



HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

DOCUMENTO DE CONSENSO

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones neurológicas en los pacientes con VIH son habituales. Los pacientes con SIDA, presentan síntomas neurológicos al momento del diagnóstico en un 10-20%. Asimismo, en las autopsias de estos pacientes se encuentran hallazgos neurológicos anormales en un 80% de los casos, siendo habitual encontrar más de una patología.

El compromiso neurológico se debe a:

- Acción directa del virus VIH.
- Infecciones oportunistas.
- Efectos adversos de fármacos.
- Reconstitución inmunológica.

La expresión de este compromiso será diferente de acuerdo a la etapa evolutiva de la infección por VIH en la que se encuentre el paciente:

I. ETAPA DE SEROCONVERSIÓN: se observan alteraciones neurológicas

en aproximadamente un 10% de los casos, como por ejemplo:

- Meningitis aséptica.
- Encefalitis.
- Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM)
- Mielitis transversa.
- Polimiositis.
- Neuritis braquial.
- Síndrome de cola de caballo.
- Síndrome de Guillain-Barré.

II. ETAPA ASINTOMÁTICA: por lo general no se presentan manifestaciones en el Sistema Nervioso Central (SNC) ni en Sistema Nervioso Periférico (SNP) en esta etapa. Sin embargo existen reportes de Síndrome de Guillain-Barré y de enfermedad cerebrovascular.

III. ETAPA SINTOMÁTICA: se caracteriza por la presencia de enfermedades oportunistas, oncológicas o producidas por el mismo virus HIV, debido al deterioro progresivo del status inmunológico.

De todo lo expuesto se desprende la necesidad de un adecuado manejo multidisciplinario, lo que transforma cada caso en un verdadero desafío diagnóstico. Nuestro objetivo es establecer una pauta de manejo que nos permita un abordaje completo y resolutivo de estos pacientes. El propósito de este documento es aportar una herramienta práctica tendiente a esto.



HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

LESIONES FOCALES EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En la era previa al TARGA (Terapia antiretroviral de gran actividad) la prevalencia de lesiones focales del SNC en pacientes con inmunocompromiso severo (CD4 < 200/mm³) era aproximadamente del 22% correspondiendo a las siguientes patologías:

- Toxoplasmosis: 55-65%.
- Linfoma Primario de SNC (LPSNC): 8-10%.
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP): 3-5%.
- Criptococomas: 1%.
- Lesiones tipo granulomas micóticos, bacterianos o parasitarios: 1%.
- Sarcoma de Kaposi (SK): 1%.
- Tumores metastáticos: < 1%.
- Lesiones sin diagnóstico: 20 -25%.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

1. Infecciones Oportunistas:

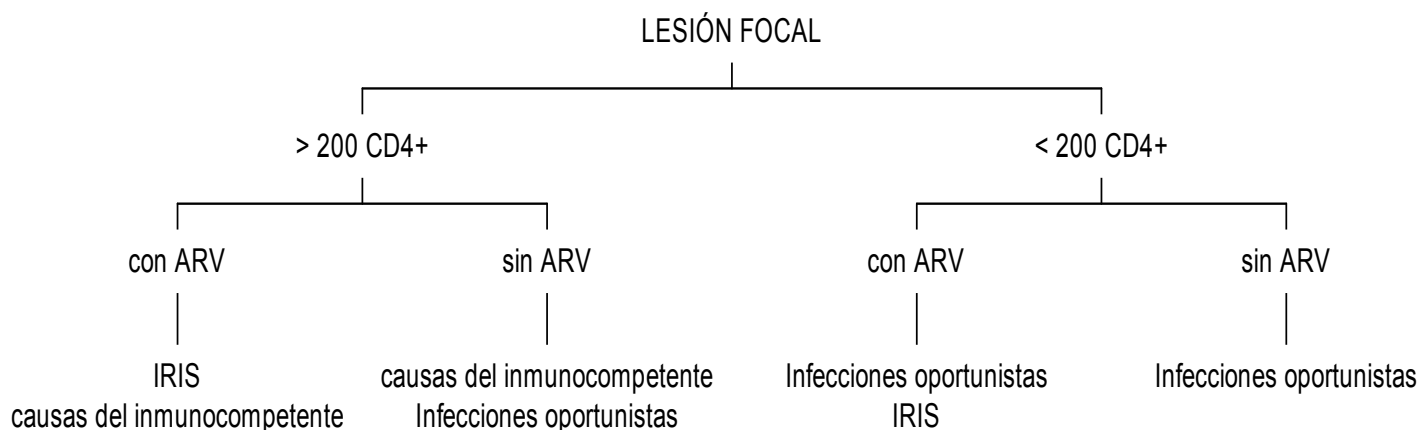
- Parásitos: *Toxoplasma gondii*; *Tripanosoma cruzi*; Cisticercosis.
- Hongos: *Cryptococcus sp*; *Candida albicans*; *Aspergillus sp*; *Mucormicosis*; *Coccidioides immitis*; *Nocardia sp*.
- Bacterias: *Listeria monocytogenes*; *Treponema pallidum*.
- Micobacterias: *Mycobacterium tuberculosis*; *Mycobacterium Avium Intracellulare*.
- Virus: Polyomavirus (Virus JC); Herpesvirus(CMV-VZV).

2. Neoplasias:

- Linfoma primario de Sistema Nervioso Central (LPSNC).
- Sarcoma de Kaposi (SK).
- Gliomas.
- Metástasis.

HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

DIAGNÓSTICO DE SITUACIÓN INICIAL



MANEJO DE LESIÓN FOCAL CON SOSPECHA DE INFECCIÓN OPORTUNISTA:

Es aplicable a todo paciente que presente:

- Infección confirmada por VIH o alta presunción clínica de la misma.
- Diagnóstico neurológico de lesión focal.
- Evidencia clínica (muguet oral, diarrea crónica, pérdida de peso > 10% en el último mes) o bioquímica de inmunocompromiso severo ($CD4 < 200/mm^3$).
- Recuento de $CD4 > 200/mm^3$, sin tratamiento ARV.

Se sugiere realizar:

- Examen neurológico completo.
- Neuroimágenes: consideramos que el estudio ideal para evaluación de estos pacientes es la IRM, pero dada la dificultad en la disponibilidad de la misma en nuestro medio se sugiere realizar como estudio inicial TAC de encéfalo sin y con contraste EV, administrando doble dosis del mismo y realizando cortes tardíos.



HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

-Consideramos que se debe solicitar IRM de encéfalo sin y con gadolinio EV al inicio cuando:

- El estudio inicial de TAC fue normal.
- Sospecha clínica de LMP o de lesiones en fosa posterior.
- Presencia de lesiones No características en TAC con contraste.

-Serologías para Toxoplasmosis, Chagas, VDRL.

-Antigenemia para Criptococo.

Es importante destacar que para la evolución clínica posterior se debería contar con neuroimagenes realizadas por un mismo método (TAC o IRM), a fin de evitar interpretaciones erróneas del caso.



HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

Los resultados obtenidos permiten definir tres grupos de pacientes:

A. ALTA PRESUNCIÓN DIAGNÓSTICA DE TOXOPLASMOSIS:

- Cuadro clínico compatible: Cefalea, fiebre, vómitos, déficit motor, trastornos del lenguaje, hemiataxia, convulsiones.
- Serología Toxoplasmosis (+): presente en alrededor del 90% de los casos. (Ver apéndice)
- Neuroimágenes: se consideran características cuando:
 - Se observan lesiones de tipo nodulares múltiples.
 - Las lesiones se ubican en la interfase entre sustancia gris y sustancia blanca y a nivel de los ganglios de la base.
 - TAC: son hipodensas.
 - IRM: se presentan como iso o hipointensas en T1 e hiperintensas en T2.
 - Realzan con contraste en forma nodular, homogénea o en anillo, puede observarse el “signo de la diana excéntrica”.
 - Efecto de masa variable.
 - Edema perilesional.

B. MEDIANA PRESUNCIÓN DIAGNÓSTICA DE TOXOPLASMOSIS:

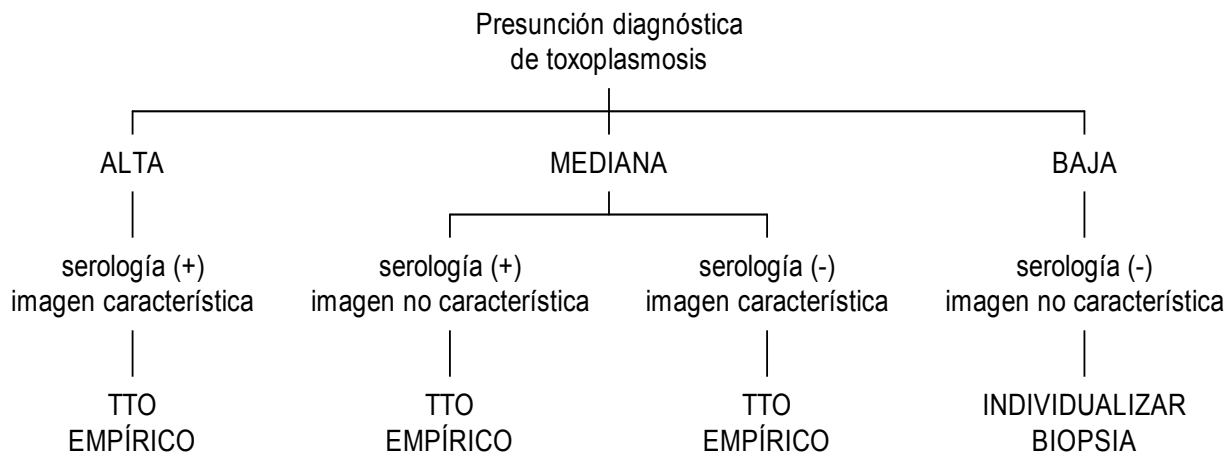
- Cuadro clínico compatible.
- Neuroimágenes características, con serología Toxoplasmosis (-)
o
- Neuroimágenes No características, con serología Toxoplasmosis (+).

C. BAJA PRESUNCIÓN DIAGNÓSTICA DE TOXOPLASMOSIS:

- Cuadro clínico compatible.
- Neuroimágenes No características.
- Serología Toxoplasmosis (-).

HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

ALGORITMO EN BASE A LA PRESUNCIÓN DIAGNÓSTICA



PRUEBA TERAPÉUTICA

Se sugiere iniciar tratamiento empírico para toxoplasmosis en todos los pacientes comprendidos en los grupos de alta y mediana presunción diagnóstica.

El esquema de elección es:

-Pirimetamina: 1º día: 200 mg (en una sola toma) VO.

2º día: 150 mg (en una sola toma) VO.

3º día, en adelante: 75 mg (en una sola toma) VO.

-Sulfadiazina: 1000 mg cada 6 hs VO o Clindamicina 600 mg c/6hs EV.

-Ácido fólico: durante los días 1º y 2º: 45 mg/día VO o 50 mg/día EV, desde el 3º día en adelante se indicara 15 mg/día VO.

La duración total del tratamiento es de 4 a 6 semanas. Luego se continuará con profilaxis secundaria hasta la recuperación inmunológica. (Ver apéndice)

Todos los pacientes deben tener una evaluación basal de hemograma y función renal, los que serán repetidos 2 veces por semana a fin de monitorear toxicidad que pueda requerir reajuste de dosis y otras eventuales medidas de sostén.

HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

CRITERIOS DE RESPUESTA TERAPÉUTICA

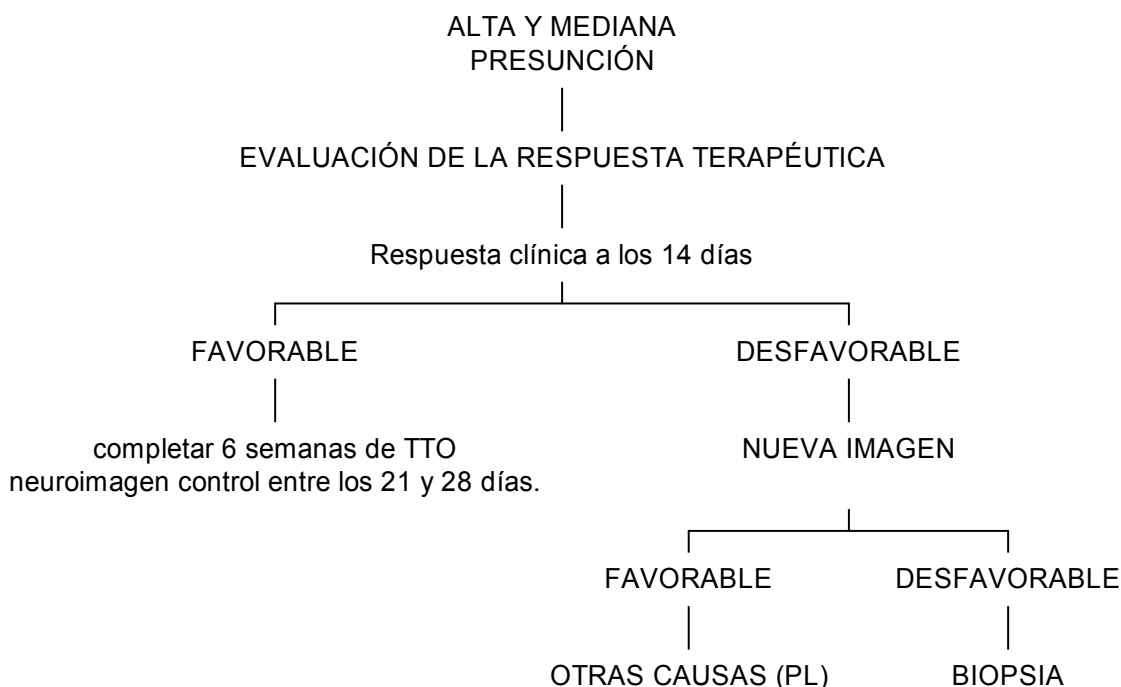
I. Clínicos:

- Evidencia semiológica objetiva de mejoría con respecto al examen neurológico basal luego de 10 a 14 días de iniciada la prueba terapéutica.
- Ausencia de algún signo o síntoma focal nuevo.

- #### II. Neuroimágenes: deben realizarse a los 14 días de iniciada la prueba terapéutica y su objetivo es comparar la evolución a partir del estudio inicial. Algunos autores postulan que es conveniente no realizarlos antes de los 21 días dado que los cambios imagenológicos se producirían más lentamente. En nuestro medio dada la dificultad para disponer de estos estudios, específicamente de la IRM, se sugiere realizarlos entre los 21 y 28 días de iniciada la prueba terapéutica. Se deben observar:

- Disminución del tamaño de las lesiones.
- Disminución del efecto de masa y/o edema.
- Disminución del realce con contraste en las lesiones.
- Calcificación de las lesiones observadas previamente.

Estos criterios tienen un enorme valor, especialmente para aquellos pacientes que no han recibido esteroides.





HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

INDICACIONES DE IRM:

- Estudio inicial: TAC con contraste normal.
- Presencia de lesiones no características en TAC con contraste. La realización de la IRM no retrasará el inicio de la prueba terapéutica. Luego de acuerdo al resultado de la IRM se reclasificará al paciente en el grupo de presunción diagnóstica que le corresponda.
- Sospecha clínica de LMP o de lesiones en fosa posterior.

INDICACIONES DE PARASITEMIA PARA CHAGAS:

- Pacientes con alguna serología positiva previa para Chagas (ELISA; IFI; HAI). Recordar que habitualmente el diagnóstico de enfermedad de Chagas se realiza con dos serologías positivas de las tres mencionadas anteriormente. (Ver apéndice)
- Pacientes con lesiones ocupantes de espacio en TAC o IRM que muestren signos de sangrado.
- Pacientes que iniciaron tratamiento empírico para Toxoplasmosis y evolucionaron en forma desfavorable.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON ESTEROIDES:

- Sugerimos no usarlos en forma rutinaria e indicarlos solo en las siguientes situaciones:
 - Criterio Clínico: -Deterioro de conciencia.
 - Progresión del foco motor inicial asociado a la presencia de edema en las neuroimagenes.
 - Mala respuesta a la prueba terapéutica con sospecha de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI).
 - Criterio Imágenes: -Desplazamiento de línea media.
 - Lesiones que por su topografía implican riesgo de vida inminente (tronco cerebral).



HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

-Sugerimos como esquema inicial Dexametasona 8 mg cada 6 hs EV, quedando el manejo posterior en cuanto a duración y dosis sujeto a la evolución clínica del paciente.

-En los casos de sospecha de SIRI se puede iniciar con meprednisona 60 mg/día VO y luego ajustar la dosis y duración de acuerdo a evolución clínica.

INDICACIONES DE PUNCIÓN LUMBAR (PL):

-Paciente con lesiones compatibles con LMP en la IRM. Se obtendrá LCR a fin de realizar una PCR para virus JC. Si las características de las imágenes sugieren otra etiología además se solicitarán PCR para EBV y CMV.

-Pacientes que en su evolución presenten respuesta clínica desfavorable o que no evidencien mejoría en las neuroimágenes luego de iniciada la prueba terapéutica. (Excepto casos con contraindicación para PL)

-Pacientes con indicación de biopsia pero sin contraindicación para PL, como paso previo de estudio. Se solicitará en el LCR:

- a. Físico-Químico.
- b. Directos: Gram, Zhiel-Neelsen, Tinta China.
- c. Cultivos: gérmenes comunes, micobacterias y hongos.
- d. PCR: TBC, Neurovirus (EBV, JC, CMV).
- e. ADA.
- f. VDRL.
- g. Búsqueda de tripomastigotes en LCR.

-Debemos remarcar que en algunos casos la realización de este procedimiento no reemplaza a la realización de la biopsia cuando esta tiene sus indicaciones precisas (ej. LPSNC). Por otro lado la realización de la punción lumbar no debiera demorar la biopsia.



HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

INDICACIONES DE BIOPSIA ESTEREOTÁXICA

- Pacientes que en su evaluación inicial se clasificaron como baja presunción diagnóstica de toxoplasmosis.
- Pacientes con lesiones en sustancia blanca donde el examen del LCR no aporta datos para el diagnóstico y las neuroimagenes no son típicas de LMP. (Ver en situaciones especiales).
- Ausencia de respuesta al tratamiento empírico para Toxoplasmosis por:
 1. Progresión o ausencia de mejoría clínica objetivable.
 2. Ausencia de cambios en las neuroimagenes o aumento de tamaño/número/efecto de masa de las lesiones.

CONDICIONES PARA LA REALIZACIÓN DE LA BIOPSIA

- Lesiones evidenciables en TAC de encéfalo con contraste, que se presenten como accesibles, valorando el menor impacto posible en la morbimortalidad del paciente.
 - Material quirúrgico: por ejemplo marco para estereotaxia, aguja, etc.
 - Biopsia por congelación: la presencia del patólogo durante el procedimiento es esencial en virtud que será el que establecerá si el material es el apropiado para su estudio posterior. Se realizaran técnicas de Hematoxilina-eosina y Giemsa para establecer la presencia de tejido cerebral anormal.
- Nota:** como ya fue mencionado, en aquellos pacientes con indicación de biopsia pero sin contraindicación para PL se realizará este examen como paso previo de estudio. De no llegarse al diagnóstico por esta vía entonces se realizará biopsia estereotáxica.



HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

SITUACIONES ESPECIALES

- 1) **Paciente con cuadro clínico compatible que presenta lesiones quísticas en TAC o IRM, con antecedentes epidemiológicos que sugieran considerar como principales posibilidades etiológicas neurocisticercosis y neurohidatidosis.**
Se deben solicitar los estudios serológicos correspondientes. (Ver apéndice)
De no obtenerse diagnóstico se considerará la biopsia estereotáxica.
- 2) **Pacientes con lesiones que afectan sustancia blanca sin efecto de masa ni realce con gadolinio en la IRM, que se presume LMP. Se debe realizar examen de LCR con PCR para JC, EBV y CMV, planteando como alternativas diagnósticas diferenciales: LPSNC y CMV si la neuroimagen fuera sugestiva. Un resultado positivo confirma el diagnóstico. Si el resultado es negativo y la imagen es altamente sugestiva de LMP no se realizará biopsia. En aquellos casos donde la imagen no sea típica y el examen de LCR no aporte datos para el diagnóstico se considerará la biopsia estereotáxica.**
- 3) **Pacientes con indicación de biopsia pero SIN contraindicación para punción lumbar: previo a la biopsia, y de no existir contraindicación, se realizará PL para profundizar estudio. Recordar realizar PCR EBV, que de ser positiva obliga a la biopsia para confirmar LPSNC. No se recomienda iniciar terapia para LPSNC sin confirmación histológica.**



HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Mamidi, A. et al. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neurovirol* 2002; 8: 158-167.
- 2) Kibayashi, K et al. Neuropathology of Human Immunodeficiency Virus 1 Infection. *Arch Patol Lab Med* 1999; 123: 519-523.
- 3) Manji, H. and Miller R. The neurology of HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (Suppl 1): i29-i35.
- 4) Bartt R. Opportunistic infections in the era of highly active antiretroviral therapy. *Sillaby of the AAN* 2005.
- 5) Marra C. Neurological complications of HIV-1 infection. *Sillaby of the AAN* 2003.
- 6) Skiest, D. Focal Neurological Disease in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *CID* 2002; 34: 103-115.
- 7) Narciso, P. Acute disseminated encephalomyelitis as manifestation of primary HIV infection. *Neurology* 2001; 57: 1493-1496.
- 8) Manji, H. and Miller R. Progressive multifocal leucoencephalopathy: progress en the AIDS era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:569-571.
- 9) Antinori, A. et al. Role of brain biopsy in the management of focal brains lesions in HIV infected patients. *Neurology* 2000; 54:993-997.
- 10) Sibtain, N. and Chinn, R. Imaging of the central nervous system in HIV infection. *Imaging* 2002; 14: 48-59. *British Institute of Radiology*.
- 11) Bartlett, J. ad Gallant, J. *Medical Management of HIV Infection*. Edition 2000. Pages: 309-313.
- 12) Gilbert, D. et al. *Guía Sanford para el tratamiento del VIH/SIDA*. 2009; 70-78.
- 13) SADI: *Recomendaciones para el tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas en pacientes HIV (+)*. 2008



HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

APENDICE

PRUEBAS DE LABORATORIO:

-TOXOPLASMOSIS: -Serologías:

-ELFA (Enzimoimmunoanálisis por quimioluminiscencia) con resultados > 8 UI/ml se considera positivo.

-IFI para IgG (Inmunofluorescencia Indirecta) se considera positiva con valores iguales o $> 1/32$.

-HAI para IgG (Hemaglutinación Indirecta) se considera positiva con valores iguales o $> 1/32$.

-CHAGAS: -Serologías:

-ELISA recombinante 3.0: se informa como reactivo.

-IFI IgG: se considera positivo con valores iguales o $> 1/32$.

-HAI IgG: se considera positivo con valores iguales o $> 1/32$.

-Aglutinación de Partículas con gelatina.

-Sangre: Método de Strout: 5 ml de sangre en tubo seco, luego de doble proceso de centrifugación, se observa en el Microscopio Óptico (MO), donde se aprecia el parásito vivo en movimiento. Requiere de experiencia en la observación.

-LCR: se colorea con Giemsa y se observa en directo la presencia de tripomastigotes.

-Cerebro: las biopsias se colorean con Giemsa y se observan en directo los amastigotes.

-Otras serologías:

-Cisticercosis: ELISA IgG se informa como reactivo.

-Hidatidosis: IFI y HAI ambas se consideran positivas con valores iguales o $> 1/32$.



HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

PCR (reacción en cadena de la polimerasa)

Es una técnica que permite replicar entre cientos de veces, en el transcurrir de pocas horas e in Vitro, pequeñas cantidades de ADN. Su utilidad esta probada para la detección de Virus con neurotropismo en el LCR.

La colección de la muestra requiere el uso de un recipiente estéril nuevo (es decir de 1º uso NO re-esterilizados) y la muestra puede almacenarse en heladera o freezer hasta su envío.

En la actualidad las muestras se derivan al Hospital Ricardo Gutiérrez a la sección de virología a cargo de la Dra. Alicia Mistchenko, con resumen de historia clínica que justifique el pedido.

En nuestro hospital tendremos en un corto plazo la posibilidad de contar con la realización de estas pruebas en el laboratorio.

En cuanto a la PCR para TBC se envía al hospital Ricardo Gutiérrez pero a la sección de Biología Molecular. A continuación se anexan los requisitos para el envío.

ANATOMIA PATOLOGICA

Una muestra de biopsia cerebral de calidad requiere la presencia en quirófano del neuropatologo, quien para procesar la muestra precisa un Microscopio óptico binocular, coloración de Hematoxilina-Floxina y Formol buffer.

En una segunda instancia se realizaran distintos procesos tendientes a identificar la naturaleza de la lesión:

-Histoquímica: Coloraciones: Grocott; PAS; Zihel Neelsen; Giemsa; Whartin-Starry; Luxol Fast Blue (para Mielina).

-Inmunohistoquímica: Toxoplasmosis-Chagas- CD20-CD3-HAN56.

Todo esto permite descartar enfermedades infecciosas (bacterianas, micóticas, parasitarias, BAAR) y neoplásicas relacionadas con el HIV. Para diagnostico de entidades distintas de las habituales (Patología No vinculada al HIV) se puede ampliar el panel de Inmunohistoquímica en sus requerimientos.



HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

PROFILAXIS SECUNDARIA PARA TOXOPLASMOSIS

Se iniciara en forma inmediata luego de finalizar el tratamiento, utilizando las mismas drogas pero ajustando las dosis:

- Pirimetamina: 25 a 50 mg/dia VO.
- Sulfadiazina: 500 mg C/6 hs VO, y se comenta que existen datos farmacocinéticos preliminares en estudio (grupo GESIDA) que sugieren la posibilidad de administrar 1000mg c/12 hs VO.
 - o
- Clindamicina: 600mg c/12 hs VO.
- Leucovorina: 15 mg/dia VO.

La duración de la misma será hasta la recuperación inmunológica, y se considera la suspensión cuando el paciente presenta valores de CD4 > 200/mm³, durante un periodo de 6 meses consecutivos.



HOSPITAL GRAL. DE AGUDOS J.M. RAMOS MEJÍA COMITÉ DE SIDA

Autores:

Jaureguiberry Anabel; Bruguera José María; Losso Marcelo Horacio en representación del Comité de SIDA y miembros del equipo de consenso.

Comité de SIDA:

Dr. Javier Toibaro, Dra. Viviana Ybarra, Enf. Juan Ebenrstejin, Dr. Alejandro Hakim, Dra. Irene Foradori, Lic. Liliana León, Farm. María Inés Morales.

Equipo de Consenso:

Dr. Raúl Rey, Dr. Andrés Villa, Dr. Orlando Garcea, Dr. Eduardo Seoane, Dr. Héctor Navarre, Dr. Ricardo Vázquez, Dr. Damián Consalvo, Dr. Guillermo Márquez, Dr. Santiago Ilutovich, Dr. Adrián Tórtora, Dra. Cristina Lorenzo, Dr. Rodolfo Fernández Deu, Dr. Antonio Colobraró.