RM potenciada en T2 muestra intensidades simétricas de sustancia blanca. (Cortesía del Dr. Robert M. Quencer.)

ción (lamivudina + zidovudina y lopinavir + ritonavir; v. Tabla 57E.2) puede ser más fácil para el paciente con DAVIH. El cumplimiento del tratamiento aumenta también cuando el paciente vive en un centro o residencia, dispone de un apoyo adecuado por parte de la familia o los amigos y se organiza bien la toma de la medicación (tablas de horarios, envases de diferentes colores para guardar los medicamentos, etc.). En las fases más avanzadas de la DAVIH es necesario que alguien supervise la medicación.

Aunque los datos disponibles son escasos, los antirretrovíricos que penetran bien en el LCR y en el cerebro pueden ser los mejores en el caso del paciente con DAVIH. En la Tabla 57E.2 se enumera la capacidad de penetración en el SNC de los diferentes antirretrovíricos. Zidovudina, estavudina, lamivudina, efavirenz, nevirapina e indinavir son los que penetran mejor en el SNC entre los fármacos de TARGA disponibles. El TARGA eficaz fuera del SNC con una rápida reducción de las copias plasmáticas de ARN del VIH también se traduce en menos copias víricas en el SNC y una mejoría neurológica clínica. Esto indica un intercambio dinámico de virus entre estos dos compartimentos. Actualmente se está investigando activamente el posible papel neurotóxico de antígenos víricos, citocinas y otras sustancias en la DAVIH y las estrategias para contrarrestar estas neurotoxicidades. Los antipsicóticos convencionales son útiles en algunos

pacientes con una alteración psicoconductual. Debe aconsejarse a los pacientes con DAVIH que participen en estudios clínicos, ya que de esta forma pueden beneficiarse del mejor tratamiento posible y contribuyen a la investigación sobre nuevos tratamientos. En la página web del Neurological AIDS Research Consortium (<http://www.neuro.wustl.edu/narc>) puede encontrarse una lista de los estudios clínicos que se están realizando en este campo y de los centros médicos especializados en el tratamiento de la DAVIH.

### **Meningitis criptocócica**

La meningitis criptocócica se expone en detalle en el Capítulo 57C. Aproximadamente el 10% de los pacientes con sida desarrolló meningitis criptocócica, una infección neurológica oportunista causada por *Cryptococcus neoformans*, antes del TARGA. La incidencia ha disminuido con el TARGA (Bicanic y Harrison, 2005; Sacktor, 2002). La meningitis criptocócica complica la infección avanzada por el VIH con cifras de CD4<sup>+</sup> generalmente inferiores a 100/cél. Se presenta con fiebre, cefalea, rigidez de nuca y fotofobia (Powderly, 1996). Sin embargo, los síntomas y signos meníngeos pueden ser mínimos o estar ausentes en más de la mitad de los pacientes y la enfermedad puede presentarse con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, como retraso del desarrollo en niños, alteraciones de la personalidad, déficits cognitivos, neuropatía de los pares craneales, alteraciones mentales y coma. Normalmente se realiza TC o RM para excluir alteraciones cerebrales focales. Estas pruebas de imagen a veces revelan complicaciones de la meningitis criptocócica, como hidrocefalia, pseudoquistes gelatinosos, infarto o criptococoma (Fig. 57E.6). Con más frecuencia las pruebas de neuroimagen muestran únicamente atrofia cerebral asociada con la infección avanzada por el VIH. La elevación de la presión intracraneal y la hidrocefalia son comunes en la meningitis criptocócica. Los resultados del análisis del LCR oscilan desde un aumento de la concentración de proteínas muy llamativa, con pleocitosis mononuclear e hipoglucorraquia, a ligeras alteraciones que se solapan con las atribuibles a la infección por el VIH. El cultivo a partir del LCR es la prueba diagnóstica de referencia, pero dado que hay que esperar varias semanas hasta conocer los resultados, su utilidad clínica es escasa. Las extensiones para microscopia con tinción de tinta china son útiles cuando dan resultados positivos, pero si los resultados son negativos, su sensibilidad es baja para excluir el diagnóstico de meningitis criptocócica. La prueba de antígenos criptocócicos (AgCr) es rápida y específica, y su sensibilidad es superior al 90%. Dado que la meningitis criptocócica puede tener una gran variedad de presentaciones clínicas, se recomienda realizar la AgCr en todos los pacientes con sida que se sometan a un análisis del LCR con fines diagnósticos.

De forma similar a otras IO del SNC en pacientes infectados por el VIH, el tratamiento de la meningitis criptocócica consiste en una fase de inducción seguida de terapia de mantenimiento o profilaxis secundaria para prevenir la recaída (Tabla 57E.5). El tratamiento más utilizado para la meningitis criptocócica consiste en anfotericina B (0,5-0,7 mg/kg al día) con o sin flucitosina (75-150 mg/kg al día) durante 2-3 semanas. La insuficiencia renal, la hipopotasemia y la hipomagnesemia pueden complicar el tratamiento con anfotericina B y la toxicidad hematológica de la flucitosina a veces impide su uso en pacientes con sida, en los cuales la pancitopenia es frecuente. En los pacientes que responden bien a la anfotericina B el tratamiento puede cambiarse a fluconazol (200 mg dos veces al día durante 8-10 semanas) (Apisamthanarak y Powderly, 2001) y luego se instaura terapia de mantenimiento con 200 mg al día para prevenir las recaídas. Si bien el fluconazol puede ser tan eficaz como la anfotericina B para el

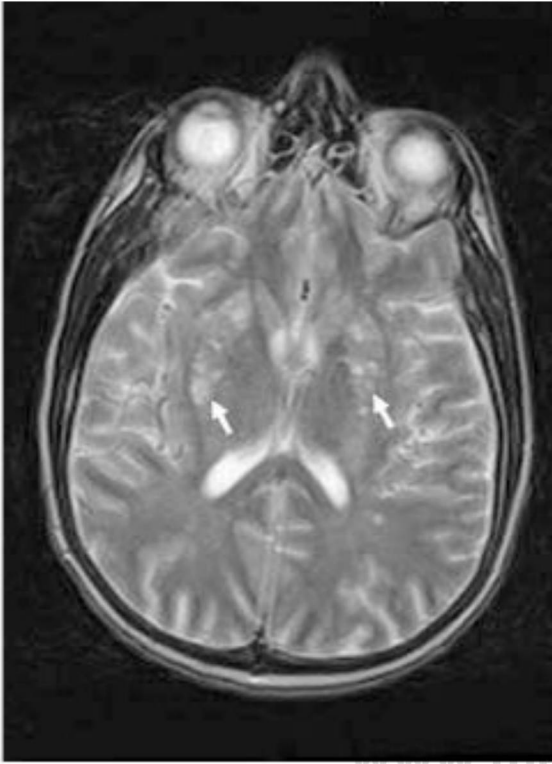


FIGURA 57E.6 Meningitis criptocócica en el sida. La imagen axial potenciada en T2 muestra múltiples pseudoquistes gelatinosos en los núcleos basales (flechas). (Cortesía del Dr. S. Ouanounou.)

tratamiento de la meningitis criptocócica aguda, el retraso en la eliminación del hongo del LCR y la tendencia hacia un peor desenlace clínico en los pacientes tratados con fluconazol indican que el tratamiento con este fármaco debería reservarse para los pacientes con enfermedad leve.

Los signos de mal pronóstico en el momento de la presentación son la alteración del nivel de consciencia, una cifra de células en el LCR de menos de 20 células/jjl y AgCr en el LCR superior a 1:1.024. La mortalidad causada por la infección aguda se aproxima al 30%, y está relacionada con aumento de la presión intracraneal (PIC) en el momento de la presentación. El tratamiento con corticosteroides y acetazolamida y el drenaje del LCR en serie o la ventriculostomía pueden utilizarse para disminuir la PIC, aunque ninguna de estas intervenciones ha sido todavía objeto de un estudio clínico. Se ha recomendado la abertura de la vaina del nervio óptico como una medida terapéutica adyuvante cuando el aumento de la PIC pone en peligro la visión. Los signos cerebrales focales que acompañan a la meningitis criptocócica pueden ser sugestivos de accidente vascular cerebral secundario a criptococoma o vasculitis infecciosa. Otras complicaciones de la meningitis criptocócica son las neuropatías de los pares craneales y la hidrocefalia obstructiva o comunicante. Sin terapia a largo plazo, las tasas de recidiva superan el 50%. Como ya se ha indicado, el tratamiento de mantenimiento de elección es el fluconazol (200 mg/día), mientras que el fármaco de segunda elec-

ción es la anfotericina B o el itraconazol administrados una vez a la semana. La profilaxis secundaria para prevenir la recaída después de la terapia de inducción debe continuar al menos hasta que exista una respuesta sostenida en las cifras de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (es decir, > 200 células/pl durante al menos 6 meses). En los pacientes que no presentan complicaciones inicialmente, la meningitis criptocócica es compatible con supervivencia a largo plazo, siempre y cuando toleen y cumplan el tratamiento HAART.

### Neurosífilis

La neurosífilis se trata en detalle en el Capítulo 57A. El diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad en los pacientes infectados por el VIH plantean problemas muy complejos. La sífilis y la infección por el VIH coexisten en muchos casos y ambas infecciones comparten factores de riesgo. Además, se caracterizan por la presencia de diversos síndromes neurológicos que afectan al encéfalo, meninges, médula espinal y raíces nerviosas. La invasión del SNC en las primeras fases de la sífilis parece ocurrir en porcentajes muy parecidos en pacientes con y sin infección por el VIH (Pao et al, 2002). En los pacientes que no son seropositivos para el VIH, generalmente *Treponema pallidum* desaparece del LCR incluso sin antibioterapia. No está claro si ocurre lo mismo en los pacientes seropositivos para el VIH. Las alteraciones meníngeas características de las primeras fases de la neurosífilis dominan los informes de casos de pacientes seropositivos para el VIH y neurosífilis comórbida, lo que parece indicar que *Treponema pallidum* no desaparece del LCR en los pacientes infectados por el VIH, incluso cuando se instaura una terapia adecuada para tratar las primeras fases de la sífilis. Otros síndromes clínicos que se han descrito en asociación con la infección por el VIH son la sífilis ocular, el goma sífilítico y la mielopatía. La experiencia clínica indica que la coinfección con VIH y sífilis acelera el desarrollo de complicaciones meningovasculares de esta última, con frecuencia con ictus precoces.

Existen varios factores que complican el diagnóstico de neurosífilis, especialmente en sus formas asintomáticas, en los pacientes seropositivos para el VIH. Los pacientes coinfectados por el VIH y *T. pallidum* pueden tener resultados inusuales en las pruebas serológicas. Cuando existe una sospecha elevada de neurosífilis y los resultados de las pruebas serológicas para la sífilis dan resultados negativos, se debe repetir la prueba para excluir el efecto prozona y puede ser necesario realizar estudio de campo oscuro o tinción con inmunofluorescencia de las lesiones biopsiadas (Berger y Levy, 1997). La puntuación lumbar atraumática permite la realización en el LCR de la prueba del Venereal Disease Research Laboratory. Se trata de una prueba bastante específica, pero no demasiado sensible, para el diagnóstico de la neurosífilis (v. Capítulo 57A). Además, confiar únicamente en la pleocitosis del LCR y en la elevación de las concentraciones de proteínas para realizar el diagnóstico, tal y como se hace en los pacientes seronegativos para el VIH, es complicado debido a que con mucha frecuencia estas anomalías del LCR son causadas por la propia infección por el VIH. Las pruebas específicas para el treponema en el LCR son bastante sensibles, pero no específicas, para la neurosífilis. Por tanto, los resultados negativos en la prueba de los anticuerpos fluorescentes para el treponema en el LCR o la microhemaglutinación con *T. pallidum* excluyen el diagnóstico de neurosífilis; sin embargo, los resultados positivos no sirven para establecer este diagnóstico. Los pacientes infectados por el VIH con sífilis latente en fase avanzada o sífilis de duración desconocida deben someterse a un análisis del LCR antes del inicio del tratamiento, con independencia de si existen o no síntomas oftálmicos, vestibulares o neurológicos asociados.

TABLA 57E.5 Tratamiento de algunas complicaciones neurológicas asociadas con la infección por el VIH

ETIOLOGÍA/ COMPLICACIÓN	TRATAMIENTO	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS	PREVENCIÓN PRIMARIA
<i>Cryptococcus neoformans</i> (meningitis, meningoencefalitis, absceso)	<u>Inducción:</u> anfotericina B (0,7 mg/kg al día i.v.) durante > 3 semanas; ajustar la dosis en función del estado renal del paciente, más Flucitosina (inducción: 25 mg/kg al día v.o. cada 6 horas durante 3 semanas) o fluconazol (400 mg v.o. una vez al día durante 3 semanas, luego 200 mg v.o. una vez al día) <u>Mantenimiento:</u> fluconazol (200 mg/día) o anfotericina (0,6-1 mg/semana i.v.) o itraconazol (200 mg/día)	Nefrotoxicidad, escalofríos, hepatotoxicidad (anfotericina B) Depresión de la médula ósea (flucitosina) Hepatotoxicidad (fluconazol)	(Si se ha documentado la existencia anterior de enfermedad en otra localización y la cifra de linfocitos T CD4+ < 100/lj) Fluconazol (200 mg v.o. una vez al día)
<i>Toxoplasma gondii</i> (encefalitis, absceso)	<u>Inducción:</u> sulfadiazina (inducción: 1,5 g v.o. cada 6 horas durante 6 semanas; mantenimiento: 0,5 g v.o. cuatro veces al día), más pirimetamina (200 mg v.o. un solo día, luego 75 mg v.o. una vez al día), más Ácido fólico (10 mg por v.o. una vez al día), o clindamicina (inducción: 600 mg al día i.v. o v.o. una vez al día; mantenimiento: hasta 450 mg v.o. cuatro veces al día)  Mantenimiento: pirimetamina (25-50 mg/día) + sulfadiazina (0,5-1 g cuatro veces al día) + ácido fólico (10 mg/día)	Exantema, depresión de la médula ósea, cristalluria (sulfadiazina) Exantema, leucocitopenia (pirimetamina) Exantema, diarrea, colitis pseudomembranosa (clindamicina)	(Si el paciente es seropositivo para los anticuerpos IgG y la cifra de linfocitos T CD4+ < 100/ml) Trimetoprima/sulfametoxazol de doble potencia v.o. una vez al día, o trimetoprima/sulfametoxazol de potencia normal v.o. una vez al día, o Atovacuona (1,5 g v.o. una vez al día), o Dapsona (50 mg v.o. una vez al día) más pirimetamina (50 mg v.o. una vez a la semana), más ácido fólico (25 mg v.o. una vez a la semana)
Citomegalovirus (encefalitis, polirradiculomielitis, mononeuropatía múltiple)	<u>Inducción:</u> ganciclovir (Inducción: 5 mg/kg al día i.v. cada 8 horas durante 2 semanas; mantenimiento: 5 mg/kg al día i.v. durante 5 días/semana) Foscarnet (inducción: 60 mg/kg i.v. cada 8 horas durante 2 semanas, ajustar la dosis en función del estado renal del paciente; mantenimiento: 90 mg/kg al día i.v.) Cidofovir (5 mg/kg i.v. a la semana durante 2 semanas, luego cada 2 semanas)	Toxicidad de la médula ósea (ganciclovir) Nefrotoxicidad, hipocalcemia (foscarnet) Insuficiencia renal, neutrocitopenia, iritis, uveítis, hipotonía ocular (cidofovir)	(Si se documentó la existencia anterior de retinitis por citomegalovirus) Ganciclovir (5 mg/kg al día por i.v. 5 días a la semana), o Foscarnet (90 mg/kg al día i.v.), o Cidofovir (5 mg/kg i.v. en semanas alternas)
Virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva)	Interferón-a (3 millones de U al día v.s.c.) Cidofovir (5 mg/kg i.v. a la semana durante 2 semanas, luego cada 2 semanas)	Síndrome seudogripal (interferón-a) Insuficiencia renal, neutrocitopenia, iritis, uveítis, hipotonía ocular (cidofovir)	—
Pollirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda	IGIV (0,4 g/kg i.v. al día durante 5 días)	Síndrome seudogripal, insuficiencia renal, cefalea	—
Pollirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	IGIV (0,4 g/kg i.v. al día durante 5 días para el tratamiento de las recidivas) Prednisona (1 mg/kg al día hasta que se observe mejoría, luego ir reduciendo la dosis progresivamente)	Síndrome seudogripal, insuficiencia renal, cefalea (Inmunoglobulina intravenosa) Molestias gastrointestinales, hipertensión arterial, aumento de peso, infecciones	—
Polimiositis	Prednisona (1 mg/kg al día hasta que se observe mejoría, luego ir reduciendo la dosis progresivamente)	Molestias gastrointestinales, hipertensión arterial, aumento de peso, infecciones	—

IgG: inmunoglobulina G; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Con independencia del seroestado con respecto al VIH, el tratamiento de la neurosífilis consiste en una pauta de entre 10 y 14 días de bencilpenicilina cristalina acuosa (3-4 millones de unidades cada 4 horas por vía intravenosa) o penicilina procainica (2,4 millones de unidades al día por vía intramuscular) junto con probenecid por vía oral (500 mg cuatro veces al día). Dado que otros fármacos alternativos, tales como la doxiciclina y la tetraciclina, tienen una eficacia no demostrada en la neurosífilis, debe considerarse la posibilidad de proceder a la desensibilización en el caso de los pacientes alérgicos a la penicilina. Los CDC recomiendan realizar un análisis del LCR cada 6 meses después del tratamiento en todos los pacientes con neurosífilis, con independencia de su seroestado con respecto al VIH, hasta que la pleocitosis, si estaba inicialmente presente, se resuelva. Sin embargo, aún no está claro si esto es útil en el caso de los pacientes con neurosífilis seropositivos para el VIH. En los pacientes infectados por el VIH se observan fracasos del tratamiento con más frecuencia que en los seronegativos, por lo que, a lo largo del tratamiento, debe realizarse un seguimiento detallado del estado neurológico y de las pruebas serológicas en los infectados por el VIH.

### **Encefalitis y ventriculoencefalitis por citomegalovirus**

El citomegalovirus es un herpesvirus B de distribución mundial; la mayoría de adultos tienen pruebas serológicas de infección por CMV latente. La encefalitis por CMV clínicamente evidente representó un 2% de todas las complicaciones neurológicas en pacientes con VIH en la era pre-TARGA. La incidencia de enfermedad por CMV, incluida la infección del SNC, ha disminuido sustancialmente en la era TARGA. Ahora es una causa infrecuente de disfunción cerebral global en el sida en fase avanzada (linfocitos T CD4<sup>+</sup> < 50/pl) y la encefalitis por CMV la ventriculoencefalitis pueden causar la muerte en cuestión de semanas o meses (Williams, 1999). Una infección anterior o activa por citomegalovirus como la retinopatía, la esofagitis o la colitis, puede proporcionar una pista importante para el diagnóstico neurológico. La encefalitis por CMV normalmente se inicia con un cuadro confusional que evoluciona durante varias semanas y que puede confundirse con una DAVIH. Además de un curso que es más subagudo que crónico, otros factores que favorecen el diagnóstico de encefalitis por CMV frente al de DAVIH son los signos cerebrales focales, la hiponatremia y los resultados de la RM de cráneo, que revelan realce periventricular. Las alteraciones del LCR suelen ser inespecíficas y los resultados de la PCR del CMV son positivos en menos de la mitad de los casos. El estudio anatomopatológico revela nódulos microgliales y células citomegálicas en la sustancia gris cortical y subcortical, lo que parece ser compatible con la diseminación hematogena del CMV al cerebro. Por el contrario, la ventriculoencefalitis por CMV puede deberse a diseminación del virus desde el LCR y se presenta de forma más aguda que la encefalitis por CMV, muchas veces acompañada de retinopatía por CMV o polirradiculomielopatía. Los signos troncoencefálicos y los resultados de las pruebas de neuroimagen revelan dilatación de los ventrículos, lo que constituye una pista importante para el diagnóstico. Las alteraciones del LCR suelen ser más llamativas que las que se observan en la encefalitis por CMV, con concentraciones elevadas de proteínas, pleocitosis linfocítica o polimorfonuclear y concentraciones bajas o normales de glucosa. La identificación del ADN del CMV en el LCR mediante PCR contribuye a confirmar el diagnóstico (v. Fig. 57E.3). Los principales hallazgos anatomopatológicos son necrosis epidural y gliosis subependimaria con células citomegálicas, pero sin nódulos microgliales. La viremia por CMV es bastante frecuente en las fa-

ses avanzadas del sida y, por tanto, la detección del virus en la sangre mediante cultivo, pruebas de antígenos o la PCR no son de utilidad para establecer el diagnóstico de síndromes neurológicos asociados con el CMV. Se necesitan datos procedentes de estudios prospectivos para confirmar la impresión de que la PCR del LCR para el ADN del CMV es una prueba específica y razonablemente sensible para estas y otras alteraciones neurológicas producidas por CMV.

Actualmente se dispone de tres fármacos para tratar la enfermedad sistémica por CMV: el ganciclovir (un análogo del nucleósido de guanina), el foscarnet (un análogo del pirofosfato) y el cidofovir (un análogo del nucleótido citosina). Los tres tienen limitaciones importantes en pacientes con sida porque son sólo viroestáticos, la administración es incómoda y tienen efectos secundarios importantes. No se dispone de datos procedentes de estudios clínicos sobre la eficacia del ganciclovir, el foscarnet ni el cidofovir, ni de la combinación de dos o más de estos fármacos para el tratamiento de la encefalitis y la ventriculoencefalitis por CMV. Lo más adecuado es realizar una prueba de terapia empírica, dado el mal pronóstico de estas alteraciones neurológicas (v. Tabla 57E.5). El TARGA efectivo y, por tanto, la recuperación satisfactoria de la respuesta inmunitaria contra el CMV, es la terapia más eficaz para mejorar el pésimo pronóstico en estos pacientes.

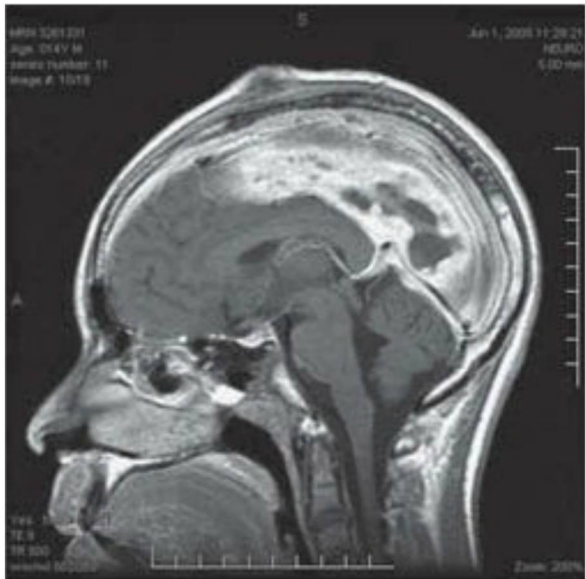
### **Otros síndromes meningíticos y meningoencefálicos**

Otras causas de meningitis que complican el curso de la infección por el VIH son las neoplasias, otras infecciones infrecuentes y los medicamentos. Los pacientes con sida presentan un riesgo más elevado de linfoma sistémico, que puede causar meningitis linfomatosa. Otras causas infecciosas de meningitis son las bacteriosis (*Salmonella typhi*, *Pneumococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia asteroides*, *Listeria monocytogenes*, *Bartonella henselae*) y micosis (*Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis* en pacientes que han vivido en regiones endémicas, y *Candida albicans*, *Blastomyces dermatitidis* y *Sporothrix schenckii*). La meningitis piógena puede complicarse con un empiema subdural (Fig. 57E.7) que puede requerir drenaje quirúrgico. En muchas ocasiones no se tiene en cuenta que los medicamentos pueden causar meningitis. Entre los fármacos utilizados con más frecuencia para tratar la infección por el VIH que pueden causar meningitis se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, el trimetoprim/sulfametoxazol y la inmunoglobulina intravenosa. Otras causas de meningoencefalitis son el WZ y los parásitos *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi* y *Acanthamoeba* spp. (Ambrose-Thomas, 2001).

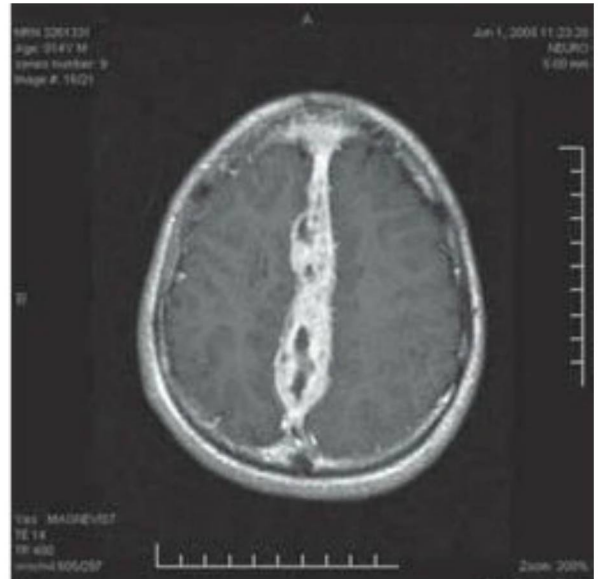
### **Alteraciones focales del sistema nervioso central**

Las cuatro enfermedades neurológicas que explican la mayoría de las alteraciones focales del SNC en los pacientes seropositivos para el VIH son la toxoplasmosis cerebral, el linfoma primario del SNC, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la mielopatía vacuolar. La epidemiología de las IO del SNC (toxoplasmosis, LMP, LPSNC) asociadas a la infección por el VIH ha cambiado espectacularmente con la disponibilidad del TARGA desde 1996. Todas estas enfermedades aparecen en las fases avanzadas de la infección, cuando la cifra de linfocitos T CD4<sup>+</sup> está por debajo de 100/jl. Si bien todas estas enfermedades comparten como característica clínica más importante la sintomatología hemisférica focal y, con menos frecuencia, la troncoencefálica, cerebelosa o medular, los datos de la anamnesis, los resultados de las pruebas de neuroimagen, la respuesta al tratamiento

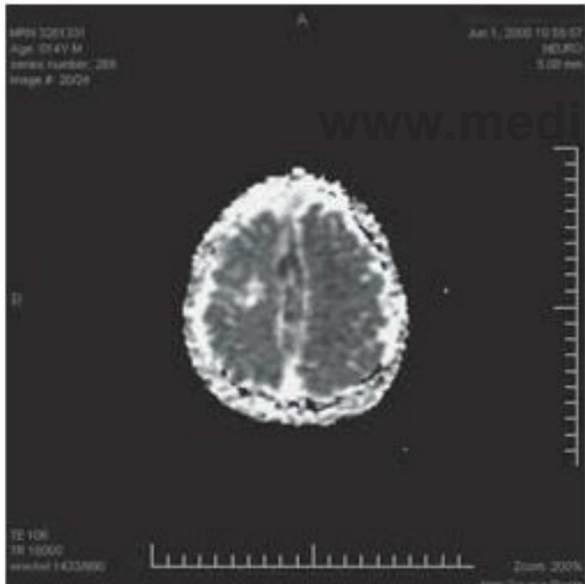




**A**



**B**



**C**

**FIGURA 57E.7** Empiema subdural en el espacio interhemisférico: cortes sagital (**A**) y axial (**B**) de RM potenciada en T1 posgadolinio y mapa de coeficiente de difusión aparente (**C**) que muestran una difusión limitada característica. (Cortesía del Dr. Robert M. Quencer.)

y, en algunos casos, la biopsia cerebral permiten realizar un diagnóstico diferencial rápido y preciso (v. Fig. 57E.3).

### ***Toxoplasmosis cerebral***

La toxoplasmosis del SNC se describe con detalle en el Capítulo 57D. La encefalitis toxoplásmica (ET) era la 10 del SNC más frecuente en el sida en la era previa al TARGA; se producía en un 10% o más de los pacientes, según el origen geográfico. Sigue siendo muy común en

áreas donde no se usa el TARGA extensamente. La ET se observa con más frecuencia en pacientes del Caribe y Francia. La toxoplasmosis cerebral en el sida casi siempre tiene lugar debido a un recrudecimiento de una infección adquirida con anterioridad y está relacionada con la pérdida de defensas inmunitarias del huésped, lo que hace que *T. gondii* se mantenga inactivo en forma enquistada. Es diez veces más frecuente en pacientes que presentan anticuerpos para el parásito causal que en aquellos que son seronegativos. Generalmente, se trata de una complicación tardía de la infección por el VIH que suele presen-

tarse en pacientes con cifras de linfocitos T CD4<sup>+</sup> < 100/pl. Su incidencia ha disminuido en los países donde se utiliza el trimetoprim/sulfametoxazol como profilaxis, ya que este tratamiento también es eficaz para disminuir la aparición de ET. Recientemente se ha producido una disminución aún mayor en la incidencia de toxoplasmosis cerebral gracias al uso de la HAART.

La presentación clínica más frecuente de la ET consiste en cefalea y déficit neurológico focal con o sin fiebre. Algunos pacientes presentan crisis epilépticas, hemiparesia o afasia como manifestación de las lesiones focales, o un cuadro clínico secundario a edema cerebral caracterizado por confusión y letargo, que puede evolucionar a coma. La sospecha diagnóstica generalmente se basa en los resultados de la TC o la RM, que muestran lesiones múltiples en varias localizaciones, aunque en algunos casos se observa una única lesión. Desde el punto de vista anatomopatológico, estas lesiones suelen presentar inflamación y necrosis central y, como resultado, se visualizan como realce en forma de anillo en la TC o RM (Fig. 57E.8). Generalmente hay edema circundante. Además de la toxoplasmosis, el diagnóstico diferencial de las lesiones múltiples en masa en el paciente infectado por el VIH incluye el linfoma primario del SNC (v. más adelante) y, menos frecuentemente, los abscesos tuberculosos, micóticos o bacterianos. La resolución de las lesiones cuando se instaura tratamiento específico contra *T. gondii* confirma el diagnóstico. El procedimiento diagnóstico más concluyente es la biopsia cerebral; sin embargo, este procedimiento conlleva

una morbilidad importante, por lo que se reserva para los pacientes que no han respondido a una pauta de 2-4 semanas de tratamiento específico frente a *T. gondii* (v. Fig. 57E.3).

El tratamiento habitual de la ET consiste en *sulfadiazina* (0,5-1,5 g por vía oral cada 6 horas) y *pirimetamina* (dosis de ataque el día 1: 200 mg, seguidos de 75 mg al día por vía oral). Se administra ácido fólico (10 mg al día) para contrarrestar la toxicidad de la médula ósea causada por la pirimetamina. En el caso de los pacientes alérgicos a las sulfamidas, la *sulfadiazina* puede sustituirse por *clindamicina* (600 mg al día por vía intravenosa u oral). Generalmente el tratamiento tiene que ser largo, pero la dosis puede ir reduciéndose progresivamente (*pirimetamina*: 25 mg/día, *sulfadiazina*: 2 g/día). En el caso de los pacientes que no toleran las sulfamidas puede utilizarse como terapia de mantenimiento la *clindamicina* (300-450 mg tres o cuatro veces al día por vía oral). Rara vez la toxoplasmosis se manifiesta como una meningoencefalitis aguda, que puede acompañarse de afectación muscular. En los casos infrecuentes en los que el diagnóstico se hace antes de la muerte, la terapia específica frente a *T. gondii* puede salvar la vida del paciente. Aunque la terapia de mantenimiento debe continuarse de por vida en ausencia de TARGA, en pacientes que recuperan la función inmunitaria, medida por un aumento mantenido de las cifras de linfocitos CD4<sup>+</sup> por encima de 200 células/pl durante al menos 6 meses, la interrupción de la terapia puede realizarse con seguridad.

Los pacientes con cifras de linfocitos T CD4<sup>+</sup> < 100/pl y anticuerpos IgG para *Toxoplasma* requieren tratamiento profiláctico primario para la toxoplasmosis. A los pacientes infectados por el VIH que son seronegativos para *Toxoplasma* se les debe dar instrucciones sobre cómo prevenir la infección (no comer carne cruda o poco cocinada y lavarse bien las manos después del contacto con la tierra o al cambiar la bandeja del gato).

### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

El virus JC causa la LMR. Se trata de un virus del género papiloma humano y es un patógeno oportunista importante en los pacientes con sida. Aproximadamente el 70-90% de la población general tiene anticuerpos para el virus JC, indicativos de una infección anterior, pero menos del 10% de las personas inmunocompetentes presentan signos indicativos de replicación vírica activa. La LMP es la única complicación conocida producida por el virus JC en la infección por el VIH. Se trata de una manifestación propia de las fases avanzadas del sida que se observa en aproximadamente el 4% de los pacientes. Aunque su incidencia parece haber disminuido algo en los últimos años, el descenso no ha sido tan acusado como para otras IO. Las lesiones de la LMP comienzan como focos de desmielinización de pequeño tamaño en la sustancia blanca subcortical, generalmente en el área parietooccipital, que finalmente forman coalescencia. El cerebelo, el tronco encefálico y, muy rara vez, la médula espinal pueden verse afectados en la LMP. El curso es prolongado, con déficits neurológicos focales, con o sin alteraciones mentales. En algunos casos pueden observarse defectos del campo visual, hemiparesia, afasia, déficits sensitivos y ataxia. La RM normalmente revela lesiones múltiples de la sustancia blanca sin captación, que pueden formar coalescencias y tienen predilección por los lóbulos parietal y occipital (Fig. 57E.9). El LCR es generalmente normal o presenta alteraciones inespecíficas; sin embargo, el ADN del virus puede amplificarse mediante PCR a partir del LCR. La PCR para el ADN del virus JC en el LCR parece ser más específica que sensible para el diagnóstico de LMP, pero en muchos casos evita la necesidad de tener que realizar biopsia cerebral cuando los resultados de la prueba son positivos, tanto en la práctica clínica como en los estudios clínicos. En los casos en los que no

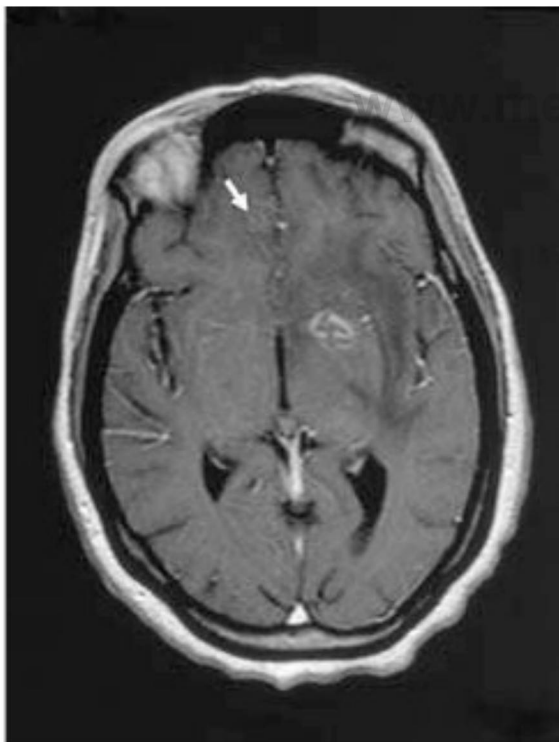
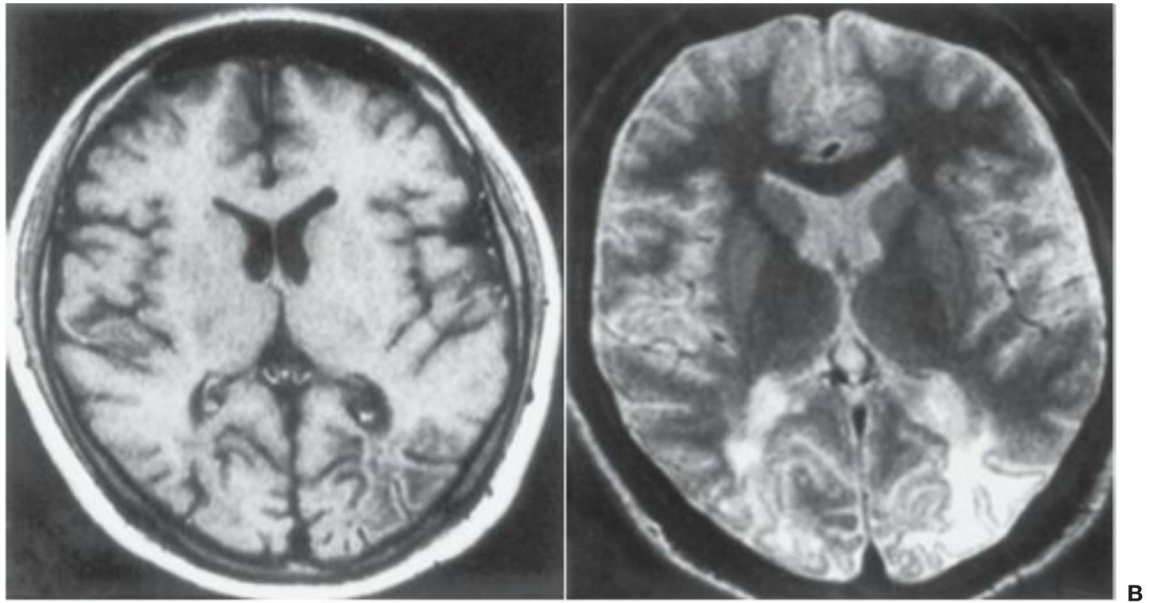


FIGURA 57E.8 Toxoplasmosis cerebral en el sida. Imagen de RM axial potenciada en T1 con gadolinio que muestra lesiones con captación en forma de anillo en los núcleos basales izquierdos y en la región frontal parasagital derecha (flecha). (Cortesía del Dr. S. Ouanounou.)



**FIGURA 57E.9** Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Imágenes craneales de RM T1 (A) y T2 (B) que muestran lesiones bilaterales en la sustancia blanca occipital sin efecto masa.

se detecta el ADN del virus en el LCR, es necesario realizar biopsia cerebral para confirmar el diagnóstico. La biopsia revela la presencia de astrocitos gigantes atípicos con núcleos hiper cromáticos pleomórficos, oligodendrocitos anormales con núcleos agrandados que contienen inclusiones víricas y pérdida de mielina.

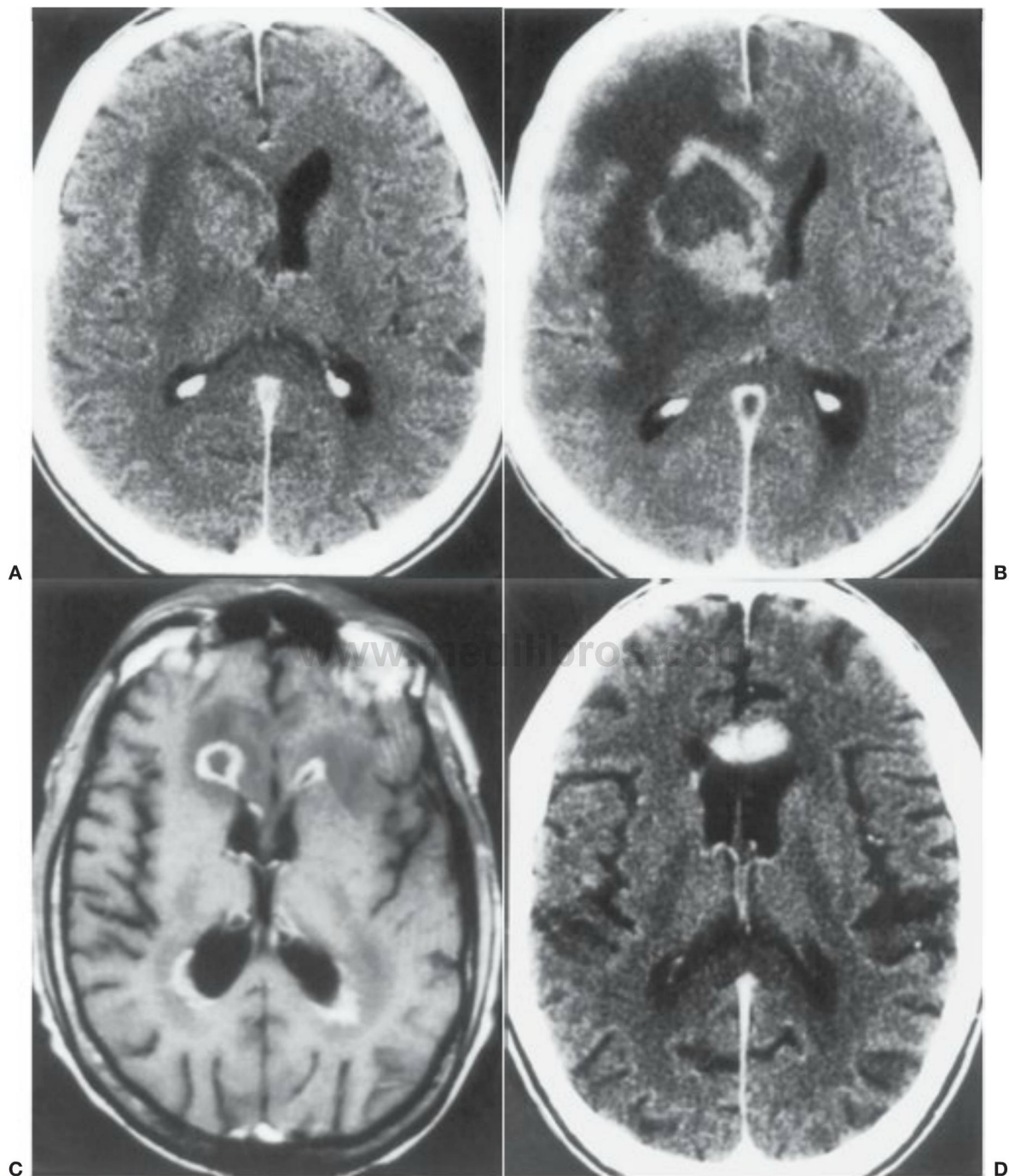
No existe ningún tratamiento específico para la LMP. La media de supervivencia es de 2-4 meses, aunque aproximadamente el 8% de los pacientes presenta remisión espontánea (Simpson y Berger, 1996). A pesar de pruebas anecdóticas del beneficio del arabinósido de citosina y la vidarabina, en un estudio controlado no se observó ningún beneficio. Se han utilizado otros fármacos, como interferón  $\alpha$ , inhibidores de la topoisomerasa, aciclovir y cidofovir, en la LMP relacionada con el sida, con resultados variables, aunque generalmente no satisfactorios. Sin embargo, se ha informado recientemente de regresión de las lesiones y prolongación de la supervivencia durante más de 2 años y medio en pacientes con LMP seropositivos para el VIH tratados con éxito con HAART (Clifford et al, 2002). Los factores indicativos de un pronóstico favorable son cifras de linfocitos T CD4<sup>+</sup> > 100/μl en el momento del diagnóstico de LMP, la posibilidad de mantener la viremia por debajo de 500 copias por mililitro y virus JC indetectable en el LCR después del TARGA. La viremia existente en el momento del diagnóstico no parece tener ningún valor predictivo independiente sobre la supervivencia. Por desgracia, la recuperación del sistema inmunitario lleva mucho tiempo y, en algunos casos, este tiempo sobrepasa el de la supervivencia esperada para los pacientes con LMP. Por tanto, es necesario desarrollar un tratamiento específico dirigido contra el virus JC.

### **Linfoma primario del SNC**

El linfoma primario del SNC (LPSNC) con origen en los linfocitos B se considera una neoplasia oportunista que complica el curso del sida

en hasta un 5% de los pacientes. La incidencia de LPSNC en personas infectadas por el VIH cayó sustancialmente después de la introducción del TARGA en 1996, pero ahora parece aumentar de forma acumulativa por la mayor longevidad de las personas infectadas por el VIH, seguido de la eficacia de las medidas profilácticas y terapéuticas contra las 10 y el TARGA. Los pacientes con LPSNC se presentan con déficits neurológicos focales o multifocales progresivos similares a los que se observan en la toxoplasmosis y en la LMP (DeAngelis, 2001). Algunos estudios de autopsia han revelado que el LPSNC prácticamente siempre es multifocal, incluso cuando se ven lesiones solitarias en estudios de neuroimagen. La progresión del LPSNC es generalmente más lenta que la de la toxoplasmosis y más rápida que la de la LMP y los pacientes suelen consultar al médico varios días o semanas después del inicio de la sintomatología. La presentación clínica consiste en cefalea, hemiparesia, afasia, ataxia, cambios conductuales y alteraciones mentales. La meningitis linfomatosa o la afectación ocular se produce en el 15% de los casos. La diseminación sistémica del LPSNC se produce en el 5% de los pacientes, principalmente en las fases finales de la enfermedad. No presentan fiebre ni síntomas constitucionales, a no ser que el LPSNC esté asociado con una infección sistémica.

El diagnóstico de LPSNC se plantea después de examinar los resultados de las pruebas de neuroimagen en el contexto de sintomatología compatible. La RM es más sensible que la TC y muestra una o más lesiones características de la enfermedad (Thumher et al, 2001). La localización es generalmente profunda en el encéfalo, adyacente a los ventrículos laterales y, generalmente, se localiza con más frecuencia en la sustancia blanca que en la gris; la RM puede mostrar extensión subependimaria, que es característica de la enfermedad (Fig. 57E.10). En un 10% de los pacientes, el LPSNC se localiza en la fosa posterior. Puede existir efecto masa, pero por lo general se observa poca captación



**FIGURA 57E. 10** Linfoma primario del sistema nervioso central. **A**, Imagen de TC con medio de contraste que muestra una lesión solitaria, con captación, adyacente al asta frontal derecha y efecto masa. **B**, Imagen de TC con medio de contraste del mismo paciente después del tratamiento empírico contra toxoplasma que muestra aumento del tamaño de la lesión, captación, edema y efecto masa compatibles con linfoma. Las dos imágenes de abajo pertenecen a otros 2 pacientes y muestran afectación de las regiones subependimaria (**C**) en la imagen de RM potenciada en T1 con gadolinio y del cuerpo calloso (**D**) en la imagen de TC con medio de contraste. (Cortesía de la Dra. Alisa D. Gean.)



de contraste o edema circundante. El análisis del LCR suele ser de poca utilidad; sin embargo, la presencia de linfocitos B monoclonales demostrada mediante citometría es indicativa del LPSNC. La PCR de amplificación del ADN del virus de Epstein-Barr en el LCR corrobora el diagnóstico de LPSNC. El diagnóstico definitivo generalmente requiere biopsia cerebral. Normalmente, la biopsia se realiza después de una prueba con tratamiento para toxoplasmosis cerebral. La SPECT con talio-201 puede ser útil para el diagnóstico de LPSNC y un resultado positivo en esta prueba requiere la realización de una biopsia cerebral precoz. El uso de técnicas de biopsia estereotáctica ha mejorado el acceso a estos tumores y ha reducido la morbilidad asociada con la biopsia.

Antes de la introducción de la HAART, el pronóstico del LPSNC asociado con el sida era muy sombrío, con una media de supervivencia de aproximadamente 2 a 3 meses. Los factores más importantes relacionados con la supervivencia son el estado clínico del paciente, las cifras de CD4<sup>+</sup> y la ausencia de 10. Como ocurre en el caso de la LMP, el pronóstico del LPSNC ha mejorado gracias a la recuperación del sistema inmunitario que produce la HAART, por lo que en todos los pacientes con LPSNC debe intentarse suprimir de forma rápida y decidida la replicación del VIH (Cingolani et al, 2005). El efecto masa se trata con corticosteroides a altas dosis. Es recomendable proceder a radioterapia de la totalidad del cerebro, al menos para ganar tiempo hasta que la HAART tenga efecto. El uso de quimioterapia fuera de los ensayos clínicos sigue siendo un asunto en discusión.

### Accidente vascular cerebral

Las enfermedades vasculares cerebrales también causan alteraciones focales cerebrales en los pacientes seropositivos para el VIH. El accidente vascular cerebral (AVC) isquémico y hemorrágico se han descrito en hasta un 4% de las series clínicas y un 34% de las de autopsia (Pinto, 1996). No está claro aún si la infección por el VIH por sí misma produce un aumento del riesgo de AVC. La trombocitopenia, las coagulopatías asociadas con hepatopatía o coagulación intravascular diseminada, el LPSNC, las metástasis procedentes del sarcoma de Kaposi y, rara vez, la toxoplasmosis pueden estar asociadas con las hemorragias cerebrales en los pacientes infectados por el VIH. Las causas de AVC isquémico incluyen coinfección con sífilis, con AVC meningovasculares precoces (v. exposición anterior), endocarditis bacteriana, especialmente en CDVI, además de endocarditis trombótica no bacteriana, vasculitis y estados procoagulantes. La angitis granulomatosa del sistema nervioso se ha informado en pacientes con sida. La infección por el WZ, la meningitis tuberculosa y la sífilis meningovascular pueden causar vasculitis infecciosa, al igual que los hongos patógenos *Aspergillus* y *Mucor*, que pueden invadir los vasos sanguíneos.

### Otras alteraciones focales del SNC

Se han descrito otras muchas infecciones que causan alteraciones focales del cerebro en pacientes seropositivos para el VIH. La bacteriemia producida por las sondas permanentes utilizadas para tratar otras complicaciones de la infección por el VIH o por el consumo de drogas por vía intravenosa es un factor de predisposición a los abscesos cerebrales bacterianos (Fig. 57E. 11). Otras causas bacterianas de las alteraciones focales del SNC en los pacientes seropositivos para el VIH son los abscesos por *Mycobacterium tuberculosis*, los gomas sifilíticos, *Bartonella henselae* (Marra, 1995) y *Nocardia asteroides*. Las causas micóticas de las alteraciones focales del SNC, además de las ya citadas por *Aspergillus* y *Mucor* que producen invasión de los vasos sanguíneos,

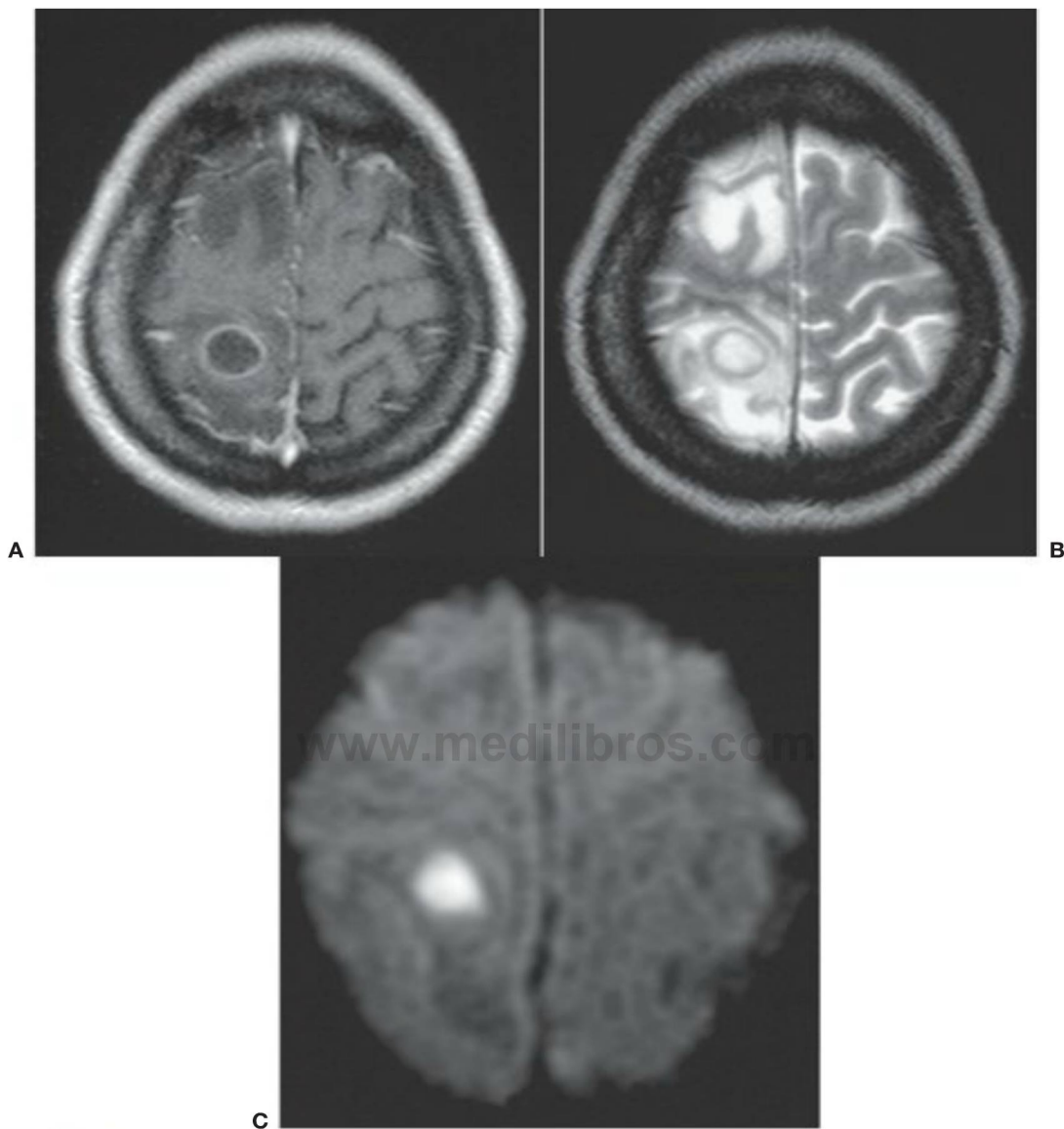
son el criptococoma, *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum*. Entre las parasitosis, la sospecha diagnóstica en el caso de pacientes que han vivido o viajado a zonas endémicas debe recaer sobre la cisticercosis y la enfermedad de Chagas (*Trypanosoma cruzi*). El WZ puede causar un síndrome desmielinizante con características lateralizantes y se ha descrito que el CMV causa lesiones ocupantes de espacio. Es interesante observar que la infección por el VIH no parece producir un aumento significativo del riesgo de encefalitis por el virus del herpes simple. El efecto a largo plazo del síndrome metabólico inducido por inhibidores de las proteasas en la aterosclerosis y el AVC es actualmente el tema de la investigación clínica.

### Mielopatía vacuolar asociada con el VIH

La mielopatía vacuolar (MV) es la causa más frecuente de alteraciones de la médula espinal en los pacientes con sida. Se observa en el 25-55% de las series de autopsia de pacientes fallecidos por sida (Di Rocco y Simpson, 1998; McArthur et al, 2005). La MV es una complicación de las fases avanzadas de la infección por el VIH y con frecuencia coexiste con la DAVIH y la polineuropatía sensitiva distal. Los pacientes afectados presentan dificultades para caminar producidas por la espasticidad, la debilidad de las extremidades inferiores y las alteraciones de las funciones propioceptivas. Estas alteraciones suelen acompañarse de disfunción de los esfínteres, que evoluciona durante varios meses. El dolor de espalda no suele ser una característica importante de la enfermedad. La exploración física revela paraparesia espástica con signos de Babinski e hiperreflexia, a no ser que la neuropatía concomitante sea grave. La sensación en las extremidades inferiores, especialmente las sensaciones propioceptivas y vibratorias, suele estar alterada y suele ser inusual que la sensación esté totalmente preservada a nivel del tronco. Las extremidades superiores generalmente están preservadas hasta que la MV se encuentra en fase avanzada. La RM ocasionalmente puede mostrar atrofia medular, aunque normalmente es irrelevante. Los hallazgos anatomopatológicos más llamativos se encuentran en la médula torácica dorsolateral (alteraciones vacuolares en las vainas de mielina con preservación relativa de los axones). A pesar de su parecido clínico y anatomopatológico con la degeneración sistémica generalizada, las concentraciones de vitamina B<sub>12</sub> suelen ser normales en los pacientes con MV. La liberación de citocinas neurotóxicas inducidas por el VIH y las alteraciones en el aprovechamiento de la vitamina B<sub>12</sub> pueden ser factores que contribuyen a la patogenia de la MV.

No se sabe con certeza si el control del VIH puede originar una mejoría de la función neurológica en los pacientes con MV, pero se han publicado algunos informes que hablan a favor de esta posibilidad, por lo que es importante intentar controlar la infección por el VIH en estos pacientes. Además, la MV en muchos casos está asociada con la DAVIH, una enfermedad que mejora con el tratamiento con HAART y el control del virus. Se debe instaurar un tratamiento potente y a la vez tolerable adaptado a la situación del paciente y siguiendo los principios de la terapia antirretrovírica que se han expuesto anteriormente en este mismo capítulo. Los pacientes con mielopatía y paraplejía requieren una ayuda considerable por parte de los familiares y amigos, comparable a la de los pacientes con esclerosis múltiple con desmielinización intensa de la médula espinal. El tratamiento de la vejiga neurogénica, las infecciones vesicales, la espasticidad de las extremidades, la prevención de las úlceras por decúbito y los aparatos de ayuda para aumentar la movilidad del enfermo son temas que requieren una atención individualizada.

Hay otras muchas infecciones, neoplasias y metabolopatías que originan ocasionalmente mielopatía en los pacientes seropositivos



**FIGURA 57E.** 1 1 Absceso cerebral plógeno en el sida. Imagen de RM axial potenciada en T1 con gadolinio que muestra lesión con captación en forma de anillo (A) con edema circundante, que se observa mejor en la secuencia potenciada en T2 (B) y restricción de la difusión intralesional asociada (C). (Cortesía del Dr. S. Ouanounou.)

para el VIH, por lo que es necesario realizar un diagnóstico diferencial con la MV. Comparadas con la VM, estas alteraciones pueden progresar más rápidamente, muchas veces con dolor de espalda y radicular asociado. El CMV, WZ y el VHS pueden causar mielitis. Son pruebas diagnósticas útiles la RM de la médula espinal, que puede revelar inflamación medular con captación intramedular y cambios en la señal T2, y la PCR en el LCR para el ADN del virus. Dado que la infección por el VIH comparte factores de riesgo con el virus

linfotrópico T humano tipos I y II, la coinfección con estos retrovirus también puede causar mielopatía en los pacientes seropositivos para el VIH. Otras causas de mieloneuropatía que complican el curso de la infección por el VIH son la neurosífilis y la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Los consumidores de drogas por vía intravenosa infectados por el VIH pueden desarrollar abscesos epidurales de la médula espinal. Se trata de una urgencia neuroquirúrgica cuyas manifestaciones clínicas no parecen ser diferentes en los pacientes seropositivos para el VIH.

Causas menos frecuentes de mielopatía son la infección por *M. tuberculosis* y *T. gondii*. Los pacientes con sida son susceptibles de desarrollar linfoma sistémico, que a su vez puede causar mielopatía debido a las metástasis epidurales.

## SÍNDROMES NEUROMUSCULARES ASOCIADOS CON LA INFECCIÓN POR EL VIH

### Neuropatías

Las neuropatías periféricas son frecuentes en los pacientes seropositivos para el VIH (Cornblath y Hoke, 2006; Sacktor, 2002; Verma, 2001). La neuropatía periférica es una complicación que puede aparecer en cualquier fase de la infección por el VIH y causa una morbilidad y una discapacidad importantes en los enfermos infectados por el virus o con sida. Si bien la neuropatía sintomática se observa en aproximadamente el 10-15% de todos los pacientes seropositivos para el VIH, hay evidencia anatomopatológica de afectación de los nervios periféricos prácticamente en todos los pacientes en la fase terminal del sida. Existen cinco tipos principales de neuropatías asociadas con el VIH: la polineuropatía sensitiva distal, las polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónica y aguda, la polirradiculomielopatía asociada con el CMV y las neuropatías tóxicas asociadas con los nucleósidos. La neuropatía vascular es menos frecuente y suele responder bien al tratamiento con corticosteroides (Bradley y Verma, 1996).

#### **Polineuropatía sensitiva distal**

De los diferentes síndromes del sistema nervioso periférico que complican el curso de la infección por el VIH, el más frecuente es la polineuropatía sensitiva distal (PNSD), denominada también neuropatía asociada con el VIH o neuropatía del sida. Se trata de una polineuropatía axonal dependiente de la longitud de las fibras nerviosas, predominantemente sensitiva. Se observa en aproximadamente un tercio de los pacientes con sida y su incidencia va aumentando conforme disminuye la cifra de linfocitos T CD4<sup>+</sup>. La incidencia de PSD a un año mostró un descenso brusco en el período post-TARGA en comparación con el pre-TARGA (Schifitto et al, 2002). Sin embargo, la prevalencia global de PSD parece estar aumentando, ya que las personas infectadas por el VIH viven más tiempo con la enfermedad.

La abolición o disminución del reflejo aquileo y la pérdida leve de las sensaciones dolorosas, de calor y frío y vibratorias en el pie, con o sin parestias o adormecimiento asociado del pie, pueden ser las únicas manifestaciones clínicas de presentación de este síndrome y, seguramente, constituye la forma más frecuente de presentación. Con menos frecuencia se observan una quemazón intensa y parestias en los pies, que en muchas ocasiones despiertan al paciente durante la noche o no le permiten conciliar el sueño, de forma similar a lo que ocurre en el caso de la polineuropatía diabética o nutricional. La afectación simétrica es una característica clínica. Las manos generalmente quedan preservadas hasta una fase avanzada de la enfermedad. Si bien la PNSD normalmente respeta las funciones motoras y propioceptivas, el paciente puede tener dificultades para andar debido al dolor intenso. No se conoce bien la patogenia de la PNSD. El aumento de la concentración de citocinas que tiene lugar en las fases avanzadas de la infección por el VIH se ha propuesto como un mecanismo

patogénico clave del síndrome, al igual que la toxicidad de los ganglios de las raíces dorsales producida por los antígenos del VIH y los efectos crónicos de la enfermedad multisistémica.

Las características clínicas de la enfermedad son muy obvias, por lo que generalmente no es necesario realizar estudios de electromiografía ni de conducción nerviosa. En la anamnesis debe preguntarse por la exposición a neurotoxinas, incluido el etanol. Para tratar la infección por el VIH se utilizan algunos medicamentos neurotóxicos, como los análogos de los nucleósidos didanosina, zalcitabina y estavudina (v. Tabla 57E.2), además de isoniazida, piridoxina, dapsona, metronidazol y vincristina. Es importante descartar la existencia de diabetes y deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Los objetivos del tratamiento son reducir al máximo la exposición neurotóxica, la supresión del virus mediante la HAART y el control del dolor. Los antidepresivos tricíclicos y los antiepilépticos mejoran el dolor neuropático de la PNSD. Cuando existe demencia comórbida u otra encefalopatía, los efectos anticolinérgicos de la amitriptilina pueden ser importantes y mal tolerados por el paciente. El problema se puede resolver utilizando dosis muy bajas de amitriptilina o cambiando el tratamiento a un antidepresivo tricíclico menos anticolinérgico como la nortriptilina, añadiendo además un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Con respecto a los antiepilépticos, la tasa elevada de reacciones adversas y sus interacciones farmacológicas con la carbamazepina en los pacientes con SIDA limitan el uso de este fármaco en el tratamiento del dolor neuropático. La gabapentina tiene un mejor perfil de efectos adversos y menos interacciones farmacológicas, por lo que es el tratamiento de elección para el dolor neuropático en los pacientes con SIDA. Se ha intentado el tratamiento con mexiletina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y topiramato, con resultados variables. En un estudio clínico reciente se ha demostrado que los factores de crecimiento nervioso no son eficaces para mejorar el cuadro clínico. La capsaicina por vía tópica es una opción atractiva para determinados pacientes con PNSD, pero casi nunca produce una mejoría clara. Otras opciones terapéuticas adyuvantes que han demostrado alguna utilidad en casos aislados son los antiinflamatorios no esteroideos, la duloxetina, la pregabalina, la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y la acupuntura, pero muchos pacientes requieren tratamiento permanente con analgésicos opiáceos.

#### **Neuropatía tóxica asociada a los análogos de los nucleósidos**

Una polineuropatía dolorosa muy parecida a la PNSD representa el principal factor limitante de dosis en el tratamiento de la infección por el VIH con antirretrovíricos análogos de los nucleósidos (didanosina, zalcitabina y estavudina) (Cornblath y Hoke, 2006; Sacktor, 2002; Schifitto et al, 2002; Verma, 2001). Hay dos manifestaciones clínicas que ayudan a diferenciar entre la PNSD y la neuropatía tóxica asociada a los análogos de los nucleósidos (NPTAAN). En primer lugar, la NPTAAN normalmente evoluciona durante varias semanas después de haberse iniciado el tratamiento con antirretrovíricos análogos de los nucleósidos, al contrario de lo que sucede con la PNSD, que evoluciona durante meses e, incluso, años. En segundo lugar, la interrupción del tratamiento con estos antirretrovíricos produce una regresión de la NPTAAN durante varios meses, aunque al principio los síntomas empeoran durante varias semanas, lo que puede confundir al neurólogo cuando utiliza esta estrategia para el diagnóstico diferencial. Si bien la PNSD preexistente incrementa el riesgo de NPTAAN, muchos pacientes con PNSD toleran bien la administración de antirretrovíricos neurotóxicos, especialmente si la dosis se mantiene baja. Del mismo modo,