

FIGURA 57D. 10 Neurocisticercosis: Quiste Intraventricular en el cuarto ventrículo tal como se observa en las exploraciones por tomografía computarizada, corte axial (A) y por resonancia magnética ponderada en T2, corte coronal (B).



FIGURA 57D. 11 Neurocisticercosis vertebral: Imagen por resonancia magnética posgadollnio ponderada en T1, corte sagital (A) y ponderada en T2 (B) de la columna cervical que muestra un quiste intramedular con un nódulo mural (escólex, B).

Se puede extirpar un quiste parenquimatoso o ventricular aislado o aspirarse endoscópicamente.

La NCC se asocia con pobreza e ignorancia, pero es una enfermedad evitable. Los programas de erradicación deben dirigirse a todas las etapas del ciclo vital de *T. solium*, incluidos los portadores humanos de los gusanos adultos, cerdos infectados y huevos en el ambiente. Cocinar de modo adecuado la carne de cerdo (a 50 °C) o su congelación por debajo de -20 °C destruye los quistes. La mejora de las medidas de saneamiento, un lavado adecuado de las verduras crudas, prevenir que los cerdos entren en las viviendas humanas y la vigilancia de las granjas con cerdos previenen la ocurrencia de la NCC.

Cenurosis

La cenurosis está causada por el estadio larvario, *Coenurus cerebralis*, de la tenia de perro, *Taenia multiceps*. En el ciclo natural, los perros son los huéspedes definitivos y los carneros los huéspedes intermedios. Los humanos se infectan por la ingestión de alimento contaminado por los huevos de las heces de los perros y, por lo tanto, se convierten en huéspedes intermedios. Los huevos de *Taenia multiceps* se incuban y se transforman en oncosferas en el intestino y entran a través de la mucosa en el torrente circulatorio para ser transportados a los tejidos, como el ojo y el cerebro. Las larvas se transforman en *C. cerebralis* en el cerebro.

La cenurosis humana es infrecuente, y sólo se observan casos ocasionales en áreas en donde se crían cameros de Estados Unidos, Canadá, Europa, África y Sudamérica. Las vesículas de *Coenurus cerebralis* se asemejan a los cisticercos, pero la larva tiene múltiples escólex. Los músculos esqueléticos, el cerebro, la órbita y las localizaciones subcutáneas son las localizaciones usuales del parásito. Las manifestaciones neurológicas de la infección por *C. cerebralis* son similares a las de la neurocisticercosis (v. la sección previa). El tratamiento incluye la resección quirúrgica de un quiste vesicular aislado y sintomático, derivación ventricular para alivio de la hidrocefalia, corticosteroides para la encefalitis parasitaria y control de las crisis en los pacientes con epilepsia. Es incierto el papel del praziquantel o del albendazol. Sin embargo, el tratamiento de los perros que albergan gusanos adultos con niclosamida o praziquantel reduce el control ambiental y las transmisiones humanas.

Equinococosis

La equinococosis quística es una enfermedad parasitaria zoonótica extendida por todo el mundo, especialmente en las zonas en las que los humanos viven en estrecho contacto con perros y cameros. Cuatro especies de *Echinococcus* pueden infectar a los humanos; todas las equinococosis del SNC están causadas por *E. granulosus*. El gusano *E. granulosus* vive en el intestino delgado del huésped definitivo (el perro) y se eliminan numerosos huevos por las heces del perro. Cada huevo contiene una oncosfera o larva. Cuando son ingeridas por un huésped intermedio (ya sea carnero o humano), las oncosferas penetran a través de la pared intestinal y luego son transportadas por las venas o linfáticos a tejidos, como hígado, pulmones y cerebro. En los humanos, la afectación cerebral es infrecuente; se produce la enfermedad hidatídica en el SNC en aproximadamente el 2% de los casos de equinococosis. El escólex se aloja en un pequeño vaso subcortical de la sustancia blanca, que a la larga se transforma en una cavidad llena de líquido. Pueden formarse quistes hijos de la capa germinal desgarrada del quiste. Se produce un déficit neurológico como consecuencia de la destrucción tisular directa y del efecto compresivo.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas están causados principalmente por la masa quística que físicamente va aumentando de volumen. En la enfermedad hidatídica

del SNC son comunes la cefalea, las náuseas y los vómitos, el papilema, las crisis focales o generalizadas, la hemiparesia, la disartria y la parálisis de pares craneales. Las lesiones hidatídicas medulares pueden ser intramedulares, intradurales, extradurales o en las vértebras y todas las formas pueden causar una mielopatía compresiva. Además, pueden originarse síntomas mielopáticos focales por una reacción alérgica a los antígenos liberados del quiste.

Diagnóstico

La neurorradiología ayuda al diagnóstico de la enfermedad hidatídica intracraneal. La TC y la RM cerebrales revelan lesiones quísticas redondas con líquido de intensidad del LCR y efecto de masa (Figs. 57D.12 y 57D.13). Generalmente no hay edema perilesional.

Se dispone de diversas puebas serológicas para el diagnóstico de la enfermedad hidatídica.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica del quiste. La finalidad de la cirugía es extirpar el quiste intacto sin que se derrame el líquido hidatídico o restos del quiste en el tejido. El derrame de líquido quístico, muy antigénico, o de escólex puede causar una reacción anafiláctica intensa, colapso circulatorio y diseminación hidatídica. Las medidas conservadoras en relación con los quistes que no pueden ser extirpados totalmente incluyen la inyección de los quistes con solución salina al 20%, cetrímda o nitrato de plata al 0,5% para aniquilar los protoscolexes. El tamaño del quiste puede ser retraído por un tratamiento previo con albendazol (10-15 mg/kg/día durante 40 días) o mebendazol (50-70 mg/kg/día durante 6 meses a 2 años).

INFECCIONES POR NEMATODOS

Esparganosis

La esparganosis, causada por las larvas migratorias de segundo estadio del nematodo *Spirometra mansoni*, es una enfermedad infrecuente que se da en el sudeste asiático y en América. Se han descrito aproximadamente 100 casos de esparganosis humana. Los perros y los gatos son los huéspedes definitivos y las ranas y las serpientes son

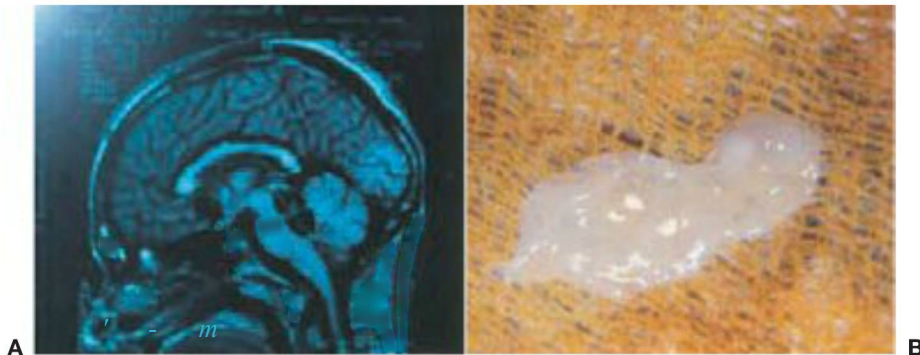


FIGURA 57D. 1 2 Imagen por resonancia magnética posgadolinio ponderada en T1, corte sagital, que muestra un quiste hidatídico en el cuarto ventrículo (A) y la muestra macroscópica después de la resección quirúrgica (B).



FIGURA 57D. 13 imagen por resonancia magnética posgadolinio ponderada en T1, corte sagital, que muestra un quiste hidatídico multiloculado. La resección quirúrgica confirmó el diagnóstico.

los huéspedes intermedios. Los humanos contraen la enfermedad al beber agua contaminada por pulgas de agua que albergan la larva en el primer estadio (esparzano) y al comer carne infectada de rana y de serpiente. Se ha descrito que la transmisión humana se produce por brechas cutáneas y de la mucosa por la aplicación de carne de rana como emplasto sobre el ojo o la piel. Una vez que se encuentra en el cuerpo humano, el esparzano migra al tejido subcutáneo, músculos esqueléticos y cerebro, probablemente a través de los orificios de la base del cráneo.

La esparganosis cerebral puede manifestarse con cefalea subaguda, crisis epilépticas o déficit neurológico focal. El esparzano migratorio en el cerebro puede causar un accidente vascular cerebral de tipo hemorrágico. Las técnicas de neuroimagen suelen poner de manifiesto el esparzano limitado en un hemisferio cerebral y múltiples áreas de baja densidad en el interior de la sustancia blanca subcortical, lesiones granulomatosas focales, aumento ventricular o calcificaciones. Las lesiones pueden cambiar de localización en las exploraciones secuenciales debido a la migración larvaria. En la mayoría de los casos el diagnóstico es posible sólo después de la resección quirúrgica, el principal tratamiento, de la lesión y la identificación microscópica de la larva. En la actualidad no se dispone de un tratamiento médico específico para la esparganosis del SNC.

Neuroangiostrongilosis

Angiostrongylus cantonensis o duela del pulmón lo descubrió Chen en ratas en Cantón (China) en 1944. La infección humana por el gusano pulmonar fue reconocida por Nomura y Lin en Taiwán en 1945, cuando se aisló *A. cantonensis* del LCR de un chico de 15 años de edad con meningitis aguda. *Angiostrongylus cantonensis* tiene una distribución generalizada y se ha descrito en Asia, Japón, África y Caribe (Asato et al, 2004). Causa brotes de meningitis eosinofílica o meningoencefalitis en humanos.

Transmisión y patogenia

La rata es el huésped definitivo y el parásito adulto *A. cantonensis* vive en su circulación pulmonar. El parásito hembra grávida pone huevos en la vasculatura pulmonar, desde donde migran al tracto respiratorio y de aquí al tracto gastrointestinal para ser excretados por las heces. Los caracoles sirven como huésped intermedio en los que las larvas se transforman en larvas de segundo estadio, que son infecciosas para los humanos. Después de la ingestión por los humanos, las larvas invaden la mucosa gastrointestinal, pasan a los vasos sanguíneos y linfáticos y alcanzan el cerebro, las meninges, la médula espinal, los ojos y otros órganos. *Angiostrongylus cantonensis* generalmente causa leptomeningitis eosinofílica y granulomas parenquimatosos.

Manifestaciones clínicas

El período de incubación varía de 1 a 20 días. Las manifestaciones neurológicas incluyen meningitis eosinofílica, que con frecuencia se caracteriza por una evolución clínica autolimitada sin secuelas significativas. Los pacientes pueden llegar a tener otros síntomas neurológicos, que indican afectación del parénquima cerebral por la encefalitis. Son síntomas comunes la fiebre, la cefalea, las crisis epilépticas, la psicosis y la somnolencia. También se ha descrito radiculomielitis y neuropatías craneales. La infección ocular causa iritis, cambios pupilares, lagrimeo y cambios retinianos. Son síntomas frecuentes la mialgia intensa y persistente y el dolor de espalda.

Diagnóstico

El LCR revela un aumento de la presión, pleocitosis (150-2.000/il), con eosinófilos que superan el 50% del total de leucocitos en aproximadamente el 90% de los casos, aumento de la concentración de proteínas y una concentración de glucosa normal. En ocasiones puede observarse la presencia de larvas en el LCR. La RM cerebral puede poner de manifiesto múltiples lesiones discretas en la sustancia blanca del hemisferio cerebral y en el cerebelo.

Tratamiento

No hay un tratamiento específico para la neuroangiostrongilosis. El tratamiento de apoyo incluye analgésicos y antiinflamatorios (corticosteroides). Es controvertido el tratamiento larvicida porque exagera los síntomas del SNC (Mehta et al, 2006). Las medidas preventivas incluyen la educación sanitaria, la reducción de las poblaciones de ratas y el control de los moluscos infectados.

Gnatostomiasis

La gnatostomiasis está causada por *Gnathostoma spinigerum*, un parásito nematodo de perros y gatos. Los huéspedes intermedios son los peces de agua dulce y las pulgas de agua. El parásito se halla ampliamente distribuido en Extremo Oriente, pero el principal foco sigue estando en el sudeste asiático, sobre todo Tailandia. Las larvas invasoras móviles de este gusano, ingeridas por los humanos a partir de pescado crudo o parcialmente cocinado o en el agua contaminada por pulgas, pueden migrar a través de los tejidos. El gusano migratorio invade ocasionalmente el SNC y causa meningitis eosinofílica y mielorradiculopatía.

Manifestaciones clínicas

El paciente suele acudir con nódulos subcutáneos, que son de consistencia firme, de color rojo y pruriginosos. La afectación del SNC es la complicación más grave de la gnatostomiasis y causa sobre todo radiculomielitis, encefalitis y hemorragia subaracnoidea o intracerebral. *Gnathostoma spinigerum* induce daño hístico por lesión mecánica, porque los ganchos y las espinas del parásito dejan un rastro hemorrágico al ir atravesando los tejidos. En Tailandia, *G. spinigerum* da cuenta de un gran número de casos de hemorragia subaracnoidea no aneurismática. No es infrecuente ver una gran hemorragia intracerebral que se extiende desde el lóbulo frontal hasta el tronco cerebral causada por *G. spinigerum* migratorio. La mielopatía hemorrágica y la paraplejía aguda son habituales por el movimiento de los gusanos en la médula espinal. La afectación de la región orbitaria da lugar a uveítis anterior, hemorragias retinianas, enturbiamiento vítreo y glaucoma secundario (Parola y Cautiles, 2005).

Diagnóstico

El cuadro clínico característico, los hallazgos en el LCR y la historia del consumo de alimento crudo o poco cocinado ayuda al diagnóstico. La eosinofilia en sangre periférica proporciona una importante pista diagnóstica. Los hallazgos en el LCR incluyen una moderada leucocitosis, con un elevado porcentaje de eosinófilos, proteínas elevadas, glucosa normal y xantocromía. La TC o la RM pueden poner de manifiesto lesiones anulares o discoides y datos de hemorragia intracerebral o subaracnoidea (Sithinamsuwan y Charangsaris, 2005). No son fiables las pruebas serológicas.

Tratamiento

El tratamiento se dirige principalmente a los síntomas. Se ha empleado albendazol en una dosis de 400-800 mg/día durante 21 días con éxito variable. También se ha utilizado la ivermectina en monodosis. Se pueden utilizar los corticoesteroides sistémicos para reducir la inflamación y el edema. La resección quirúrgica del gusano es posible si migra a una localización accesible. Las tasas de mortalidad varían entre el 8 y el 25% y aproximadamente un tercio de los supervivientes quedan con déficits neurológicos residuales.

Triquinosis

La triquinosis es una enfermedad parasitaria importante de los humanos y de otros mamíferos causada por el nematodo *Trichinella spiralis*. Los humanos se infectan al comer carne de cerdo infracocinada que contenga quistes de *Trichinella*. El gusano adulto es habitante intestinal, pero las larvas se localizan en los músculos esqueléticos en donde se transforman en quistes. El diafragma, los maseteros y los músculos extraoculares son los parasitados de modo preferencial, pero cualquier músculo esquelético puede verse afectado. Aunque las larvas se enquistan generalmente sólo en el músculo esquelético, pueden localizarse en otras partes y causar una respuesta inflamatoria en cualquier parte del cuerpo, incluido el SNC. En ocasiones pueden desarrollarse granulomas intraparenquimatosos alrededor de las larvas alojadas en la sustancia blanca subcortical.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las infestaciones por *T. spiralis* son asintomáticas; menos de la mitad de los casos llegan a tener síntomas. Los síntomas

gastrointestinales incluyen espasmos abdominales, vómitos y diarrea, y se producen 1-2 días después de la ingesta de carne de cerdo infectada. Una vez que comienza la puesta de larvas, se produce un síndrome sistémico llamativo caracterizado por fiebre, mialgia, edema periorbitario, hemorragia subconjuntival y eosinofilia. Los músculos, especialmente los extraoculares y los mandibulares, se vuelven con frecuencia de consistencia firme y dolorosos al tacto como consecuencia de edema e inflamación. La afectación del SNC es infrecuente. La muerte también es infrecuente y se produce como consecuencia de insuficiencia de los músculos respiratorios o de la afectación masiva del miocardio con insuficiencia cardíaca.

Diagnóstico

Se produce eosinofilia periférica en más del 90% de los casos durante la fase de invasión hística. Las concentraciones séricas de creatininasas se hallan elevadas debido al daño de las fibras musculares. La biopsia muscular confirma el diagnóstico al revelar la presencia de quistes de *Trichinella*. El diagnóstico diferencial incluye las miopatías inflamatorias, síndrome de mialgia eosinofílica y vasculitis sistémica.

Tratamiento

El tiabendazol oral, 25 mg/kg de peso corporal al día durante 7 días, destruye los nematodos intestinales, pero no es efectivo frente a los quistes tisulares. El mebendazol, 200 mg por vía oral tres veces al día durante 3 días, seguido de 400 mg por vía oral tres veces al día durante 10 días, puede ser activo frente a las formas tisulares y quistes. Los corticoesteroides para reducir la inflamación y el edema son efectivos en los casos graves, especialmente los que cursan con afectación del SNC. La triquinosis es prevenible por un cocinado adecuado de la carne de cerdo.

Estrongiloidosis

Strongyloides stercoralis es un pequeño nematodo que puede vivir libremente en el suelo húmedo o en estado parasitario en el intestino delgado de los humanos. Los gusanos adultos se eliminan por las heces humanas y se encuentran en el suelo en donde ponen huevos que se incuban y liberan larvas rhabdoides. En el ciclo indirecto, las larvas rhabdoides se transforman en larvas filiformes infecciosas, perforan la piel del huésped y acceden a los pulmones por vía hemática. Los gusanos adultos se transforman en los pulmones, ganglios linfáticos, bazo, músculo, corazón y cerebro. Algunas larvas rhabdoides se transforman en larvas filiformes infecciosas antes de abandonar el intestino; éstas pueden reinvasar el tejido del mismo huésped al atravesar la pared intestinal o la piel alrededor del ano sin llegar a alcanzar el medio ambiente (ciclo directo). Si la inmunidad celular del huésped se halla comprometida, como en el sida, el número de larvas que se reciclan puede aumentar enormemente y producir el síndrome de hiperinfección, con una afectación más frecuente del SNC.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas gastrointestinales y respiratorios se producen durante la fase migratoria del parásito. La reacción inflamatoria en el sitio de la penetración cutánea causa la larva migrans cutánea. En el síndrome de hiperinfección es frecuente la afectación del SNC y los síntomas incluyen cefalea, alteración del estado mental, meningismo, crisis focales o generalizadas y debilidad motora focal. La manifestación

más grave del SNC es la meningitis polibacteriana piogénica causada por bacterias gramnegativas. No está claro si las bacterias gramnegativas son transportadas y sembradas por el parásito en las meninges o si alcanzan las meninges a partir del intestino por vía hemática.

Diagnóstico

Es difícil diagnosticar la enfermedad antes de la muerte pero se debe sospechar en individuos inmunocomprometidos con características de encefalitis febril aguda o de meningitis polimicrobiana. El LCR muestra pleocitosis polimorfonuclear o eosinofílica con hipoglucorraquia y aumento de la concentración de proteínas. El diagnóstico se basa en el hallazgo de gusanos adultos, larvas o huevos en las heces.

Tratamiento

El tratamiento en el huésped inmunocompetente es albendazol, 400 mg una o dos veces al día durante 3 días, o ivermectina en monodosis de 200 µg/kg de peso corporal por vía oral o intravenosa. También puede utilizarse el tiabendazol, 25 mg/kg de peso corporal dos veces al día durante 3 días. En el huésped inmunocomprometido se recomienda un tratamiento con tiabendazol, 50 mg/kg dos veces al día durante 2-4 semanas. La meningitis bacteriana debe ser tratada con los antibióticos apropiados.

Toxocariasis

La toxocariasis está causada por nematodos del género *Toxocara* (parásitos comunes de perros y gatos). Los humanos se infectan cuando ingieren huevos en alimentos o agua contaminados. Se incuban éstos en el intestino delgado y producen larvas que atraviesan la pared intestinal y migran a diversos tejidos. Las respuestas patológicas e inmunológicas a las larvas migratorias producen la enfermedad conocida como *larva migrans visceral*.

Aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas, se reconocen formas cutáneas, visceral, neural y ocular de la enfermedad. El daño hístico está causado por las larvas migratorias, que dejan unas huellas necróticas, o por la respuesta inflamatoria del huésped alrededor de las larvas vivas o que se van muriendo. Una eosinofilia llamativa (hasta 100%) es la marca distintiva de la larva migrans visceral. La afectación del SNC se caracteriza por encefalopatía con crisis epilépticas, meningoencefalitis, mielitis transversa y síntomas psiquiátricos. La larva migrans ocular da lugar a una masa inflamatoria retiniana.

Se considera el diagnóstico de la larva migrans neural en niños con historia de exposición a gatos o perros, eosinofilia periférica y encefalitis o una enfermedad demenciante. El LCR muestra leucocitosis eosinofílica con una glucosa y proteínas normales. Una enzimo-inmunotransferencia de una muestra de LCR con empleo de antígenos de las larvas confirma el diagnóstico (Park et al, 2000).

Son efectivos los antihelmínticos que incluyen el mebendazol (100 mg tres veces al día durante 7 días), tiabendazol (25 mg/kg/día durante 5 días) o albendazol (15 mg/kg durante 5 días). La dietilcarbamicina (6 mg/kg/día durante 10 días) muestra también buenos resultados. Se utiliza la fotocoagulación con láser en la retina para destruir las larvas si están alejadas de la mácula o del disco óptico.

Oncocercosis

La oncocercosis o ceguera fluvial está causada por el nematodo filariático *Onchocerca volvulus*, importante causa de ceguera preveni-

ble. La enfermedad es común en Centroáfrica, África Occidental y Sudamérica. El valle del río Taraba en Nigeria tiene una de las incidencias más elevadas de infección por *O. volvulus* en el mundo. Se transmite de persona a persona por moscas negras de *Simulium* spp.

La dermatitis pruriginosa o con despigmentación y los nódulos subcutáneos oncocercóticos y lesiones oculares son las manifestaciones más frecuentes de la oncocercosis. La queratitis punteada, con aspecto de opacidades en «copo de nieve», representa la reacción hística a las microfilarias muertas en la córnea. Otros hallazgos incluyen conjuntivitis, iridociclitis con glaucoma secundario, uveítis anterior, coriorretinitis y atrofia óptica. La oncocercosis del SNC se asocia con epilepsia y daño de la hipófisis (enanismo de Nakalanga).

Se establece el diagnóstico por la demostración de microfilarias en muestras cutáneas o gusanos adultos en nódulos subcutáneos extirpados. El tratamiento con ivermectina (0,4 mg/kg, monodosis) destruye las microfilarias y ha sustituido al citrato de dietilcarbamicina como tratamiento primario en la oncocercosis. Se ha observado una mejora en el control de las crisis en pacientes que reciben tratamiento con ivermectina. Recientemente se ha demostrado que el antibiótico minociclina tiene actividad microfilaricida (Townson et al, 2006). El control de los vectores y un vestido protector ayudan a la prevención.

INFECCIONES POR TREMATODOS

Esquistosomiasis

La bilharzosis, así denominada en honor de Theodor Bilharz, la persona que describió por vez primera la causa de la esquistosomiasis urinaria en 1851, es el epónimo de la esquistosomiasis que se observa en muchos países. La esquistosomiasis o bilharzosis está causada por el trematodo *Schistosoma mansoni*. *Schistosoma* spp. son parásitos humanos comunes que afectan a varios cientos de millones de personas en todo el mundo. Tres especies distintas del trematodo *Schistosoma* causan enfermedad humana: *S. japonicum* en Japón, China y sudeste asiático; y *S. mansoni* y *S. haematobium* en el sudeste asiático, África y Oriente Medio. Los huevos de esquistosomas son eliminados por la orina (*S. haematobium*) o heces (*S. japonicum* y *S. mansoni*) de los mamíferos infectados. Acceden al agua dulce, son incubados y penetran en los caracoles y pulgas de agua dulce. Las larvas atraviesan el huésped y son liberadas al agua. Los humanos se infectan por la piel al bañarse, meterse o marchar por aguas infectadas. Después de penetrar en el cuerpo humano, las larvas alcanzan la vasculatura en donde se transforman en gusanos adultos y producen huevos. La puesta de huevos tiene lugar en el plexo venoso urinario en el caso de *S. haematobium* y en el sistema venoso mesentérico y hepático en el caso de *S. japonicum* y *S. mansoni*.

Manifestaciones clínicas

El síndrome clínico de la esquistosomiasis se produce en tres fases. La primera, la dermatitis cercariásica después de la exposición, es una reacción aguda a la penetración de la piel por muchas cercarias. La segunda fase, fiebre de Katayama, es una reacción del tipo de la enfermedad del suero que se produce 6-8 semanas después de la exposición y causa fiebre, mialgia, cefalea, urticaria y linfadenopatía. La tercera y última fase es la esquistosomiasis crónica, que incluye manifestaciones de tipo hepatoesplénico, intestinal, del tracto urinario, cardiopulmonar y del SNC. Los síntomas neurológicos son infrecuentes en la mayoría de los pacientes con esquistosomiasis cerebrales, aunque pueden en-

contrarse huevos en el cerebro en el 26% o más de los individuos infectados. La infección por *S. japonicum* afecta con mayor frecuencia al cerebro, mientras que las infecciones por *S. mansoni* y *S. haematobium* suelen afectar a la médula espinal. Los síntomas atribuidos a la esquistosomiasis del SNC incluyen cefalea, vértigo, confusión, crisis epilépticas, cambios visuales, temblor y ataxia. Rara vez puede producirse hemorragia intracerebral o subaracnoidea. Se ha descrito la afectación de la médula espinal, el cono medular y la cola de caballo por lesiones parasitarias de tipo granulomatoso.

Diagnóstico

Por lo general no son de gran utilidad las pruebas de laboratorio ordinarias, aunque puede haber eosinofilia en sangre y LCR. Se debe hacer una investigación de parásitos en heces en busca de huevos de *S. mansoni* y, si los resultados son negativos, se debe efectuar una biopsia rectal. El análisis de orina puede mostrar huevos de *S. haematobium*. Se dispone de pruebas serológicas, pero no está claro su valor diagnóstico en las áreas endémicas. La TC y la RM pueden poner de manifiesto lesiones granulomatosas en el cerebro o médula espinal (Fig. 57D.14).

Tratamiento

Puede tratarse de modo satisfactorio la esquistosomiasis cerebral con praziquantel, 60 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis dividi-

das en un solo día. Un tratamiento alternativo al praziquantel frente a *S. mansoni* es la oxamniquina, 30 mg/kg de peso corporal al día durante 2 días. El tratamiento con corticosteroides es de utilidad para reducir el edema en los pacientes con mielopatía.

Paragonimiasis

Paragonimus westermani, el chinche de pulmón oriental, llegó a ser conocido por la comunidad científica en 1878 cuando se observó en un tigre de Bengala que estaba alojado en el zoo de Amsterdam. El nombre de la especie deriva del cuidador del zoo, el Sr. Westerman. Posteriormente se han descrito más de 40 especies de *Paragonimus* en todo el mundo en una gama de huéspedes que van de mamíferos a crustáceos. Los peces de agua dulce, los caracoles y los cangrejos son los huéspedes intermedios. El consumo de cangrejos contaminados y parcialmente cocinados o de agua contaminada o plantas de agua infecta a los humanos. El gusano adulto migra desde el tracto gastrointestinal hasta los pulmones, pero en ocasiones las larvas consiguen entrar en localizaciones ectópicas, como el cerebro.

La paragonimiasis tiene una distribución mundial pero es endémica en Asia y en las Islas del Pacífico. La migración de gusanos al interior del SNC y la reacción inflamatoria del huésped al parásito causan lesiones patológicas, como son rastros hemorrágicos en el cerebro, granulomas inflamatorios, lesiones quísticas, aracnoiditis difusa, hidrocefalia y lesiones de masa intramedulares o epidurales. Se han descrito seis diferentes síndromes clínicos en la paragonimiasis cerebral: epilepsia, lesión ocupante de espacio, encefalitis aguda o subaguda, accidente vascular cerebral y encefalopatía crónica.

El diagnóstico de la paragonimiasis del SNC se basa en la historia epidemiológica, los hallazgos clínicos y los datos de laboratorio y de neuroimagen. Se puede demostrar la presencia de huevos del parásito en el esputo. La radiografía de tórax puede poner de manifiesto nódulos, fibrosis, cavidades y calcificación. La TC y RM cerebrales ponen de manifiesto múltiples lesiones conglomeradas características con realce con contraste con aspecto de «burbujas de jabón», de 1-3 cm de diámetro localizadas sobre todo en los lóbulos temporal u occipital. Los anticuerpos séricos son positivos, pero no son diagnósticos en las áreas endémicas. Los hallazgos en el SNC son inespecíficos.

El tratamiento de la paragonimiasis cerebral incluye una quimioterapia específica, el tratamiento con corticosteroides para la inflamación y la resección quirúrgica de las lesiones locales sintomáticas. El bitionol, utilizado en el pasado, ha sido sustituido en la actualidad por el praziquantel, que se da a dosis de 25 mg/kg corporal tres veces al día durante 2 días. El niclofolán en monodosis de 2 mg/kg de peso corporal es un tratamiento alternativo. La cirugía es el principal tratamiento para la resección de los quistes o el tratamiento de la hidrocefalia secundaria.

ENFERMEDADES CAUSADAS POR ECTOPARÁSITOS

La parálisis por garrapatas es una parálisis flácida ascendente causada por un gran número de especies de garrapatas (Greenstein, 2002). Son *Dermacentor andersoni* (garrapata del bosque de Norteamérica), *D. variabilis* (garrapata del perro), *Amblyomma maculatum* en Norteamérica, *Omithodorus laborensis* en Rusia, *Octobius megnini*, *Ixodes rubicundus* y *Rhipicephalus simus* en Sudáfrica, *Ixodes scapularis* en México, *Amblyomma cyprum* *aeratis* en Filipinas e *Ixodes holocyclus* en la parte oriental de Australia. La parálisis por



FIGURA 57 D. 14 Mielopatía por esquistosomas: la imagen sagital postgadolinio de resonancia magnética potenciada en T1 de la unión toracolumbar muestra un realce nodular focal e irregular de la médula distal expandida y del cono medular.

garrapatas puede ser grave y mortal. La sustancia inyectada por la garrapata que produce parálisis no está totalmente caracterizada. La parálisis se resuelve a las pocas horas después de haber eliminado la garrapata. Dicha eliminación se efectúa induciendo que libere su presa tocándola con cloroformo o un líquido más ligero y tirando con suavidad desde el punto de inserción con unas pinzas, asegurándose de que se ha extraído la cabeza de la herida.

Bibliografía

- Ansari, J. A., Karki, P., Dwivedi, S., et al. 2003, Neurocysticercosis—a review, *Kathmandu Univ Med J*, vol. 1, pp. 48-55
- Asato, R., Taira, K., Nakamura, M., et al. 2004, Changing epidemiology of Angiostrongyliasis Cantonensis in Okinawa Prefecture, Japan, *Jpn J Infect Dis*, vol. 57, pp. 184-186
- Barrett, M. P., Burchmore, R. J., Stich, A., et al. 2003, The trypanosomiasis, *Lancet*, vol. 362, pp. 1469-1480
- Cook, G. C., & Zumla, A. 2003, *Manson's Tropical Disease*, 12th ed., Saunders, London
- Craig, M. H., Bredenkamp, B. L., Williams, C. H., et al. 2002, Field and laboratory comparative evaluation of ten rapid malaria diagnostic tests, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 96, pp. 258-265
- Crawley, J., Smith, S., Muthinji, P., et al. 2001, Electroencephalographic and clinical features of cerebral malaria, *Arch Dis Child*, vol. 84, pp. 247-253
- Del Brutto, O. H., Rajshekhar, V., White, A. C., et al. 2001, Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis, *Neurology*, vol. 57, pp. 177-183
- Derounin, F. 2001, Anti-toxoplasmosis drugs, *Curr Opin Investig Drugs*, vol. 2, pp. 1368-1374
- Dietrich, J. B. 2002, The adhesion molecule ICAM-1 and its regulation in relation with the blood brain barrier, *J Neuroimmunol*, vol. 128, pp. 58-68
- Dua, T., & Aneja, S. 2006, Neurocysticercosis: management issues, *Indian Pediatr*, vol. 43, pp. 227-235
- Enanga, B., Burchmore, R. J., Stewart, M. L., & Barrett, M. P. 2002, Sleeping sickness and the brain, *Cell Mol Life Sci*, vol. 59, pp. 845-858
- Gal, S., & Wainscoat, J. S. 2006, Detection and quantitation of circulating Plasmodium falciparum DNA by polymerase chain reaction, *Methods Mol Biol*, vol. 336, pp. 155-162
- Garcia, H. H., Evans, C. A., Nash, T. E., et al. 2002, Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis, *Clin Microbiol Rev*, vol. 15, pp. 747-756
- Gilbert, R., & Dezateux, C. 2006, Newborn screening for congenital toxoplasmosis: feasible, but benefits are not established, *Arch Dis Child*, vol. 91, pp. 629-631
- Greenstein, P. 2002, Tick paralysis, *Med Clin North Am*, vol. 86, pp. 441-446
- Hunt, N. H., Golenser, J., & Chan-Ling, T. 2006, Immunopathogenesis of cerebral malaria, *Int J Parasitol*, vol. 36, pp. 569-582
- Kennedy, P. G. 2004, Human African trypanosomiasis of the CNS: current issues and challenges, *J Clin Invest*, vol. 113, pp. 496-504
- Khan, N. A. 2006, Acanthameba: biology and increasing importance in human health, *FEMS Microbiol Rev*, vol. 30, pp. 564-595
- Lejon, V., Reiber, H., Legros, D., et al. 2003, Intrathecal immune response pattern for improved diagnosis of central nervous system involvement in trypanosomiasis, *J Infect Dis*, vol. 187, pp. 1475-1483
- Maschke, M., Kastrup, O., Forsting, M., et al. 2004, Update on neuroimaging in infectious central nervous system disease, *Curr Opin Neurol*, vol. 17, pp. 475-480
- Medana, I. M., Day, N. P., Hien, T. T., et al. 2002, Axonal injury in cerebral malaria, *Am J Pathol*, vol. 160, pp. 655-666
- Mehta, D. K., Arora, R., Chauhan, D., et al. 2006, Chemoparalysis for the removal of a live intraocular worm in ocular angiostrongylus, *Clin Exp Ophthalmol*, vol. 34, pp. 493-495
- Meremikwu, M., & Marson, A. G. 2002, Routine anticonvulsants for treating cerebral malaria, *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2, CD002512
- Mordmuller, B., & Kremsner, P. G., 1998, Hyperparasitemia and blood exchange transfusion for treatment of children with falciparum malaria, *Clin Infect Dis*, vol. 26, pp. 850-852
- Pal, D. K., Carpió, A., Sander, J. W., et al. 2000, Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 68, pp. 137-143
- Park, S. P., Park, I., Park, H. Y., et al. 2000, Five cases of ocular toxocariasis confirmed by serology, *Korean J Parasitol*, vol. 38, pp. 267-273
- Parola, P., & Caumes, E. 2005, Gnathostomiasis, *Med Trop (Mars)*, vol. 65, pp. 9-12
- Patankar, T. F., Karnad, D. R., Shetty, P. G., et al. 2002, Adult cerebral malaria: prognostic importance of imaging findings and correlation with postmortem findings, *Radiology*, vol. 224, pp. 811-816
- Pentreath, V. W. 1995, Trypanosomiasis and the nervous system. Pathology and immunology, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 89, pp. 9-15
- Sachdev, H. P. 1996, Can Plasmodium vivax cause cerebral malaria? *Indian Pediatr*, vol. 33, pp. 791-792
- Schemann, J. F., Doumbo, O., Malvy, D., et al. 2002, Ocular lesions associated with malaria in children in Mali, *Am J Trop Med Hyg*, vol. 97, pp. 61-63
- Schnorf, H., Diserens, K., Schnyder, H., et al. 1998, Corticosteroid-responsive post malaria encephalopathy characterized by motor aphasia, myoclonus and postural tremor, *Arch Neurol*, vol. 55, pp. 417-420
- Schulte, C., Krebs, B., Jelinek, T., et al. 2002, Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travelers, *Clin Infect Dis*, vol. 34, pp. 407-411
- Schuster, F. L., & Visvesvara, G. S. 2004, Free living ameba as opportunistic and non-opportunistic pathogens of humans and animals, *Int J Parasitol*, vol. 34, pp. 1001-1027
- Sell, M., Klingebiel, R., Sampaloo, S., et al. 2005, Primary cerebral toxoplasmosis: a rare case of ventriculitis and hydrocephalus in AIDS, *Clin Neuropathol*, vol. 24, pp. 106-111
- Shandera, W. X., & Kass, J. S. 2006, Neurocysticercosis: current knowledge and advances, *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 6, pp. 453-459
- Sithinamsuwan, P., & Chairangsaris, P. 2005, Gnathostomiasis—Neuroimaging of larval migration, *N Engl J Med*, vol. 353, p. 188
- Sotelo, J., & Del Brutto, O. H. 2002, Review of neurocysticercosis, *Neurosurg Focus*, vol. 12, p. e1
- Townson, S., Tagboto, S., McGarry, H. F., et al. 2006, Onchocerca parasites and Wolbachia endosymbionts: evaluation of a spectrum of antibiotic types for activity against onchocerca gutturosa in vitro, *Filarial J*, vol. 5, p. 4
- Vargas-Zepeda, J., Gomez Alcala, A. V., & Vasquez-Morales, J. A. 2005, Successful treatment of Naegleria fowleri meningoencephalitis by using intravenous amphotericin B, fluconazole and rifampin, *Arch Med Res*, vol. 36, pp. 83-86
- Visvesvara, G. S., & Martinez, A. J. 1999, Protozoa: free living ameba, *Infect Dis*, vol. 2, pp. 33.1-33.6

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.

C A P Í T U L O W INFECCIONES DEL SISTEMA

NERVIOSO

E

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN ADULTOS

Ashok Verma

Epidemiología y situación actual 1541

Genoma, replicación y heterogeneidad molecular del VIH 1542

Evolución natural de la infección por el VIH y de las enfermedades neurológicas
producidas por el virus 1543

Primoinfección y diseminación del virus 1544

Infección crónica persistente por el VIH 1545

Enfermedad avanzada por el VIH 1545

Neuropatogenia de la enfermedad por el VIH 1546

Terapia antirretrovírica y su influencia sobre las manifestaciones neurológicas
de la infección por el VIH 1546

Espectro clínico de la enfermedad neurológica por el VIH 1547

Principales síndromes neurológicos asociados a la infección por el VIH 1549

Alteraciones difusas de las meninges y del cerebro 1549

Alteraciones focales del sistema nervioso central 1556

Síndromes neuromusculares asociados con la infección por el VIH 1563

Neuropatías 1563

Miopatías 1564

EPIDEMIOLOGÍA Y SITUACIÓN ACTUAL

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se detectó por primera vez en Estados Unidos en el verano de 1981, cuando se observó un aumento inexplicable de la incidencia de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *carinii*) y sarcoma de Kaposi en hombres homosexuales sanos. Unos meses después, la enfermedad se detectó también en consumidores de drogas por vía intravenosa (CDVI) y, poco después, en receptores de transfusiones de sangre y productos sanguíneos, fundamentalmente en hemofílicos. Conforme se fue descubriendo el patrón epidemiológico, se fue haciendo patente que un

microorganismo patógeno transmitido por vía sexual (homosexuales y heterosexuales) y sanguínea era el agente causal más probable. En 1983 se pudo aislar el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

(VIH-1, de ahora en adelante VIH) y en el año siguiente se demostró claramente que era el agente causal del sida. En 1985 se desarrolló la prueba ELISA para la detección de los anticuerpos para el VIH, lo que permitió conocer el verdadero alcance de la infección en Estados Unidos y otros países. Conforme se fueron realizando estudios de seropositividad se fue conociendo la enorme extensión de la pandemia y se observó que existían casos prácticamente en todos los países del mundo.

Ahora, 25 años después del primera notificación de sida, esta enfermedad se ha convertido en uno de los mayores desafíos para la

salud pública a nivel global. VIH y sida han acabado con las vidas de más de 22 millones de personas en todo el mundo, incluidas más de 500.000 personas en Estados Unidos (CDC, 2006a).

La pandemia por el VIH ha causado unos 65 millones de infecciones; sólo durante el año 2005, murieron 2,8 millones de personas por sida, se infectaron 4,1 millones de personas por el VIH y 38,6 millones vivían con la enfermedad por el VIH (CDC, 2006a). De las personas que actualmente viven con el VIH y el sida, 36,3 millones son adultos (17,3 millones son mujeres) y 2,3 millones son niños menores de 15 años. El VIH sigue afectando de forma desproporcionada a ciertas regiones geográficas (p. ej., África subsahariana, países del Caribe) y a ciertas subpoblaciones (hombres homosexuales, mujeres del África subsahariana, consumo de drogas por vía intravenosa o CDVI y prostitutas). Entre personas de alto riesgo que viven en áreas urbanas del África subsahariana, la seroprevalencia es actualmente superior al 50%. Según las previsiones de la División de Población de la ONU, hacia 2015 la esperanza de vida al nacer en muchos países de África con una prevalencia de VIH entre adultos superior al 20% (Botswana, Lesoto, Swazilandia y Zimbabwe) será 32 años menor de promedio que la esperanza de vida prevista entre los que no tienen sida. La epidemia en los países asiáticos, especialmente China e India, ha quedado temporalmente por detrás de África, pero el número de casos nuevos en esta región está aumentando rápidamente y es probable que la magnitud de la epidemia asiática supere la de África

subsahariana. La infección se transmite principalmente por contacto heterosexual en la mayor parte del mundo.

En el 2007 más de 1 millón de personas vivían con el VIH/sida en Estados Unidos y se calcula que se producirán 40.000 infecciones nuevas por el VIH (CDC, 2006b). Un 44% de las nuevas infecciones por el VIH se producen en hombres homosexuales, un 17% en CDVI y un 35% de los casos se transmiten por contacto heterosexual. La demografía de los individuos con una nueva infección ha cambiado considerablemente desde mediados de 1990 en Estados Unidos; la infección por el VIH se extiende rápidamente en ciertas poblaciones (poblaciones de minorías raciales y étnicas y mujeres de color), se ha estabilizado en otras (CDVI) y ha disminuido en otras (hombres homosexuales).

A pesar de estas nefastas estadísticas, también se han hecho avances notables en los últimos años para contener la pandemia del VIH. Aunque la incidencia de infección por el VIH y la epidemia global se ha estabilizado en Estados Unidos en los últimos años, la incidencia de sida y de muertes relacionadas con el sida ha caído un 70% desde 1995. Esta tendencia probablemente refleja las tasas reducidas de infección por el VIH desde mediados de 1980, el uso más extenso de terapias profilácticas que retrasan el inicio del sida y el uso del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) en el inicio de la infección por el VIH. De 2003 a 2005, algunos países del África subsahariana y del Caribe (CDC, 2006a), Tailandia (CDC, 2006c) e India (Kumar et al, 2006) aportaron pruebas de un descenso real de la prevalencia del VIH. Los cambios en la conducta sexual y una vigilancia más precisa de la población parecen ser, al menos en parte, el motivo de este descenso, aunque las mayores tasas de mortalidad pueden haber sido un factor contribuyente. La transmisión perinatal del VIH de madres infectadas por el VIH ha mostrado un descenso espectacular (> 95%) en Estados Unidos y otros países ricos en recursos. Esto es atribuible a varios factores, como la realización de pruebas prenatales universales, la profilaxis antirretrovírica, la cesárea electiva y la evitación de la lactancia materna por las madres infectadas.

Entre 2003 y 2005, se han obtenido ganancias sustanciales en el número de personas que recibieron el TARGA en países de recursos limitados. La iniciativa «3 por 5», una estrategia de la OMS y de los programas para el sida de las Naciones Unidas, buscaba ofrecer tratamiento a 3 millones de personas (50% de las que necesitaban tratamiento en todo el mundo) en países de medios y bajos ingresos hacia el 2005. En diciembre de 2005, 18 países habían cumplido su objetivo 3 por 5 (v. actualizaciones en www.who.int/hiv). A pesar de este espectacular avance, sólo un 20% de las personas que necesitan tratamiento en países de ingresos bajos y medios lo recibieron en diciembre de 2005 (OMS, 2006a). En Estados Unidos y otros países desarrollados, del 50 al 70% de las personas que lo necesitaban recibieron el TARGA en el 2005.

Al mismo tiempo que la epidemia de VIH ha cambiado en los últimos años, han aparecido nuevos retos. Al aumentar el número de personas infectadas por el VIH que reciben el TARGA, el número de personas que viven con el VIH está creciendo y hace necesario que los programas de prevención se amplíen para prevenir la transmisión del VIH de quienes viven con una infección por el VIH a los que tienen el riesgo de infección. Una cuarta parte de las personas seropositivas en Estados Unidos, y más en otras partes, no saben que están infectados. Para ellos, las pruebas de VIH son la puerta de acceso al tratamiento para salvar la vida y prevenir la transmisión inadvertida del VIH a terceros. A este respecto, una reciente política para hacer que las pruebas del VIH voluntarias sean una parte habitual de la asistencia médica (reduciendo los obstáculos a las pruebas del VIH y garantizando el acceso a nuevas pruebas rápidas del VIH) parece ir en la dirección correcta.

GENOMA, REPLICACIÓN Y HETEROGENEIDAD MOLECULAR DEL VIH

El VIH es un virus ARN de la familia de retrovirus humanos (*Retroviridae*) y la subfamilia de lentivirus. Por microscopio electrónico se observa que el virión del VIH es una estructura icosaédrica. Contiene numerosos picos externos formados por dos proteínas de envoltura mayores (gp120 y gp41) y una gran proteína del núcleo (gp24). Igual que otros retrovirus, el VIH tiene genes que codifican las proteínas estructurales y enzimáticas del virus: *env* codifica las glucoproteínas de la superficie, *gag* codifica la proteína del núcleo y *pol* codifica la enzima responsable de la transcripción inversa y la integración del virus en el genoma del huésped. El VIH también contiene al menos otros 6 genes (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* y *vpu*), que codifican las proteínas que intervienen en la regulación génica. Se considera que varias de estas proteínas intervienen en la patogenia de la enfermedad por el VIH (Stevenson, 2003) (v. a continuación). Junto a estos genes se encuentran largas repeticiones terminales que contienen elementos reguladores de la expresión génica. La principal diferencia entre los genomas de VIH-1 y VIH-2 es que el VIH-2 carece del gen *vpu* y en su lugar tiene un gen *vpx*.

El ciclo de replicación del VIH empieza con la unión de alta afinidad de la proteína de la cubierta gp120 a su receptor, la molécula CD4, en la superficie de la célula del huésped (Greene y Peterlin, 2002). La molécula CD4 es una proteína de 55 kDa que se encuentra predominantemente en linfocitos inductores colaboradores CD4 pero también en la superficie de monocitos-macrófagos y células dendríticas de Langerhans. Tras la unión de gp120 a la molécula CD4, se produce un cambio conformacional que facilita su unión a un coreceptor (CCR5, CXCR4) (Xiao et al, 2000). Estos correceptores pertenecen a la familia de los receptores celulares acoplados a la proteína G transmembrana y el uso de uno u otro de estos receptores por el virus para entrar en la célula determina el tropismo celular de la cepa vírica. Después de la unión y fusión en la superficie, el ARN genómico del VIH no está recubierto y se internaliza en la célula del huésped. Los pasos siguientes de la replicación vírica incluyen activación de la enzima transcriptasa inversa, transcripción inversa del ARN genómico en ADN de doble cadena e integración del ADN en el cromosoma celular del huésped por acción de otra enzima codificada por el virus (integrasa). La integración del VIH en el ADN nuclear no se realiza totalmente al azar, sino que tiene preferencia por genes transcripcionalmente activos y por algunos puntos conflictivos. Este provirus integrado puede estar latente (transcripcionalmente inactivo) o puede manifestar varios niveles de expresión génica, hasta la producción activa de todo el virus. La progresión del ciclo de replicación vírica está muy influida por diversos productos génicos reguladores víricos y por factores del huésped (O'Brien y Moore, 2000).

El análisis molecular de varias cepas aisladas de VIH de una única persona a lo largo del tiempo o de cohortes de pacientes revela variaciones de secuencias en muchas partes del genoma vírico. Por ejemplo, el grado de diferencia en las secuencias de codificación de la proteína de la cubierta vírica puede variar desde un porcentaje bajo hasta el 50%. Estos cambios de secuencia tienden a agruparse en regiones hipervariables del genoma del VIH. La sustitución de una base, las inserciones y deleciones, la recombinación y la ganancia o pérdida de lugares de glucosilación parecen intervenir en este fenómeno de heterogeneidad genética. La presión inmunitaria y las limitaciones funcionales en las proteínas víricas (por anticuerpos, por ejemplo) y el uso de la terapia antirretrovírica influyen en el grado de variación de los genes y productos proteicos del virus.

Existen tres grandes grupos genéticos del VIH actualmente en circulación: grupo M (principal), que explica la mayor parte de las infecciones por el VIH en el mundo; grupo O (atípico), una forma relativamente infrecuente en muchos países africanos y Francia, y grupo N (nuevo), identificado por primera vez en Camerún, del que sólo se han encontrado algunos casos. El grupo M incluye 9 subtipos o clados, denominados con las letras A a K, además de un número creciente de formas recombinantes circulantes (FRC) mayores. Los subtipos y las FRC crean las principales estirpes del grupo M del VIH. El subtipo predominante en Europa y América es el subtipo B; en África predominan el A, C y D, y en Asia, el subtipo C. El patrón epidemiológico global actual de las variaciones del VIH probablemente se debe al episodio o episodios iniciales del tráfico vírico y a las posteriores evoluciones del virus. Los análisis de secuencia de las cepas aisladas de VIH de individuos infectados indican que la recombinación entre virus de diferentes clados se produce por la infección de un individuo con virus de más de un subtipo, especialmente en áreas geográficas con superposición de subtipos.

Es importante conocer el virus causal para comprender los principios del diagnóstico además del tratamiento de la infección por VIH. Las pruebas diagnósticas de la infección por el VIH se basan en la respuesta de los anticuerpos del huésped a las proteínas víricas (ELISA), la detección de proteínas víricas mayores (inmunotransferencia) o la secuenciación directa de lugares genómicos víricos. La sensibilidad y especificidad de cada una de estas pruebas es variable. Asimismo, cada punto del ciclo de replicación del VIH es un objetivo real o potencial de la intervención terapéutica (v. el apartado sobre terapia antirretrovírica). El estudio de la heterogeneidad genómica vírica también es una potente herramienta molecular para seguir el tránsito del virus en el mundo y comprender la resistencia farmacológica (D'Aquila et al, 2003).

EVOLUCIÓN NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH Y DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS PRODUCIDAS POR EL VIRUS

El rasgo característico de la enfermedad por el VIH es la profunda inmunodeficiencia originada por la pérdida o la disfunción progresiva del subgrupo de linfocitos T conocidos como linfocitos T inductores o colaboradores. Este subgrupo de linfocitos T se define fenotípicamente por la presencia en su superficie de la molécula CD4, que es el receptor celular primario para el VIH. También debe haber un correceptor (CCR5 o CXCR4, v. el apartado previo) junto con CD4 para una fusión eficiente y la entrada del VIH en las células diana. Los linfocitos T CD4⁺ son los activadores naturales iniciales y básicos en el mecanismo de defensa inmunitario. Es irónico que estos linfocitos

T CD4⁺ son también los que con mayor probabilidad se unen al virus, se infectan y son destruidos por sí mismas. No está claro si la infección directa y la destrucción, o la muerte celular inducida por la activación o una combinación de estos mecanismos es la responsable principal de la disfunción y depleción progresiva de linfocitos T CD4⁺ in vivo. Cuando el número de linfocitos T CD4⁺ desciende por debajo de cierto nivel, el individuo tiene un alto riesgo de desarrollar varias enfermedades oportunistas, principalmente infecciones y neoplasias que definen el sida. Algunas manifestaciones del sida, como alteraciones neurológicas (encefalopatía, demencia) no pueden explicarse totalmente por el efecto inmunosupresor del VIH, dado que aparecen antes de desarrollarse un grave deterioro inmunitario.

El sistema de clasificación actual de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de adolescentes y adultos infectados por el VIH agrupa a las personas según las patologías clínicas asociadas a la infección por el VIH y las cifras de linfocitos T CD4⁺. El sistema se basa en tres intervalos de cifras de linfocitos y tres grupos clínicos, con un total de nueve categorías mutuamente excluyentes (Tabla 57E. 1). La enfermedad por el VIH sigue un curso progresivo; una vez los individuos han tenido una patología clínica en el grupo B (o C), su enfermedad ya no puede clasificarse en una categoría inferior (A o B). Las patologías que definen el sida se diseñaron originalmente con fines de vigilancia y los médicos no deben centrarse en si existe el sida, sino que deberían considerar que la enfermedad por el VIH es un espectro que oscila entre una primoinfección y un estado asintomático hasta una enfermedad avanzada.

La fase de infección sistémica por el VIH influye en el riesgo de enfermedad neurológica, además de las etiologías probables, y de ahí que las cifras de linfocitos T CD4⁺ aporten información fundamental que ayuda a guiar la evaluación (Fig. 57E. 1). En la infección precoz (que se corresponde con cifras de linfocitos T CD4⁺ > 500/μl), pueden desarrollarse trastornos autoinmunitarios, como neuropatías desmielinizantes. Durante la fase media de la infección (cifras de linfocitos T CD4⁺ de 200-500/μl), los trastornos relacionados con el VIH primarios, como disfunción cognitiva, pueden mostrar síntomas, igual que infecciones como radiculitis por virus de la varicela zóster (VZ) (zóster). En la infección avanzada por el VIH (cifras de linfocitos T CD4⁺ < 200/μl) aumenta más el riesgo de demencia, mielopatía y neuropatía dolorosa, y los pacientes son sensibles a infecciones oportunistas (10) mayores, como toxoplasmosis cerebral, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y meningitis criptocócica, además de neoplasias como linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC).

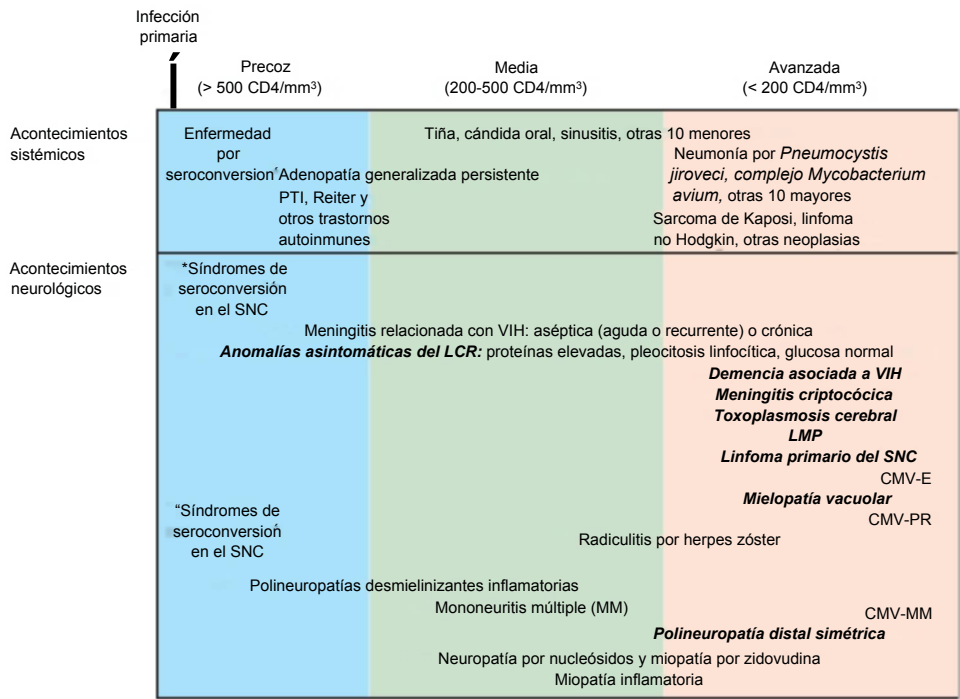
Es importante saber que los mecanismos patógenos de la enfermedad neurológica por el VIH son complejos y variados, son multifactoriales y multifásicos y diferentes en las distintas fases de la enfermedad. Por tanto, es esencial conocer el curso clínico e inmunitario característico de la infección por el VIH no tratada para apreciar plenamente el espectro de fenómenos neuropatológicos.

TABLA 57E. 1 Clasificación revisada de la infección por el VIH y vigilancia ampliada para la definición de casos de sida

CATEGORÍAS SEGÚN LAS CIFRAS DE LINFOCITOS T CD4 ⁺	A. PRIMOEINFECCIÓN, ASINTOMÁTICA, AGUDA O LGP	B. PATOLOGÍAS SINTOMÁTICAS NO A NIC	C. PATOLOGÍAS INDICATIVAS DE SIDA
> 500/μl	A1	B1	C1
200-499/μl	A2	B2	C2
< 200/μl	A3	B3	C3

LGP: linfadenopatía generalizada persistente; sida: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

De CDC, *MMWR* 42, 18 de diciembre, 1992.



*Incluye, además de la meningitis asociada con el VIH y las alteraciones del LCR en pacientes asintomáticos, la meningoencefalitis, los síndromes desmielinizantes agudos y la mielopatía.

**Incluye, además de las polineuropatías desmielinizantes inflamatorias, la ganglioneuritis sensitiva, la plexopatía braquial y la rabdomiólisis.

Los síndromes neurológicos más frecuentes aparecen en negrita cursiva.

FIGURA 57E. 1 Alteraciones sistémicas y neurológicas en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La secuencia temporal es aproximada e indica el aumento progresivo en el riesgo de desarrollar complicaciones sistémicas y neurológicas conforme avanza el curso de la infección por el VIH. (CMV: citomegalovirus; LCR: líquido cefalorraquídeo; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; WZ: virus varicela-zóster.)

Primoinfección y diseminación del virus

El VIH se transmite por contacto homosexual y heterosexual, por compartir agujas contaminadas en CDVI, por la sangre y los productos hemoderivados contaminados y de las madres infectadas a los lactantes intraparto, a nivel perinatal o por la leche materna (Hansasuta y Rowland-Jones, 2001). El virus que entra directamente en el torrente circulatorio por sangre o productos hemoderivados infectados es atrapado rápidamente por el bazo y el tejido linfóide, mientras que la entrada del virus por superficies mucosas (contacto sexual) requiere que las células dendríticas de la mucosa primero lleven el virus al tejido linfóide regional. En cualquier caso, la replicación del virus en los linfocitos T CD4+ se intensifica (más rápidamente en la infección transmitida por sangre) antes de desarrollar la respuesta inmunitaria específica frente al VIH, llevando a un brote de viremia y a la rápida diseminación del virus a otros órganos linfoides, el cerebro y otros tejidos. El brote de viremia inicial generalmente causa un «síndrome de VIH agudo» y estos individuos tienen una alta concentración vírica, medida por los millones de viriones de ARN del VIH por mililitro, que dura varias semanas.

Prácticamente todos los pacientes desarrollan una viremia inicial durante la primoinfección, aunque se mantengan asintomáticos o no recuerden ningún episodio clínico.

Se calcula que del 50 al 70% de los individuos infectados por el VIH presentan un síndrome clínico agudo 1-6 semanas después de la primoinfección. El síndrome es el característico de un síndrome vírico agudo y se ha relacionado con la mononucleosis infecciosa aguda. Se observa fiebre, exantema maculopapular o eritematoso, cefalea, náuseas, anorexia, letargia, artralgias, dolor de garganta y linfadenopatía en diferentes combinaciones.

Se producen manifestaciones neurológicas en aproximadamente el 10% de los casos en el momento de la primoinfección por el VIH. La presentación neurológica con frecuencia afecta a múltiples partes del sistema nervioso, aunque normalmente domina una. La meningitis, la meningoencefalitis de gravedad variable, las convulsiones, la mielopatía y la neuropatía periférica y de los pares craneales se han relacionado con la primoinfección por el VIH. Ocasionalmente, se han descrito infecciones oportunistas del sistema nervioso central (SNC) durante esta fase de la infección, que reflejan la inmunodeficiencia temporal derivada del número reducido y de la disfunción de los linfocitos T CD4+.

El análisis de laboratorio en esta fase (con o sin enfermedad neurológica) revela alteraciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) con pleocitosis mononuclear leve y un moderado aumento de proteínas. Las técnicas de imagen del cerebro suelen ser normales, mientras que el electroencefalograma (EEG) puede mostrar lentitud de forma difusa o focal en casos con síntomas cerebrales. Puede ser difícil diagnosticar estos síndromes neurológicos porque no se distinguen de otros síndromes víricos agudos o postinfecciosos, la mayoría de los cuales son autolimitados y nunca se realizan diagnósticos específicos. En la mayoría de casos, la primoinfección con o sin el síndrome agudo por VIH va seguida de un período prolongado de latencia clínica.

Infección crónica persistente por el VIH

En la mayoría de infecciones víricas humanas, si el huésped sobrevive, el virus se elimina completamente del cuerpo y se desarrolla un estado de inmunidad frente a una infección posterior. El VIH en muy pocas ocasiones mata al huésped durante la primoinfección. Evita el aclaramiento inmunitario y nunca se elimina completamente del cuerpo, aunque las cifras de linfocitos T CD4⁺ pueden normalizarse. La cronicidad de la infección se asocia a otras infecciones víricas infrecuentes (p. ej., hepatitis C), aunque estos virus no atacan el sistema inmunitario. En la enfermedad por el VIH se desarrolla una infección crónica que persiste con varios grados de replicación vírica y afectación inmunitaria progresiva durante una mediana de 10 años aproximadamente antes de que el paciente esté clínicamente enfermo. Es este establecimiento de la infección persistente crónica el que es característico de la enfermedad por el VIH.

El establecimiento de la infección crónica por el VIH requiere que el virus eluda el control y la eliminación por el sistema inmunitario. El virus lo consigue por varios mecanismos, como tasas altas de mutación genómica y heterogeneidad molecular (v. el apartado sobre Genoma del VIH), secuestro de células infectadas en lugares inmunitariamente privilegiados (p. ej., cerebro), hiporregulación de moléculas de clase I del antígeno leucocitario humano (HLA) en la superficie de células infectadas por el VIH por proteínas víricas (p. ej., *nef*), enmascaramiento conformacional de lugares de unión de receptores que no son neutralizados por los anticuerpos, y quizás delección de los clones de linfocitos T CD8⁺ inicialmente expandidos por el brote inicial y abrumador de viremia y antigenemia. Por tanto, a pesar de la enérgica respuesta inmunitaria y de la acusada regulación a la baja de la replicación del virus después de una primoinfección por el VIH, éste consigue establecer un estado de infección crónica de bajo grado. Durante este período, el paciente hace la transición clínica de una primoinfección aguda a un estado relativamente prolongado de latencia clínica. La viremia en estado constante en la fase latente determina la duración de esta fase o, por el contrario, la rapidez de la progresión de la enfermedad (Mellors et al, 1996).

Se ha determinado que la semivida de una célula productivamente infectada es de aproximadamente 1 día y la de un virión circulante, de 30-60 minutos. Dado la concentración vírica plasmática y de las células infectadas, relativamente constante se calcula que se producen y desaparecen de la circulación cantidades extremadamente grandes de virus (más de 1.000 millones de copias) cada día. Por tanto, la latencia clínica no debe confundirse con la latencia microbiana. Durante el período de latencia clínica se produce una enérgica replicación vírica, aun con una viremia baja. Incluso el término *latencia clínica* es confuso, porque la progresión inmunitaria de la enfermedad por el VIH generalmente no se detiene durante este período.

Las pruebas indican que el SNC sigue alojando y creando una reacción del huésped frente al VIH durante la fase asintomática o la-

tente, aunque sin secuelas clínicas inmediatas aparentes. El LCR de los pacientes con una infección por el VIH latente generalmente muestra alteraciones, como unas cifras alteradas de linfocitos, mayor concentración de proteínas e inmunoglobulinas y síntesis local de anticuerpos anti-VIH dentro del compartimento del SNC; puede recuperarse el virus intacto del LCR (Price, 1996). Los estudios patológicos pueden mostrar signos de reacciones inflamatorias en el SNC, con infiltraciones perivasculares de células mononucleares, aunque la carga de ARN del VIH, medida por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de LCR y cerebro, parece ser baja en esta fase. Al inicio de la fase latente no parece habitual observar una disfunción motora o cognitiva manifiesta o subclínica. Desde un punto de vista práctico, el riesgo de deterioro cognitivo en individuos asintomáticos es suficientemente pequeño como para no aportar una base de discapacidad o descalificación laboral basado simplemente en el estado de seropositividad al VIH.

La duración de la fase asintomática se determina mediante factores víricos y del huésped (Kinter et al, 2000; Xiao et al, 2000). Algunos pacientes, llamados «no progresadores a largo plazo», muestran un descenso escaso o ausente en las cifras de linfocitos T CD4⁺ durante muchos años. Estos pacientes generalmente tienen concentraciones extremadamente bajas de ARN del VIH. Otros pacientes están totalmente asintomáticos a pesar del hecho de que sus cifras CD4⁺ muestran un descenso progresivo hasta valores extremadamente bajos. En estos pacientes, la aparición de una infección oportunista sistémica o del SNC puede ser la primera manifestación de una enfermedad por el VIH.

Enfermedad avanzada por el VIH

En pacientes no tratados o mal tratados, después de un período variable de primoinfección, normalmente medido en años, las cifras de CD4⁺ caen por debajo de un nivel crítico (< 200/pl) y los pacientes se vuelven muy sensibles a las enfermedades oportunistas. La depleción de linfocitos T CD4⁺ continúa y no es infrecuente que las cifras caigan hasta cifras de un solo dígito. Incluso estos pacientes pueden sobrevivir durante meses o incluso años. Esta última situación es cada vez más habitual, ya que los pacientes reciben una profilaxis más agresiva contra infecciones oportunistas comunes. Al final, los individuos que progresan a esta forma grave de inmunodeficiencia suelen sucumbir a infecciones oportunistas o neoplasias.

Las complicaciones neurológicas asociadas con la infección por el VIH en la fase sintomática consisten en manifestaciones primarias, complicaciones secundarias relacionadas con infecciones oportunistas y neoplasias. Asimismo, hay que tener en cuenta las complicaciones asociadas con la terapia antirretrovírica y con el tratamiento profiláctico. Las complicaciones neurológicas primarias son la demencia asociada con el VIH (DAVIH) o, en su forma menos grave, el trastorno cognitivo-motor menor (TCMM), la mielopatía vacuolar (MV) y la polineuropatía sensitiva distal (PNSD). Generalmente, la naturaleza y la gravedad de las enfermedades sistémicas y neurológicas que se observan durante la fase sintomática van cambiando conforme desciende la cifra de linfocitos T CD4⁺. En los pacientes con una cifra por debajo de 100/pl pueden aparecer complicaciones que ponen en peligro su vida. Si bien los agentes causales de las infecciones secundarias son patógenos oportunistas, como los *criptococos*, el *citomegalovirus* (CMV) y otros microorganismos que normalmente no originan enfermedad en el huésped inmunocompetente, en el paciente infectado por el VIH también pueden observarse infecciones causadas por patógenos que causan enfermedad en cualquier persona, esté o no inmunodeprimida. Las complicaciones secundarias, tanto sis-

témicas como neurológicas, son de gran importancia clínica debido a la frecuencia con que aparecen en los enfermos infectados por el VIH. Aproximadamente el 80% de los enfermos con sida mueren como consecuencia de una infección distinta a la causada por el VIH.

NEUROPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD POR EL VIH

Los pacientes infectados por el VIH pueden desarrollar una serie de alteraciones neurológicas, ya sea por el efecto directo del virus o sus productos o por las infecciones o neoplasias oportunistas. Las neuronas carecen del receptor de superficie convencional de unión y fusión del VIH y, por tanto, es improbable que se infecten directamente por el virus. Los efectos directos del VIH sobre el sistema nervioso, las células del encéfalo infectadas con más frecuencia son las del linaje de los monocitos/macrófagos. Entre ellas se encuentran los monocitos que han migrado al cerebro desde la sangre periférica, así como la microglia residente en el cerebro (Sabri et al, 2003). Aunque ocasionalmente se ha descrito la posible infección de los astrocitos y las neuronas por el VIH, no existe evidencia sólida de que otras células del cerebro distintas a las del linaje de los monocitos/macrófagos puedan ser infectadas in vivo de forma sistemática por el VIH. Sin embargo, in vitro se ha observado la infección de células nerviosas (Klein et al, 1999) y parece que la ceramida galactosil de la superficie de las neuronas es un componente esencial del receptor gpl 20 del VIH y que los anticuerpos para la ceramida galactosil inhiben la entrada del VIH en las células nerviosas. Algunos estudios han demostrado que la entrada del virus en el cerebro se debe en parte a la capacidad que tienen los macrófagos infectados por el VIH y activados por el sistema inmunitario de inducir la liberación de moléculas de adhesión, tales como la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) en el endotelio cerebral. Algunos estudios han demostrado que el gpl20 del VIH promueve la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) en la glía, lo que puede facilitar la entrada de las células infectadas por el VIH en el SNC y promover la formación sincitial (Fig. 57E.2).

Las cepas del virus R5 (correceptor CCR5) acceden con más facilidad al cerebro que las cepas R4 (correceptor CXCR4). Los individuos infectados por el VIH que son heterocigotas a CCR5 Δ 32 (gen del correceptor con delección en la base 32) parecen estar relativamente protegidos frente al desarrollo de una encefalopatía por el VIH, en comparación con las personas homocigotas al CCR5 tipo natural (Weiss et al, 1999). Distintos tipos de secuencias de la envoltura del VIH están también asociados con las manifestaciones clínicas de la DAVIH.

Los pacientes seropositivos para el VIH pueden presentar alteraciones de la sustancia blanca y pérdida neuronal. Dada la ausencia relativa de datos que confirmen la infección de las neuronas tanto in vivo como in vitro, es improbable que la infección directa de estas células nerviosas sirva para explicar la pérdida de neuronas. Más bien parece que los efectos producidos por el virus sobre el tejido cerebral se deben a una combinación de efectos directos, ya sean tóxicos o inhibitorios, de las funciones cerebrales, del virus o de los antígenos víricos sobre las neuronas y de los efectos de una serie de neurotoxinas liberadas por los monocitos infiltrativos, microglia residente y astrocitos (Scaravilli et al, 2007). A este respecto se ha demostrado que los antígenos del VIH-I (p. ej., *Nef*, *Tat*, que son antígenos centrales del virus) pueden inducir la quimiotaxis de los leucocitos, incluida la de los monocitos, en el SNC. Las neurotoxinas pueden ser liberadas de los monocitos como consecuencia de otras infecciones asociadas con el VIH o como consecuencia de la activación del siste-

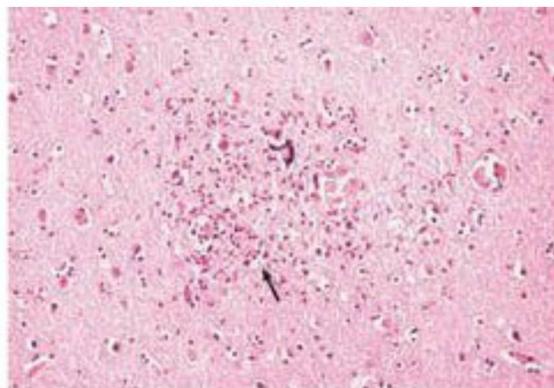


FIGURA 57E.2 Encefalitis por VIH. Nódulo microglítico (flecha) que contiene células gigantes multinucleadas. (Tinción de hematoxilina-eosina, x200.)

ma inmunitario. Se ha descrito que los factores neurotóxicos derivados de los monocitos activados dañan las neuronas a través del receptor /V-metil-D-aspartato (NMDA). Por otra parte, el gpl20 del VIH desprendido por los monocitos infectados por el virus y una serie de citocinas, tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina (IL)-1, la IL-6, el interferón- α (IFN- α) y la endotelina, pueden contribuir directa o indirectamente a los efectos neurotóxicos que se observan en la infección por el VIH. Además, la infección o la activación de las células del linaje de los monocitos puede dar lugar a un aumento de la producción de eicosanoides, óxido nítrico y ácido quinolínico, lo cual, a su vez, puede contribuir a la neurotoxicidad.

Los astrocitos pueden desempeñar diferentes papeles en la neuropatogenia de la infección por el VIH. La astrocitosis y la gliosis reactiva se observan en el cerebro de los pacientes infectados por el VIH y se ha demostrado que el TNF- α y la IL-6 inducen la proliferación de astrocitos. Además, la IL-6 derivada de los astrocitos puede inducir la expresión del VIH en las células infectadas in vitro. Por otro lado, se ha informado de que los pacientes de edad avanzada infectados por el VIH y aquellos que tienen el alelo E4 para la apolipoproteína E (Apo E) tienen un riesgo más elevado de desarrollar encefalitis y polineuropatía (Corder et al, 1998). El hecho de que las alteraciones neuropsiquiátricas a veces mejoren de forma rápida y significativa cuando se instaura el tratamiento antirretroviral, especialmente en los niños infectados por el VIH, indica que estas alteraciones son producidas por el virus y que el VIH o sus productos están implicados en la neuropatogenia de las alteraciones neurológicas primarias que se producen. Asimismo, demuestra que las alteraciones predominantes afectan a la sinapsis y son de tipo estructural o funcional, más que indicativas de muerte neuronal.

TERAPIA ANTIRRETROVÍRICA Y SU INFLUENCIA SOBRE LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

La dinámica de la producción y el metabolismo del VIH in vivo se ha cuantificado con modelos matemáticos en el contexto del TARGA. El TARGA suele causar un descenso precipitado de la viremia pías-

mática, con frecuencia superior al 90% en 2 semanas. El número de linfocitos T CD4⁺ también aumenta, lo que sugiere que el virus en replicación activa es un importante factor en la depleción de linfocitos T CD4⁺. La combinación de terapia antirretrovírica o TARGA es la base del tratamiento de la infección por el VIH (Fauci y Lafe, 2006; Gallo, 2002; Gulick, 2003). La supresión de la replicación del VIH prolonga y mejora la calidad de vida de los pacientes con una infección por el VIH.

Desde que se introdujo la HAART se ha producido en Estados Unidos una disminución muy importante en la incidencia de la mayoría de las enfermedades definitorias de sida, incluidas las enfermedades neurológicas (v. explicación anterior y posterior). El resultado satisfactorio de la HAART restablece las defensas del sistema inmunitario e incluso permite a algunos pacientes dejar la profilaxis secundaria frente a algunos patógenos del SNC, lo cual no era posible antes de la introducción de la HAART. Parece también que ciertas enfermedades neurológicas primarias, en las que el progreso dependía del volumen de viremia, pueden prevenirse o, al menos, retrasarse su aparición, gracias a este tipo de tratamiento (Gallo, 2002; Geraci y Simpson, 2001; Sacktor et al, 2006), si bien la aparición de cepas resistentes a la terapia puede finalmente limitar los beneficios de la HAART (D'Aquila et al, 2003). También parece que en el futuro, a medida que los pacientes desarrollen mutaciones del VIH resistentes a los fármacos, la incidencia de enfermedades neurológicas por el VIH puede realmente volver a aumentar.

Las decisiones sobre el tratamiento deben tomarse teniendo en cuenta que estamos ante una enfermedad crónica, que actualmente sólo puede ser controlada, ya que todavía no sabemos cómo erradicar el VIH. Si bien en las enfermedades infecciosas la regla fundamental es comenzar el tratamiento lo antes posible, el tratamiento de todos los pacientes infectados por el VIH desde el primer momento puede ser una medida imprudente y siempre deben tenerse en cuenta las ventajas y desventajas de iniciar de inmediato el tratamiento con antirretrovíricos. La instalación inmediata de la terapia antirretrovírica en la fase asintomática, por ejemplo, puede contribuir a la selección de cepas resistentes, lo que impediría el uso de antirretrovíricos durante las fases más avanzadas en las cuales la supresión del virus es más importante. Por desgracia, aún no existen respuestas concluyentes para algunas de las preguntas más importantes sobre el tratamiento de los pacientes seropositivos para el VIH. Algunas de las cuestiones aún no resueltas es la de cuándo comenzar el tratamiento con HAART, cuál es el mejor régimen terapéutico inicial y cuándo debe cambiarse el régimen de tratamiento. No obstante, el médico y el paciente deben acordar desde el principio un plan de tratamiento basado en los datos de los que hoy disponemos. Dada la complejidad de las decisiones en este campo, el neurólogo siempre debe consultar con expertos en el tratamiento de la infección por el VIH. Actualmente se considera razonable iniciar el tratamiento en cualquier paciente que presente un síndrome agudo de seroconversión, meningitis o meningoencefalitis por VIH, enfermedad asintomática con una cifra de linfocitos T CD4⁺ < 400/μl o con > 20.000 copias por milímetro del ARN del virus, así como en los pacientes con DAVIH, MV o PNSD. Además, se puede considerar la posibilidad de administrar una pauta profiláctica de 6 semanas a las personas no infectadas inmediatamente después de una actividad con riesgo elevado de exposición al VIH. En la Tabla 57E.2 aparecen los fármacos autorizados actualmente para el tratamiento de la infección por el VIH.

Una vez que se ha tomado la decisión de iniciar el tratamiento, el médico debe elegir los antirretrovíricos que van a formar parte del primer régimen terapéutico. La elección inicial de los antirretrovíri-

cos determinará la respuesta inmediata a la terapia y tendrá implicaciones con respecto a las opciones de tratamiento en el futuro. Las dos opciones de tratamiento inicial más utilizadas actualmente son una combinación de tres antirretrovíricos de dos clases farmacológicas distintas (v. Tabla 57E.2). En el primer régimen se utilizan análogos nucleósidos (uno de los cuales es preferiblemente la lamivudina) y un inhibidor de la proteasa. En el segundo régimen se utilizan dos análogos nucleósidos y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.

Para las enfermedades cerebrales asociadas con la infección por el VIH se utilizan fármacos que penetran bien a través de la barrera hematoencefálica (v. Tabla 57E.2). Después del tratamiento inicial se debe realizar periódicamente un seguimiento de la viremia (concentración de ARN del VIH) y de la respuesta del sistema inmunitario (cifras de linfocitos T CD4⁺). Las concentraciones séricas de ARN del VIH generalmente se correlacionan con las concentraciones del virus en el LCR, al menos hasta las fases avanzadas de la enfermedad. En la fase terminal el SNC puede estar invadido por cepas del virus ligeramente diferentes, con grados distintos de sensibilidad a los antirretrovíricos (Ellis et al, 2007; Liu et al, 2006). Se ha intentado establecer la susceptibilidad de cada cepa del virus a los distintos antirretrovíricos mediante estudios de genotipo y fenotipo con objeto de determinar cuál es el tratamiento óptimo en los pacientes infectados por el VIH; sin embargo, el valor práctico de estos estudios es cuestionable. El objetivo de la terapia antirretrovírica es conseguir la disminución máxima posible de la replicación del virus. Se trata no sólo de frenar la progresión de la enfermedad, sino también de prevenir la aparición de cepas resistentes a los antirretrovíricos. El U.S. Department of Health and Human Services ha expuesto con claridad los principios en los que debe basarse el tratamiento para la infección por el VIH (v. actualizaciones en www.hivatis.org/www.cc.nih.gov/phar/hiv-mgt).

A medida que se ha ampliado la disponibilidad del TARGA y se ha prolongado la vida de los pacientes con sida, en algunos pacientes se ha registrado un extraño deterioro clínico paradójico después del tratamiento, el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI). El SIRI se ha descrito en una gran variedad de infecciones sistémicas y, en el SNC, con infección por *Cryptococcus neoformans*, retinitis por citomegalovirus y LMP. Los pacientes con SIRI presentan un deterioro clínico tras el inicio del TARGA y por neuroimagen generalmente se observa realce de contraste de lesiones preexistentes. Los hallazgos neuropatológicos en la autopsia o en biopsias cerebrales revelan una reacción inflamatoria grave y lesiones de desmielinización con infiltración intraparenquimatosa y perivascular de linfocitos (predominantemente linfocitos T CD8⁺) y macrófagos (Gray et al, 2005). Los síntomas principalmente regresan con la continuación del TARGA, aunque algunos requieren una tanda corta de corticosteroides (Riedel et al, 2006). Se han descrito muertes infrecuentes como consecuencia del SIRI (Gray et al, 2005).

ESPECTRO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD NEUROLÓGICA POR EL VIH

La alta prevalencia y la llamativa diversidad de los trastornos neurológicos que complican el sida se identificaron al inicio de la epidemia. En los primeros informes predominaba la descripción clínica de IO neurológicas y neoplasias malignas, aunque también se observó que el sida se asociaba a distintos síndromes neurológicos, como demencia y neuropatía dolorosa, que parecían deberse al propio VIH. También se ob-

TABLA 57E.2 Fármacos actualmente aprobados para el tratamiento de la infección por el VIH

FÁRMACO	DOSIS	EFFECTOS ADVERSOS	OBSERVACIONES
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NUCLEÓSIDOS			
Abacavir	300 mg dos veces al día	Exantema, molestias gastrointestinales, acidosis láctica	Las cepas del VIH resistentes a abacavir generalmente también son resistentes a 3TC, ddI y ddC
Combivir® (zidovudina + lamivudina)	Zidovudina 300 mg + lamivudina 150 mg, dos veces al día	Molestias gastrointestinales, cefalea, pancreatitis, acidosis láctica, depresión de la médula ósea, exantema	Puede causar miopatía y pancitopenia
Didanosina (ddI)	200 mg dos veces al día o 400 mg una vez al día	Neuropatía periférica, molestias gastrointestinales, pancreatitis	La pancreatitis puede ser mortal
Emtricitabina (FTC)	200 mg/día	¿?	Datos disponibles limitados
*Lamivudina (3TC)	150 mg dos veces al día	Cefalea, molestias gastrointestinales, pancreatitis, acidosis láctica	Puede causar esteatosis hepática
*Estavudina (d ₄ T)	20-40 mg dos veces al día	Neuropatía periférica, cefalea, molestias gastrointestinales, acidosis láctica, exantema	Puede causar acidosis láctica mortal
*Trizivir® (zidovudina + lamivudina + abacavir)	Zidovudina 300 mg + lamivudina 150 mg + abacavir 300 mg, dos veces al día	Molestias gastrointestinales, cefalea, pancreatitis, depresión de la médula ósea, acidosis láctica, exantema	Puede causar miopatía y pancitopenia
Zalcitabina (ddC)	0,75 mg tres veces al día	Neuropatía periférica, molestias gastrointestinales, pancreatitis, úlceras orales	Antirretrovírico de baja potencia, apenas se utiliza
*Zidovudina	300 mg dos veces al día	Molestias gastrointestinales, cefalea, depresión de la médula ósea, exantema	Puede causar miopatía y pancitopenia
NIRTI			
Tenofovir	300 mg una vez al día	Pancreatitis, acidosis láctica	—
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEÓSIDOS			
Delavirdina	400 mg dos veces al día	Exantema, molestias gastrointestinales, cansancio	—
*Efavirenz	600 mg una vez al día	Exantema, trastornos del sueño, alteraciones del SNC	—
*Nevirapina	200 mg una vez al día durante 2 semanas, luego 200 mg dos veces al día	Exantema, molestias gastrointestinales	Debe realizarse un seguimiento muy atento del paciente durante las 2 primeras semanas de tratamiento (exantema grave, esteatosis hepática)
INHIBIDORES DE LA PROTEASA			
Amprénavir	1.200 mg dos veces al día	Exantema, cefalea, molestias gastrointestinales, alteraciones metabólicas	Contraindicado durante el embarazo, < 4 años de edad
Atazanavir	300 o 400 mg al día	Molestias gastrointestinales, cambios metabólicos	—
*Indinavir	800 mg tres veces al día	Nefrolitiasis, diabetes, molestias gastrointestinales	—
Fosamprenavir	700 o 1.400 mg dos veces al día	Exantema, molestias gastrointestinales, parestesias orales, cambios metabólicos	—
Kaletra® (lopinavir + ritonavir)	Lopinavir 133,3 mg + ritonavir 33,3 mg (400/100 mg, 3 cápsulas) dos veces al día	Molestias gastrointestinales, parestesias periorales, alteraciones metabólicas	A dosis más bajas bloquea el metabolismo del ritonavir
Nelfinavir	750 mg tres veces al día	Exantema, molestias gastrointestinales, diarrea	—
Ritonavir	600 mg dos veces al día	Molestias gastrointestinales, parestesias periorales	A dosis más bajas bloquea el metabolismo de otros inhibidores de la proteasa
Saquinavir	1.200 mg tres veces al día	Molestias gastrointestinales	—
IF			
Enfuvirtida	90 mg s.c. dos veces al día	Reacción local, hipersensibilidad	Tasa aumentada de neumonía bacteriana

*Buena penetración en el SNC.