

Número especial

VIH/SIDA

Revista Médica MD

Volumen 3, Número 2; octubre - diciembre 2011



Los Amantes
Xilotl
2011
Óleo sobre tela
70 x 50 cm

www.revistamedicamd.com

Indexada y compilada en IMBIOMED y Latindex



Directorio editorial

Director General

Francisco Jaffet Ramírez Ramírez

Editor en Jefe

Norma Gisel De León Peguero

Editores por sección

Trabajos Originales

Javier Soto Vargas
Godhy Elí Hernández González
Rubén Daniel Esqueda Godoy

Medicina Interna

Alvaro López Íñiguez
Miguel Orozco Rico
Luis Miguel Morfín Plascencia

Cirugía

Carlos Eduardo Sandoval Castro
Jorge Luis Esqueda Suárez
David Israel Martínez Quezada

Pediatría

Rafael Antonio Cansino Vega
Blanca Fabiola Fajardo Fregoso
Damián Arellano Contreras

Ginecología y Obstetricia

Mariana Gómez López
Rosa María Hernández Vega

Ciencias Básicas

Jorge Alejandro Jiménez Bernardino
Sulei Bautista González
Roberto Miranda De la Torre

Casos Clínicos

Diego Antonio Preciado Estrella
Diego Palafox Schmid

Imágenes Clínicas

Jorge Casal Sánchez

Traducción Literaria

Estefanía Vázquez Méndez
Enrique Daniel Gallo Sandoval

Delegación Altos

Yanomé Jassael Núñez Salazar

Delegación Costa

Carlos Tomás Murillo Dueñas

Respaldo académico institucional

OPD Hospitales Civiles de Guadalajara

Director General

Dr. Jaime Agustín González Álvarez

Director Hospital Civil de Guadalajara HCFAA

Dr. Rigoberto Navarro Ibarra

Director Hospital Civil de Guadalajara HCJIM

Dr. Benjamín Gálvez Gálvez

Subdirector General de Enseñanza e Investigación

Mtro. Víctor Manuel Ramírez Anguiano

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCFAA

Dr. José Antonio Mora Huerta

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCJIM

Dr. José Víctor Orozco Monroy

Centro Universitario de Ciencias de la Salud

Rector

Dr. Héctor Raúl Pérez Gómez

Secretario Académico

Dr. Salvador Chávez Ramírez

Secretario Administrativo

Mtro. Álvaro Cruz González

Coordinador de la Carrera de Medicina

Dr. Eduardo Gómez Sánchez

REVISTA MÉDICA MD, Año 3, número 2, octubre - diciembre 2011, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Tel. 3334674451, www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Norma Gisel De León Peguero, con respaldo académico del OPD Hospitales Civiles de Guadalajara y del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. Indexada y compilada en el Índice Mexicano de Revistas Biomédicas de Latinoamérica IMBIOMED y en el Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal LATINDEX. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2011-080210253400-102, ISSN: En trámite. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número Comité Editorial de la Revista Médica MD Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 23 de diciembre de 2011. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Revista Médica MD. Las imágenes en portada y contraportada pertenecen a Isidro Xilonzóchitl -Xilotl-. Usadas con permiso.

	Páginas	
Editorial		
Mensaje del Comité Editorial	57	104
30 años de VIH: 1981-2011 Andrade-Villanueva Jaime Federico	58	
Trabajo original		
Modulación en la expresión de receptores tipo Toll (TLR) 2 y 4 en neutrófilos y monocitos y disminución de citocinas pro-inflamatorias, tras la administración de un simbiótico, en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana González-Hernández Luz Alicia, Fafutis-Morris Mary, Montes-Salcedo Karina Esthela, Valle-Gutiérrez Luis Giovanni, Andrade-Villanueva Jaime Federico	60	108
Histoplasmosis subclínica en una cohorte de pacientes con VIH/SIDA: descripción de una serie de casos. Campos-Loza Ariel Eduardo, Arellano-Contreras Damián, López-Iñiguez Alvaro, González-Landeros Marcos, González-Hernández Luz Alicia, Andrade-Villanueva Jaime Federico	67	111
Manejo de hipertensión intracraneal en criptococosis meníngea en SIDA Amador-Lara Fernando	72	116
Toxoplasmosis Barba-De la Torre Karla Yanet, Aceves-Pérez Mariana, Díaz-Jiménez David	78	120
Diarrea infecciosa en VIH Sánchez-Martínez J Antonio; Solís-Manzano M Luciano	85	124
Estado nutricional de pacientes VIH positivos Robles-González Liliana I; Beas-Ibarra Anabel; Cano-Saldaña Yanitzin M; Martínez-Saucedo María Guadalupe	92	128
Alteraciones metabólicas en niños infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana secundario a terapia antirretroviral altamente efectiva Gómez-Elias Claudia Lizbeth, Leyva- Macías Lilia Berenice	99	132
		136
		137
Reportes de caso		
		104
		108
		111
		116
		120
		124
		128
		132
		136
		137
		137



Estimado lector:

Es un honor para la familia editorial de la Revista Médica MD presentar este número especial dedicado a la que es considerada la pandemia de nuestro tiempo: la infección por VIH/SIDA. A 30 años de la descripción del primer paciente con SIDA y la atribución de este síndrome al Virus de la Inmunodeficiencia Humana, publicamos un número especial realizado en colaboración con la Unidad de VIH del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde y el departamento de Infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de la Ciudad de México, coordinado por el Dr. Alvaro López Iñiguez y el Dr. Damián Arellano Contreras.

Agradecemos infinitamente al Dr. Jaime F. Andrade Villanueva por su apoyo incondicional, disposición y entrega para la realización y publicación de este número especial, así como a todo el equipo que conforma a la Unidad de VIH por las atenciones brindadas y a los autores por su distinguida participación.

El contenido académico de este número es de muy alta calidad, contando con artículos de gran relevancia. Uno de ellos es el primer reporte de un caso de Leishmaniasis visceral en un paciente con VIH en nuestro país; otro analiza por primera vez la seguridad del uso de simbióticos y probióticos en pacientes con VIH, así como sus efectos sobre los niveles de citocinas inflamatorias. En el Editorial, el Dr. Andrade Villanueva presenta una breve semblanza con motivo del 30 aniversario de la descripción del VIH/SIDA. Presentamos 8 reportes de casos en los que se abordan diferentes patologías poco frecuentes y de presentaciones atípicas en pacientes con VIH/SIDA. Nuestros artículos de revisión ponen en perspectiva diversos temas relacionados al VIH/SIDA. La Flash MD muestra las opciones para el inicio de terapia antirretroviral basada en las guías más actuales.

Con motivo del primer número especial del volumen 3 de nuestra publicación, presentamos un nuevo diseño de portada que podrá encontrar en nuestros próximos especiales.

La Revista Médica MD se caracteriza siempre por trabajar con la máxima calidad y estar siempre a la vanguardia en el campo de la publicación científica. Seguimos invitándole a que participe activamente en las actividades de la Revista Médica MD redactando, leyendo y consultando los artículos que se publican.

“El principio fundamental de la Unidad de VIH es brindar atención médica de alta calidad corrigiendo todo lo que esté mal y mejorando todo lo que esté bien”

“El SIDA siempre deberá ser el primer punto de nuestro programa político y práctico”

Kofi Annan. Premio Nobel de la Paz 2001

ATENTAMENTE

Comité Directivo y Editorial





30 años de VIH: 1981-2011

Andrade-Villanueva Jaime Federico

Escribo estas palabras con profundo respeto y en memoria de la gran cantidad de vidas humanas perdidas, niños que han quedado sin padres y millones de seres queridos que se han ido por causa del VIH/SIDA.

Han pasado 30 años desde que fueron reportados los primeros casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en Estados Unidos, iniciando con ello una nueva era en la medicina que ha sido marcada por extraordinarios avances en las ciencias básicas, especialmente en Microbiología, Inmunología, Biología molecular y Farmacología. A diferencia de las largas décadas invertidas en el descubrimiento de los agentes infecciosos de padecimientos comunes durante la primera mitad del siglo XX, no pasó mucho tiempo para que en 1983 fuera descubierto el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) como causa del SIDA, así como su origen zoonótico y su reciente introducción en la especie humana. En esos mismos años se desarrolló con gran acierto una prueba para detectar de manera confiable la presencia del virus en la sangre de la personas infectadas, abriendo las puertas al primer gran logro en salud pública sobre esta enfermedad en 1985: limitar la diseminación de la infección por la sangre proveniente de los bancos de sangre de todo el mundo.

En 1984, el descubrimiento del receptor específico que permite la entrada viral a los linfocitos y

macrófagos y posteriormente la comprobación de la relación entre la caída de los CD4+ y el incremento de la carga viral medida por PCR con el desarrollo del SIDA, representaron el punto de partida para guiar a los clínicos hacia un correcto monitoreo del curso natural de la infección, calcular el riesgo de desarrollar complicaciones y decidir el mejor momento para instaurar intervenciones preventivas.

A pesar de estos logros, los años transcurrieron con gran frustración al saber que el SIDA representaba una condena a muerte en pocos meses por enfermedades oportunistas típicamente infecciosas, este periodo finalizaría con el desarrollo racional de fármacos antirretrovirales, que es uno de los mejores ejemplos que señalan el exitoso vínculo entre las ciencias básicas y la medicina aplicada. Sin el conocimiento del ciclo viral y de la identificación de los blancos potenciales que intervienen la replicación del VIH, sería imposible encontrarlos en la actual edad de oro del desarrollo de fármacos antirretrovirales, que ha permitido disponer a partir de 1987 a los 26 medicamentos altamente eficaces que actualmente se usan en la práctica clínica y que representan el paradigma

actual del tratamiento y control de la infección por VIH. Sin lugar a dudas este impulso tecnológico en el área del VIH también ha contribuido con el desarrollo de fármacos antivirales capaces de curar otras infecciones comúnmente coexistentes con el VIH y que son responsables de altas tasas de morbi-mortalidad, como los Virus de la Hepatitis B y C.

Los avances en ciencias básicas han permitido entender que la activación inmunológica persistente mediada por el VIH presente aún bajo tratamiento antirretroviral, es la responsable de múltiples trastornos metabólicos, neoplásicos y cardiovasculares que caracterizan esta infección, recordándonos que si bien el tratamiento antirretroviral nos permite reducir considerablemente la mortalidad por SIDA, sólo controla parcialmente estos fenómenos asociados, cuyas consecuencias son más evidentes por el aumento en la expectativa de vida de los pacientes.

Después de estas tres décadas los objetivos buscados siguen siendo la cura de la enfermedad en cualquiera de sus formas (erradicación viral o cura funcional) y el desarrollo de una vacuna efectiva. A pesar de los repetidos

intentos fallidos de lograr una vacuna eficaz, gracias a los estudios que la han buscado hemos confirmado que la inmunidad natural no es efectiva para prevenir la infección por VIH y que se requiere de una inmunidad no natural altamente efectiva; con seguridad esto se intentará en los próximos años, una vez que los científicos de las ciencias básicas descifren los mecanismos en el control viral y el desarrollo de inmunógenos altamente efectivos. La primera luz ha venido de Tailandia y esperamos mejores resultados en los años venideros.

Mientras tanto, nosotros debemos continuar la lucha contra el VIH a través de la prevención y limitación temprana del daño con medidas efectivas: consejería, educación, modificación del comportamiento, uso de preservativo, jeringuillas seguras en los usuarios de drogas inyectables, abandono de sustancias y alcohol, diagnóstico temprano, acceso al tratamiento antirretroviral temprano, vigilancia del apego al tratamiento antirretroviral, profilaxis pre-exposición y post-exposición, circuncisión en seronegativos, tratamiento efectivo de enfermedades de transmisión sexual predisponentes e investigación interdisciplinaria continua.

Los avances científicos en tres décadas han sido sustanciales y la aplicación efectiva de dichos conocimientos permitirán alcanzar los máximos beneficios actualmente disponibles para nuestros pacientes que viven con VIH y para la comunidad seronegativa en general.

Médico Infectólogo, Jefe de la Unidad de VIH del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Profesor Investigador Titular "B" del CUCS, U de G. Investigador Nacional Nivel 1 del SNI. Director de la División de Disciplinas Clínicas del CUCS, U de G.

Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 36147501 ext. 139. Correo electrónico: jandradev@msn.com
Andrade-Villanueva JF. 30 años de VIH:1981-2011; *Rev Med MD* 2011; 3(2):190

Modulación en la expresión de receptores tipo Toll (TLR) 2 y 4 en neutrófilos y monocitos y disminución de citocinas pro-inflamatorias, tras la administración de un simbiótico, en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana

González-Hernández Luz Alicia^a, Fafutis-Morris Mary^b, Montes-Salcedo Karina Esthela^c, Valle-Gutiérrez Luis Giovanni^c, Andrade-Villanueva Jaime Federico^d

Resumen

Contexto: El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) induce una disfunción inmune propiciando la aparición de enteropatía asociada al VIH. No se han estudiado los beneficios ni la seguridad del uso de probióticos en pacientes con VIH.

Objetivo: Evaluar si la modificación de la microbiota intestinal con el uso de simbiótico modula la expresión de TLR2 y 4 en monocitos y neutrófilos de sangre periférica, así como evidenciar una disminución de citocinas proinflamatorias plasmáticas.

Material y métodos: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, realizado en la Unidad de VIH/SIDA del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” y el Centro de investigación en Inmunología y Dermatología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, durante el año 2008 al 2010. Se incluyeron 20 pacientes que fueron distribuidos en 4 grupos de 5 individuos con infección por VIH-1 documentada sin tratamiento antirretroviral y sin criterios para recibirlo (Estadio \geq B), con células T CD4⁺ > 350 céls/ μ l. El grupo A fue asignado a recibir simbiótico, el grupo B un probiótico, el C un prebiótico y el D placebo. Se cuantificaron las concentraciones de citocinas en plasma (IL-1 β , IL-10 y TNF- α) y la expresión de TLR2 y 4 en monocitos y neutrófilos mediante citometría de flujo.

Resultados: En el grupo A se observó una disminución en la concentración de IL-6 ($p < 0.05$), en las concentraciones de IL-1 β , IL-10 y TNF- α no hubo diferencias significativas. La expresión de TLR-4 en neutrófilos y monocitos presentó aumento en la expresión de TLR-4, sin embargo no hubo diferencia estadística ($p = 0.056$). En el grupo B no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-10. La expresión de TLR-2 presentó un aumento estadísticamente significativo de la expresión de TLR-2 en neutrófilos ($p = < 0.016$), sin cambios significativos de la expresión en monocitos. En los grupos C y D no hubo significancia en la concentración de IL-1 β , IL-10 y TNF- α ; sin embargo, el grupo placebo tuvo una correlación negativa significativa, entre las cifras de células T CD4⁺ y la concentración de IL-6 ($r = -1.0$, $p = 0.01$).

Conclusiones: El uso de simbióticos disminuye los niveles de IL-6 en pacientes con VIH que aún no han desarrollado SIDA mostrando seguridad en su uso.

a. Médico Internista. Maestra en Ciencias en Inmunología. Médico Adscrito de la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

b. Doctora en Ciencias en Inmunología. Centro de Investigación en Inmunología y Dermatología. Profesor docente de la materia de Inmunología en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud. UdG

c. Médico Cirujano y Partero. Centro de Investigación de la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. d

d. Médico Infectólogo, Jefe de la Unidad de VIH del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”. Profesor Investigador Titular “B” del CUCS, U de G. Investigador Nacional Nivel I del SIN Director de la División de Disciplinas Clínicas del CUCS, U de G.

Contacto: Andrade-Villanueva Jaime Federico. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 36147501 ext. 139 Correo electrónico: jandradev@msn.com

González-Hernández LA, Fafutis-Morris M, Montes-Salcedo KE, Valle-Gutiérrez LG, Andrade-Villanueva JF. Modulación en la expresión de receptores tipo Toll (TLR) 2 y 4 en neutrófilos y monocitos y disminución de citocinas pro-inflamatorias, tras la administración de un simbiótico, en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Med MD* 2011; 3(2):60-66.

Decrease of pro-inflammatory cytokines and regulation of Toll-like receptors 2 and 4 expression in neutrophils and monocytes after the administration of a symbiotic on patients with infection by HIV

Abstract

Background: The human immunodeficiency virus (HIV) induces an immune dysfunction propitiating the onset of HIV associated enteropathy. Neither the benefits nor the safety of the use of probiotics on patients with HIV have been studied

Objective: To assess whether the intestinal microbiota modification with the use of symbiotic regulates the TLR 2 and 4 expression in peripheral blood monocytes and neutrophils. Moreover, to provide evidence of a diminution of plasmatic pro-inflammatory cytokines.

Methods: Randomized clinical trial, double blind, performed in the Unit of HIV/AIDS in Guadalajara's "Fray Antonio Alcalde" Civil Hospital and the Centro de investigación en Inmunología y Dermatología in the Health sciences campus of the University of Guadalajara during 2008 to 2010. 20 patients were included and distributed in 4 groups of 5 individuals with infection by HIV-1 without retroviral treatment and no admission criteria (Stage \geq B), with CD4⁺ T cells > 350 cells/ μ L. The group A was assigned to received the symbiotic, the group B a probiotic, the group C a prebiotic, and the group D a placebo. The concentrations of cytokines in plasma were quantified (IL-1 β , IL-10 and TNF- α) and the TLR 2 and 4 expression in monocytes and neutrophils through flow cytometry.

Results: In the group A, was observed a decrease in the concentration of IL-6 ($p < 0.05$). For the IL-1 β , IL-10 and TNF- α concentrations, no significant difference was observed. The TLR-4 expression in neutrophils and monocytes presented an increase. However, it was not a statistical difference ($p = 0.056$). In the group B, no significant statistical differences were observed for IL-6, TNF- α , IL-1 β and IL-10. The TLR-2 presented a significant statistical increase in expression in neutrophils ($p < 0.016$), but with no significant changes in monocytes. In the groups C and D, there was no significance on the concentration of IL-1 β , IL-10 and TNF- α . However, the placebo group had a significant negative correlation, between T cells CD4⁺ and IL-6 concentration ($r = -1.0$, $p = 0.01$).

Conclusions: The use of symbiotic diminishes the levels of IL-6 on patients with HIV who have not yet developed AIDS showing safety on use.

Introducción

Los mecanismos por los cuales el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) induce una disfunción inmune clínicamente definida como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), ha sido objeto de estudio intenso desde que se descubrió el virus a principios de la década de los 80. Varios estudios demuestran que niveles altos de replicación viral no son suficientes para inducir una progresión a SIDA, en ausencia de un nivel incrementado de activación inmune.¹

La idea de que una activación inmune crónica juega un papel muy importante en la patogénesis de SIDA fue postulado primero por Ascher, Sheppard y Grossman a finales de los 80 y principios de los 90. Inmediatamente después Giorgi y colaboradores publicaron una serie de estudios clínicos sustentando que es fundamental la existencia de una activación inmune excesiva y aberrante para que se presente una disfunción inmune asociada al VIH.²

En la infección por VIH se encuentran incrementados la proliferación y recambio de células T. La mayoría de muertes

de células T CD4⁺ involucra a células no infectadas, actualmente se ha observado que estas células mueren como consecuencia de una activación no antígeno específica y este proceso, no es solamente responsable del agotamiento de estas células, sino que también contribuye la activación inmune crónica.³

La activación inmune crónica se asocia con progresión hacia SIDA, sin embargo, aún está en debate qué es lo que ocasiona la activación inmune crónica asociada al VIH y tal parece que es de naturaleza multifactorial. Se han descrito posibles causas de activación inmune durante la infección por VIH, entre ellos: efecto directo del VIH sobre las células, capacidad del VIH para inducir una activación inmune sistémica, activación de los linfocitos T y B y activación inmune crónica secundaria a una translocación de productos microbianos.

Inmunidad innata en la infección por VIH

La inmunidad innata representa la primera línea de defensa en contra de los agentes infecciosos y es el sistema de mayor

importancia para prevenir y controlar la infección por VIH.⁴

La inmunidad innata reconoce patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), mediante los Receptores de Reconocimiento de Patógenos (PRR). Las señales a través de los PRR activan factores de transcripción como el sistema NF- κ B y factores reguladores de interferón (IFN) 3 y 7.⁵

Un prototipo de PRRs son los receptores tipo Toll (TLR), que son glucoproteínas integrales de membrana tipo 1. Actualmente se han identificado 11 TLR en humanos expresados en los macrófagos, neutrófilos, células B, células epiteliales, endoteliales y células T. Se localizan en la superficie celular o intracelularmente en los endosomas (TLR-3, 7, 8 y 9) y mediante la activación de un sistema de cinasas intracelulares inducen una respuesta inmune adaptativa apropiada.

Algunos TLR se estimulan directamente por el VIH, al reconocer la secuencia de ARN viral o indirectamente por las infecciones de otros microbios enviando señales a través de otros TLR. La translocación microbiana de la microbiota intestinal y sus componentes, como los Lipopolisacáridos (LPS) dentro de la circulación ha sido descrita como causa de una activación inmune sistémica crónica de los TLR.^{6,7}

Daño gastrointestinal en la infección por VIH y translocación microbiana

En 1984 Kotler y colaboradores describieron la enteropatía asociada al VIH, caracterizada por una atrofia en las vellosidades, hiperplasia de criptas, malabsorción de vitamina B12 y ácidos biliares, disminución en la capacidad para producir IgA secretora, provocando un sobre crecimiento de microorganismos en el lumen intestinal; además de, un daño epitelial con apoptosis de enterocitos, disrupción de las uniones adherentes e impermeables, provocando un aumento de la permeabilidad intestinal (hasta 5 veces más), depleción en el número de placas de Peyer, disminución de células T CD4⁺ en la lámina propia, favoreciendo con todo esto una translocación microbiana, con niveles incrementados de LPS en plasma, desarrollando una inflamación crónica local y sistémica persistente.^{7,9}

Probióticos, prebiótico y simbiótico

Los probióticos son microorganismos vivos, que administrados a dosis adecuadas proveen beneficios al hospedero.¹⁰ Los prebióticos son, por regla general, hidratos de carbono no digeribles que estimulan el crecimiento y la actividad de bacterias beneficiosas para la flora intestinal o microbiota.¹¹ Un simbiótico es la combinación de un prebiótico más probiótico.

A continuación se enlistan algunos efectos inmunomoduladores con el uso de prebióticos y probióticos:^{7,12-14}

1. Aumento en la producción de moco, provocando una disminución de la adherencia microbiana y mantenimiento de la integridad en la superficie mucosa.
2. Modulación en la secreción de citocinas (inmunorregulación).
3. Disminución de la translocación de productos bacterianos y/o bacterias, por competición microbiana.

4. Estimulación de la secreción de IgA secretora.

5. Provocan la activación de células T de memoria efectoras contra compuestos bacterianos específicos.

6. Inducen la proliferación de monocitos y una fagocitosis más efectiva.

7. Estimulan a los neutrófilos (ricos en defensinas, que son péptidos antimicrobianos).

8. Mejora directa de la microbiota, estimulando el crecimiento intestinal de bacterias benéficas e inhibiendo el crecimiento de bacterias patógenas mediante la reducción del pH del tubo digestivo y la producción de ciertos metabolitos bactericidas.

Son necesarias nuevas intervenciones para prevenir y/o reducir la propagación del VIH en la superficie de las mucosas, restaurar la integridad epitelial e inmunológica de GALT, para bloquear las vías a través de las cuales los productos microbianos causan una activación inmune crónica.

Objetivos

El objetivo del estudio fue evaluar si modificando la microbiota con el uso de un simbiótico, se logra modular la expresión de TLR2 y 4 en monocitos y neutrófilos de sangre periférica y disminuir la cantidad plasmática de citocinas proinflamatorias

Material y métodos

Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, realizado en la Unidad de VIH/SIDA del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" y el Centro de investigación en Inmunología y Dermatología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, durante el año 2008 al 2010. El estudio se realizó de acuerdo a las normas y principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki y fue sometido al comité de ética del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

Población de estudio

Los criterios de inclusión fueron: ambos sexos, >18 años de edad, infección por VIH-1 documentada sin tratamiento antirretroviral y sin criterios para recibirlo (Estadio \geq B), con células T CD4⁺ > 350 céls/ μ l, que estuvieran de acuerdo en participar en el estudio y que hayan firmado el consentimiento informado previamente al ingreso del estudio. Los criterios de exclusión fueron: uso previo de antirretrovirales, uso de antibióticos por > 15 días en los 30 días previos, femeninos en edad fértil con prueba de embarazo positiva durante la selección o durante el estudio, lactancia, o planeación de embarazo en los próximos 6 meses, no disposición de usar método anticonceptivo de barrera, pacientes con alguna enfermedad definitiva de SIDA, uso de fármacos inmunomoduladores (INF, ciclosporina, hidroxurea e IL- 2), quimioterapia, abuso de sustancias, privados de su libertad o que permanecen en algún reclusorio, con trastorno psiquiátrico o que estuvieran participando en otro estudio clínico o programa nutricional, que ya no

deseaban continuar en el estudio o aquellos con una pobre adherencia (<95%) al tratamiento con los productos en estudio.

Estrategias de tratamiento

Se incluyeron 20 pacientes que fueron distribuidos en 4 grupos de 5 individuos cada uno. El grupo A fue asignado a recibir simbiótico, el grupo B un probiótico, el C un prebiótico y el D placebo. Los probióticos utilizados fueron *L. rhamnosus* HN001 + *Bifidobacterium lactis* Bi-07 a una concentración estándar (109 UFC) por vía oral cada 24 h. El prebiótico utilizado fue inulina de agave azul 10 gr por vía oral, cada 24 h. El grupo con simbiótico recibió prebiótico + probiótico a las concentraciones y vía de administración antes mencionada. El grupo control recibió como placebo el vehículo del simbiótico que es un gel inerte, con las mismas características de color y sabor, pero sin los agentes activos.

Evaluación de resultados

Para la determinación de las concentraciones de IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-10 se utilizaron Pruebas de inmunoabsorbencias ligados a enzimas (ELISA, del inglés *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) de la marca *Quantikine HS*®, *R&D Systems*. La intensidad de color (densidad óptica) obtenida, se midió mediante espectrofotometría.

Para determinar la expresión de TLR2 y 4, en monocitos y en neutrófilos, a través de la citometría de flujo utilizamos los anticuerpos de la marca *eBioscience* anti-TLR2 marcado con FITC, anti-TLR4 con PeCy5, anti-CD14 con PE, anti-CD11b con PE. Extrajimos 4 mL de sangre periférica que se almacenó en un tubo con EDTA, dentro de las primeras 4 h posteriores a la toma, colocamos 50 μ L en un tubo para citometría, después añadimos 5 μ L de anticuerpo o isotipo correspondientes a cada tubo, incubamos por 30 minutos en oscuridad a 4°C, en seguida, lisamos los eritrocitos, paramos la reacción y fijamos las células, siguiendo las indicaciones del inserto del *ImmunoPrep*® *ReagentSystem*. Posteriormente conservamos a 4°C, protegidos contra la luz hasta su lectura en el citómetro de flujo a 10,000 eventos/segundo. Los resultados de cada una de las variables fueron analizados mediante el software WinMDI versión 2.9 y se reportaron como porcentaje de expresión e índice de fluorescencia media (IFM).

La cuantificación absoluta y el porcentaje de los linfocitos T CD4⁺ y los niveles de la carga viral para VIH-1, se llevaron a cabo en el laboratorio de referencia estatal de Jalisco.

Los exámenes clínicos se llevaron a cabo en el laboratorio central de análisis clínicos del hospital sede del estudio.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con los paquetes estadísticos SPSS versión 14 y Excel 2007. De manera inicial, se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov a todas las variables con el fin de verificar si los datos seguían un modelo de distribución normal. Se llevó a cabo un análisis descriptivo con medidas de tendencia central (media aritmética) y medidas de dispersión (desviación estándar y error estándar). Además de un análisis inferencial con pruebas no paramétricas (X^2 , correlación de Spearman, prueba de

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de todos los grupos de estudio

	Grupo A Probiótico	Grupo B Simbiótico	Grupo C Prebiótico	Grupo D Placebo
	Promedio \pm DE	Promedio \pm DE	Promedio \pm DE	Promedio \pm DE
Edad	28 \pm 6	26 \pm 8	27 \pm 6	30 \pm 8
IMC (kg/m)	24 \pm 2	23 \pm 6	25 \pm 6	24 \pm 6
Hombre:mujer	4:1	5:0	4:1	5:0
Estadio clínico	A: 15% B: 85%	A: 14% B: 86%	A: 10% B: 90%	A: 18% B: 82%

Kruskal-Wallis, Wilcoxon y U de Mann-Whitney) y se consideró un nivel de significancia de 0.05.

Resultados

Características clínicas y demográficas

Se incluyeron 20 individuos con infección documentada por VIH-1 en estadio B, con linfocitos T CD4⁺ > 350 céls/ μ L. El grupo A recibió probiótico (n=5), el grupo B simbiótico (n=4), el grupo C prebiótico (n=5) y el grupo D placebo (n=4). Se eliminaron 2 pacientes, uno en el grupo B, por pobre adherencia a la toma de los sobres y uno más en el grupo D por pérdida de seguimiento.

Como se muestra en la tabla 1, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos al evaluar las características demográficas y estadios clínicos entre los individuos enrolados.

Parámetros de laboratorio

Al inicio, durante y al final del estudio, los pacientes no mostraron un cambio estadísticamente significativo en cuanto a los parámetros de seguridad evaluados, tales como: hemoglobina, pruebas de función hepática, pruebas de función renal, ni metabólicos, como: colesterol y triglicéridos; y cabe señalar que todos los pacientes presentaron niveles normales de estos parámetros, tanto al inicio, como al final del

Tabla 2. Parámetros de laboratorio

	Grupo A Probiótico	Grupo B Simbiótico	Grupo C Prebiótico	Grupo D Placebo
	Promedio \pm DE	Promedio \pm DE	Promedio \pm DE	Promedio \pm DE
Hemoglobina (g/dL)				
Inicial	16 \pm 1	16 \pm 0.7	14 \pm 1.4	17 \pm 1.8
Final	16 \pm 0.8	16 \pm 0.8	14 \pm 1.1	16 \pm 1.4
Colesterol (mg/dL)				
Inicial	137 \pm 16	161 \pm 32	179 \pm 53	148 \pm 13
Final	139 \pm 11	168 \pm 30	180 \pm 36	142 \pm 16
Triglicéridos (mg/dL)				
Inicial	88 \pm 27	105 \pm 27	149 \pm 65	118 \pm 79
Final	88 \pm 25	144 \pm 87	168 \pm 48	135 \pm 70

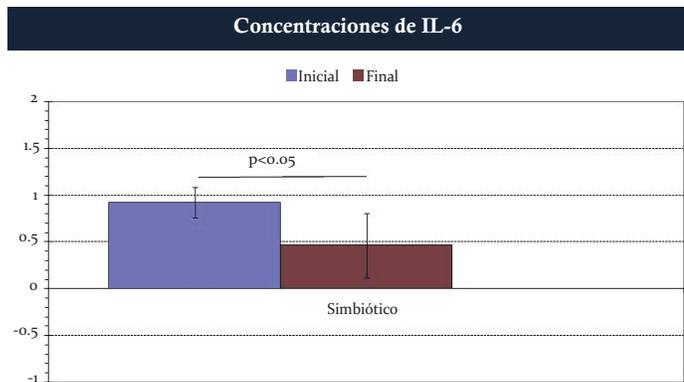


Gráfico 1. En la gráfica se muestran las diferencias encontradas entre el tiempo inicial y final del estudio. El descenso en la concentración, alcanzó una significancia estadística. Media ± error estándar.

estudio. En la tabla 2, se resumen los parámetros de seguridad de laboratorio más importantes.

Resultados en el grupo de estudio con simbiótico

Cuantificación de citocinas

Al cuantificar las concentraciones de las diferentes citocinas en plasma, se observó en este grupo, una disminución en la concentración de IL-6, y fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (gráfica 1); sin embargo, cuando se evaluaron las concentraciones de IL-1 β , IL-10 y TNF- α , no se encontraron diferencias significativas.

Expresión de TLR

La expresión de TLR-4 en monocitos y neutrófilos fue evaluada antes y después del consumo del simbiótico. Se presentó una tendencia hacia el aumento en la expresión de TLR-4 en neutrófilos (tanto en el IFM, como en %), sin embargo no hubo diferencia estadística ($p = 0.056$) (gráfica 2). En monocitos no hubo cambios significativos en la expresión de los TLR evaluados.

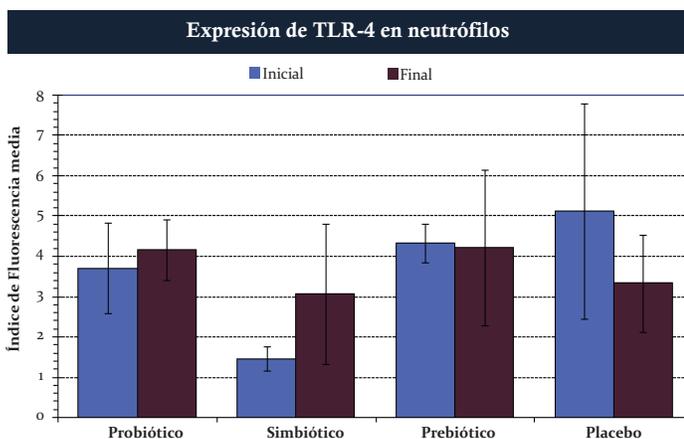


Gráfico 2. La expresión de TLR-4 se evaluó por citometría de flujo, en neutrófilos, reportando el IFM. En esta gráfica se muestran las diferencias encontradas entre los 4 grupos de estudio. Reportamos la media ± error estándar.

Resultados en el grupo de estudio con probiótico

Cuantificación de citocinas

Este grupo no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-10.

Expresión de TLR

En este grupo, administramos solamente bacterias gram positivas, las cuales son reconocidas principalmente por los TLR-2. Al analizar la expresión de TLR-2 en este grupo, observamos un aumento estadísticamente significativo de la expresión de TLR-2 en neutrófilos (IFM) comparando tiempo inicial y final ($p < 0.016$) (gráfica 3) por lo que demostramos que estos probióticos favorecen la expresión de TLR-2. Y no mostraron cambios significativos de la expresión de TLR-2 y 4 en monocitos.

Resultados en los grupos de estudio con prebiótico y placebo

Cuantificación de citocinas

La concentración de las citocinas en el plasma, en los grupos que recibieron prebiótico o placebo, el comportamiento fue similar, no hubo significancia entre el inicio y el final en la concentración de IL-1 β , IL-10 y TNF- α ; sin embargo, el grupo con placebo tuvo una correlación negativa significativa, entre las cifras de células T CD4 $^+$ y la concentración de IL-6 ($r = -1.0$, $p = 0.01$) (gráfica 4).

Expresión de TLR

Ninguno de estos grupos mostraron cambios significativos en la expresión de TLR-2 y 4 en monocitos, ni en neutrófilos.

Carga viral para VIH-1 en plasma

En todos los grupos hubo un aumento de la carga viral para VIH-1, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo.

Discusión

Posterior al ingreso del VIH al organismo se genera un daño severo sobre las superficies mucosas durante todas las etapas de la infección. Esto se ve favorecido y perpetuado por un estado crónico de activación inmune secundaria al paso de microorganismos desde el lumen intestinal hasta el torrente sanguíneo, entre otros mecanismos.

Recientemente se han propuesto estrategias para manejar la enteropatía por VIH. Hasta la fecha no existen estudios en estos pacientes evaluando el uso de un simbiótico. En nuestro estudio, observamos que la administración de un simbiótico (combinando las cepas de *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Bifidobacterium lactis* Bi-07 a una concentración de 109 UFC + 10 grs. de inulina de agave), es seguro en pacientes con inmunosupresión y además aporta beneficios para la salud.

Existe una correlación muy estrecha entre la microbiota y la regulación en la función de la barrera intestinal y del sistema inmune. El reconocimiento de estos microorganismos a través de TLR de células de inmunidad innata y células epiteliales, protege de microbios patógenos (a través de la producción de IgAs y péptidos antimicrobianos), repara el daño epitelial (a través de la inducción de proliferación, reparación de las uniones adherentes y resistencia a la apoptosis) y ayuda a mantener una homeostasis intestinal.¹⁵

En el grupo con simbiótico observamos, un aumento en la expresión de TLR-4 en neutrófilos. Se ha descrito que TLR-4 puede señalar a través de dos vías, la vía dependiente e independiente de MyD 88 produciendo IFN- α , mismo que puede estimular la producción de β -defensinas (por células epiteliales), las cuales tienen actividad contra microorganismos como bacterias; disminuyendo así el sobre crecimiento microbiano y favoreciendo la concentración de microbiota benéfica, con menor capacidad de adhesión al epitelio gastrointestinal y menor posibilidad de translocación microbiana.^{7,16}

La IL-6 es una citocina pro-inflamatoria producida principalmente por macrófagos activados y células dendríticas activadas; se ha descrito que el uso de probióticos puede disminuir la producción de esta citocina y aumentar la secreción de IL-10 en mucosas inflamadas, lo que promueve la generación de células T reguladoras inducidas, mismas que pueden disminuir la zona de inflamación.¹⁷ Además, se le considera a esta citocina, como un marcador de activación inmune y de riesgo cardiovascular en pacientes con VIH, ya que provoca una aterosclerosis acelerada.¹⁸ En nuestro estudio, encontramos una disminución en la concentración de IL-6 en el grupo con simbiótico. Este descenso podría reflejar una disminución en la activación inmune y de riesgo cardiovascular. Además, se presentó una correlación inversa estadísticamente significativa entre la concentración de IL-6 y la expresión de TLR-4 en neutrófilos, indicando también que niveles más bajos de IL-6 mejora la capacidad de una respuesta inmune innata.

El grupo con probióticos presentó un incremento en la expresión de TLR-2 en neutrófilos, es importante señalar que a pesar del aumento en la expresión de TLR-2 no hubo un incremento en la concentración de citocinas pro-inflamatorias, lo cual podría ser explicado por los mecanismos intracelulares naturales tolerogénicos en presencia de microorganismos no patógenos.

Este mismo grupo tuvo una tendencia hacia la elevación en la expresión de TLR-4 en neutrófilos (IFM) y muy discreta en monocitos, además hubo una correlación negativa entre la

Correlación negativa entre IL-6 y células T CD4⁺ en sangre periférica

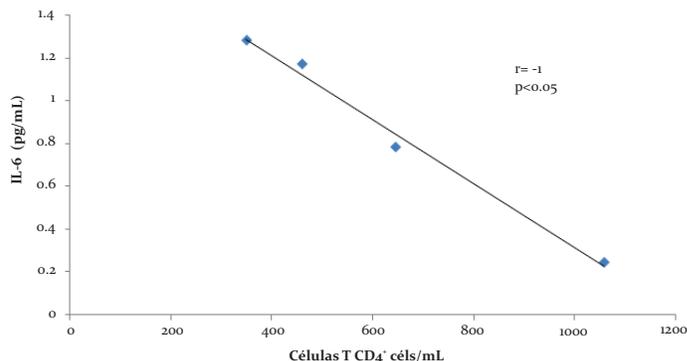


Gráfico 4. Grupo placebo. Correlación negativa entre la concentración de IL-6 en plasma y el número absoluto de células T CD4⁺ de sangre periférica. En donde se muestra una correlación estadísticamente significativa. Utilizamos la prueba de correlación de Spearman.

concentración de TNF- α y el porcentaje de expresión de TLR-4 ($r=-0.900$; $p=0.05$), lo que apoya lo ya publicado en la literatura donde TNF- α inhibe la expresión de TLR-4 en monocitos, aunque esto no se había descrito en pacientes con VIH.¹⁹

En el grupo con prebiótico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables analizadas y el comportamiento fue similar al grupo con placebo. Sin embargo, ninguno de los individuos que consumió el prebiótico desarrolló eventos adversos, por lo que podemos concluir que su administración es segura.

Finalmente, nuestro estudio mostró una correlación negativa entre la concentración de IL-6 y el número de células T CD4⁺ en el grupo placebo. Lo que apoyaría la teoría que existe sobre la activación inmune y la progresión hacia la enfermedad.

Conclusiones

De acuerdo a nuestro estudio el uso de simbióticos es seguro en pacientes con infección por VIH que aún no han desarrollado SIDA, ya que no se presentaron complicaciones en ninguno de los participantes. También encontramos que el uso de simbióticos disminuye los niveles de IL-6, lo que podría ser benéfico para estos pacientes al disminuir el riesgo cardiovascular. Se requieren estudios más grandes que evalúen otros parámetros inmunológicos, tales como: expresión de las moléculas HLADR/CD38⁺ que se consideran marcadores de progresión hacia la enfermedad.

Referencias bibliográficas

- Sodora DL, Silvestri G. Immune activation and AIDS pathogenesis. *AIDS* 2008,22:439-446.
- Sumpter B, Dunham R, Gordon S, Engram J, Hennessy M, Kinter A, et al. Correlates of preserved CD4(+) T cell homeostasis during natural, nonpathogenic simian immunodeficiency virus infection of sooty mangabeys: implications for AIDS pathogenesis. *J Immunol* 2007,178:1680-1691.
- Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007,117:1175-1183.
- Levy JA. Prospects for an AIDS vaccine: encourage innate immunity. *AIDS* 2004,18:2085-2086.

Expresión de TLR-2 en neutrófilos

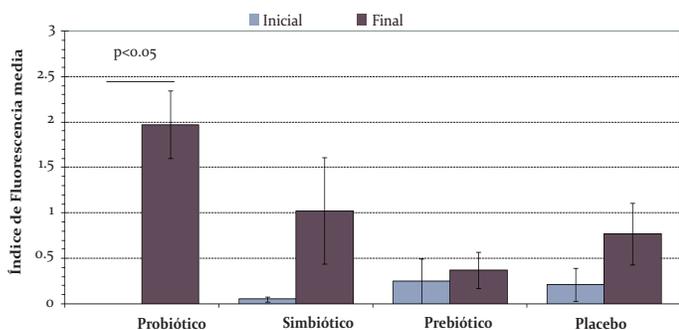


Gráfico 3. Expresión de TLR-2 (media \pm error estándar) en neutrófilos en células de sangre periférica. La expresión de TLR-2 se evaluó por citometría de flujo, reportando el IFM. En esta gráfica se muestran las diferencias encontradas entre los 4 grupos de estudio, en donde el grupo que alcanzó significancia estadística fue el grupo con probióticos ($p<0.05$).



5. Heidemann J, Domschke W, Kucharzik T, Maaser C. Intestinal microvascular endothelium and innate immunity in inflammatory bowel disease: a second line of defense? *Infect Immun* 2006,74:5425-5432.
6. Lester RT, Yao XD, Ball TB, McKinnon LR, Kaul R, Wachihhi C, *et al.* Toll-like receptor expression and responsiveness are increased in viraemic HIV-1 infection. *AIDS* 2008,22:685-694.
7. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008,134:577-594.
8. Schacker TW, Brenchley JM, Beilman GJ, Reilly C, Pambuccian SE, Taylor J, *et al.* Lymphatic tissue fibrosis is associated with reduced numbers of naive CD4+ T cells in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Vaccine Immunol* 2006,13:556-560.
9. Centlivre M, Sala M, Wain-Hobson S, Berkhout B. In HIV-1 pathogenesis the die is cast during primary infection. *AIDS* 2007,21:1-11.
10. Goldin BR, Gorbach SL. Clinical indications for probiotics: an overview. *Clin Infect Dis* 2008,46 Suppl 2:S96-100; discussion S144-151.
11. Hoffman FA, Heimbach JT, Sanders ME, Hibberd PL. Executive summary: scientific and regulatory challenges of development of probiotics as foods and drugs. *Clin Infect Dis* 2008,46 Suppl 2:S53-57.
12. Senok AC, Ismaeel AY, Botta GA. Probiotics: facts and myths. *Clin Microbiol Infect* 2005,11:958-966.
13. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol* 2006,100:1171-1185.
14. Mohamadzadeh M, Olson S, Kalina WV, Ruthel G, Demmin GL, Warfield KL, *et al.* Lactobacilli activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005,102:2880-2885.
15. Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol* 2010,10:131-144.
16. Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008,46 Suppl 2:S87-91; discussion S144-151.
17. Shida K, Nanno M. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff. *Trends Immunol* 2008,29:565-573.
18. Brenchley JM, Douek DC. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS* 2008,3:356-361.
19. Tsai CS, Chen DL, Lin SJ, Tsai JC, Lin TC, Lin CY, *et al.* TNF-alpha inhibits toll-like receptor 4 expression on monocytic cells via tristetraprolin during cardiopulmonary bypass. *Shock* 2009,32:40-48.

© Histoplasmosis subclínica en una cohorte de pacientes con VIH/SIDA: descripción de una serie de casos.

Campos-Loza Ariel Eduardo^a, Arellano-Contreras Damián^b, López-Iñiguez Alvaro^c, González-Landeros Marcos^d, González-Hernández Luz Alicia^e, Andrade-Villanueva Jaime Federico^f

Resumen

Contexto: *Histoplasma capsulatum* es el principal hongo dimórfico responsable de una morbilidad y mortalidad significativa en pacientes con SIDA que viven en regiones tropicales del hemisferio occidental. Las características clínicas típicamente reflejan una enfermedad diseminada entre las que se incluye la fiebre como signo cardinal. Sin embargo, existen casos de histoplasmosis con una presentación atípica cuyas características clínicas han sido raramente caracterizadas.

Objetivo: Describir una serie de casos de pacientes con diagnóstico de histoplasmosis subclínica (HSC) de una cohorte de pacientes con VIH/SIDA.

Material y métodos: Se hizo una revisión retrospectiva de los casos definitivos de histoplasmosis diagnosticados entre los años 2004 y 2011; se incluyeron aquellos casos en los que claramente su historial había excluido la presencia de fiebre en quienes se analizaron sus datos demográficos, clínicos, inmunológicos y laboratoriales pertinentes así como su historial de tratamiento antirretroviral (TAR), tratamiento antifúngico suministrado y supervivencia.

Resultados: Se identificaron 14 casos (hombres, 12) de HSC diagnosticados por estudio histopatológico durante el periodo de estudio que representaron el 7% de los casos definitivos de histoplasmosis. La edad de presentación fue de 29 años (RIC 24-40 años). Ningún paciente tenía un control de la infección por VIH: 7 (50%) con apego subóptimo al TAR y 7 pacientes (50%) nunca habían recibido TAR. El nivel de linfocitos T CD4⁺ fue de 129 células/mm³ (RIC 64-299). Las localizaciones anatómicas de la HSC fueron la ganglionar (12 casos, 85.7%) y cutánea (2 casos, 14.3%). La historia de pérdida de peso (9 casos, 64%) y la linfadenopatía a la exploración física fueron las características clínicas más comunes (12 casos, 86%). Ningún paciente tenía trastornos bioquímicos significativos. Todos excepto un paciente fueron tratados con itraconazol sin haberse registrado recaídas ni muertes durante el periodo de seguimiento de 203 días. Tras recibir TAR, 10/14 (71%) pacientes lograron suprimir la CV-VIH con una reconstitución inmunológica favorable de linfocitos T CD4⁺ en 9/14 (64%) de +120 células/mm³ (RIC -119 - +292).

Conclusiones: En esta cohorte de pacientes mexicanos con VIH, la HSC se observó exclusivamente en pacientes con SIDA sin control de la viremia plasmática con una historia de pérdida de peso, adenopatías o dermatosis y en ausencia de anomalías bioquímicas significativas. Con un tratamiento basado en itraconazol y TAR efectivo el pronóstico de la infección por *Histoplasma capsulatum* fue favorable.

Palabras clave: *diseminación, Histoplasmosis, Itraconazol, SIDA, subclínico, VIH.*

a. Médico adscrito de la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Médico Especialista en Medicina Interna, Infectología y Medicina de la infección por VIH.

b. Médico Pasante en Servicio Social de la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Editor de la Revista Médica MD, sección: Pediatría.

c. Médico Pasante en Servicio Social de la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Editor de la sección de Medicina Interna de la Revista Médica MD. Instructor de Laboratorio de Ciencias Fisiológicas del Centro Universitario de Ciencias de la Salud CUCS.

d. Médico Pasante en Servicio Social de la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

e. Médico Internista. Maestra en Ciencias en Inmunología. Médico Adscrito de la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

f. Médico Infectólogo, Jefe de la Unidad de VIH del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Profesor Investigador Titular "B" del CUCS, U de G. Investigador Nacional Nivel I del SIN Director de la División de Disciplinas Clínicas del CUCS, U de G.

Contacto al correo electrónico: arielrash@hotmail.com

Campos-Loza AE, Arellano-Contreras D, López-Iñiguez A, González-Landeros M, González-Hernández LA, Andrade-Villanueva JF. Histoplasmosis subclínica en una cohorte de pacientes con VIH/SIDA: descripción de una serie de casos. *Rev Med MD* 2011; 3(2):67-71.

Subclinical Histoplasmosis in a cohort of patients with HIV/AIDS: description of a series of cases.

Abstract

Background: *Histoplasma capsulatum* is the main dimorphic fungus responsible of significant morbidity and mortality on patients with AIDS living on the western hemisphere tropical regions. The clinical characteristics typically reflect a disseminated disease including fever as a cardinal sign. However, there are cases of histoplasmosis with an atypical presentation in which clinical characteristics have been rarely determined.

Objective: To describe a series of cases of patients diagnosed with subclinical histoplasmosis (SCH) of a cohort of patients with HIV/AIDS.

Methods: A Retrospective review was done in the definitive cases of histoplasmosis that were diagnosed between the years of 2004 and 2011; Cases that clearly excluded the presence of fever, were included. Their pertinent demographic, clinical, immunological, and laboratorial data, as well as their history of antiretroviral therapy (ART), antifungal treatment administrated and survival were analyzed.

Results: 14 cases (12, males) were identified, diagnosed with (SCH) through a histopathological study during the period of study representing 7% of the definitive cases of histoplasmosis. The age of presentation was 29 (RIC 24-40 years). No patient had control of the infection by HIV: 7 patients (50%) with suboptimum adherence to ART and 7 (50%) had never received ART. The T CD4⁺ lymphocytes level was 129 cells/mm³ (RIC 64-299). The anatomic locations of SCH were ganglionic (12 cases, 85.7%), and cutaneous (2 cases, 14.3%). The history of weight loss (9 cases, 64%) and lymphadenopathy through physical exploration were the most common clinical characteristics (12 cases, 86%). None of the patients had a significant biochemical disorder. All, except one patient, were treated with itraconazole and no relapse or deaths were registered during the period of 203 days to follow. After receiving ART, 10/14 (71%) patients managed to suppress the CV-VIH with a favorable immunological reconstitution of T CD4⁺ lymphocytes in 9/14 (64%) of +120 cells/mm³ (RIC -119 - +292).

Conclusions: In a cohort of mexican patients with HIV, the SCH was observed exclusively on patients with AIDS with no plasmatic viremia control, with a history of weight loss, adenopathies or dermatosis and the absence of significant biochemical abnormalities. With a treatment based on itraconazole and active ART, the prognosis of infection by *Histoplasma capsulatum* was favorable.

Palabras clave: dissemination, histoplasmosis, HIV, itraconazole, AIDS, subclínica.

Introducción

La infección por *Histoplasma capsulatum* es una micosis endémica de las regiones tropicales del mundo y representa una de las principales infecciones invasivas asociada a hongos dimórficos. En México, la histoplasmosis americana ha sido reportada en el 2%-53% de las micosis sistémicas en la población general, mientras su incidencia acumulada se estima entre 0.1 a 0.29 casos por cada 100 000 habitantes, principalmente en forma de una enfermedad pulmonar autolimitada y muchas veces desapercibida. Sin embargo, la histoplasmosis asociada a SIDA es una enfermedad significativamente más frecuente y con mayor morbilidad y mortalidad relacionada a una enfermedad extrapulmonar. La densidad de incidencia de la histoplasmosis asociada a SIDA en el Hospital Civil de Guadalajara, México oscila entre 13-26 casos por cada 1000 pacientes-año (datos no publicados) y es similar a la reportada en otros países tropicales.

La presentación clínica de la histoplasmosis americana es muy variada y se caracteriza por tener fiebre en el 77-90%, por lo que representa el signo cardinal en el diagnóstico de la

histoplasmosis asociada a SIDA; la linfadenopatía se presenta en el 42-55% y las manifestaciones cutáneas en 12%-50% de los casos; los síntomas respiratorios varían en frecuencia según la presentación entre las que se incluyen la tos (35%-75%) y disnea (16%-33.4%). Los síntomas y signos gastrointestinales reportados incluyen el dolor abdominal (28.6-75%), diarrea con o sin sangre (27%-58%), hepatomegalia (32%-83%); las alteraciones neurológicas se reportan en el 15% de los casos. Estos signos y síntomas muy frecuentemente están asociados a un síndrome de sepsis de severidad variable y se han identificado en estudios analíticos aquellas características clínicas y laboratoriales predictoras de mortalidad así como su tratamiento. Sin embargo, en la práctica clínica existen pacientes en quienes el diagnóstico de histoplasmosis se hace por haber reportado signos o síntomas sutiles sin presentar fiebre u otros datos de respuesta inflamatoria sistémica. Estos casos de histoplasmosis subclínica no han sido claramente caracterizados en la literatura por lo que nosotros presentamos las características clínicas y laboratoriales de una serie de casos de histoplasmosis subclínica.

Material y métodos

Se revisó el expediente clínico electrónico de la Unidad de VIH (U-VIH) del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde (HCGFAA) en búsqueda de los casos de histoplasmosis diagnosticados entre enero de 2004 a noviembre de 2011. Un caso definitivo de histoplasmosis subclínica (HSC) se definió como aquel paciente que fue diagnosticado a través de un estudio histopatológico o citológico que revelara la presencia de levaduras cuya morfología fuera compatible con *Histoplasma capsulatum*, o a través de cultivo micótico y cuya historia clínica y exploración física a la presentación excluyera claramente la presencia de fiebre. En los casos seleccionados se extrajo la información relacionada al sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), tiempo transcurrido entre el diagnóstico de infección por VIH y el diagnóstico de HSC, historial de apego al TAR, infecciones oportunistas asociadas a VIH/SIDA coexistentes, signos vitales y características clínicas. Los estudios laboratoriales incluyeron niveles de linfocitos T CD4⁺ y carga de ARN viral de VIH-1 más cercanos al diagnóstico de la HSC. Un paciente con infección por VIH en control se definió como aquel con TAR y una carga viral de VIH-1 <50 copias ARN/μl. También se recopilaron los niveles de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, deshidrogenasa láctica, transaminasas hepáticas y creatinina, cuyas anomalías han sido previamente reportadas en la literatura como predictoras del diagnóstico y pronóstico de la histoplasmosis asociada a SIDA. Por último, se registró el tratamiento antimicótico y antirretroviral suministrado así como el tiempo de seguimiento médico, cambio de niveles de linfocitos T CD4⁺, carga viral de VIH, supervivencia y recaída de histoplasmosis posterior al diagnóstico de la HSC. Se utilizó el programa de cómputo SPSS v16 para reportar números absolutos, porcentajes, medianas y rangos intercuantiles (RIC) según fuera apropiado para la descripción estadística de las variables.

Resultados

Se identificaron 14 casos confirmados de HSC diagnosticados en su totalidad a través de estudio histopatológico cuyas características clínicas y bioquímicas se sintetizan en la tabla 1. La mediana de edad de la totalidad de los casos identificados de HSC fue de 29 años (RIC 24-40) predominantemente en hombres (12 pacientes, 86%). Las localizaciones de la histoplasmosis fueron principalmente ganglionares en 12 pacientes (86%) y en dos pacientes (14%) la HSC se diagnosticó a través de una biopsia de piel de sujetos que reportaron la aparición de lesiones cutáneas. Seis pacientes (43%) fueron diagnosticados con HSC en el primer año posterior al diagnóstico de la infección por VIH con una mediana de 17 meses (RIC 5-133). Al momento del diagnóstico de HSC, ningún paciente tenía control de la viremia plasmática debido a un apego subóptimo o abandono del TAR (7 pacientes, 50%) o no haber recibido TAR debido a un diagnóstico simultáneo de infección por VIH e HSC (6 pacientes, 43%). Un paciente había elegido permanecer sin TAR hasta el momento del diagnóstico de la HSC a pesar de conocer su infección por VIH por más de un año. El conteo de

linfocitos T CD4⁺ al diagnóstico de HSC fue de 129 células/mm³ (RIC 74-251) y tres pacientes (21.4%) padecían una patología asociada a SIDA (1 candidiasis esofágica, 1 tuberculosis pulmonar y 1 neurotoxoplasmosis) en coexistencia a la HSC. En adición al crecimiento ganglionar y la dermatosis previamente descrita, se identificó una historia de pérdida de peso en 9 de 13 pacientes (69%) y un estado de desnutrición (IMC <18.5 Kg/m²) en 5 de 12 pacientes (42%) en quienes se registró su peso y la talla al momento del diagnóstico de la HSC. Además de la ausencia de historia de fiebre, ningún paciente presentaba otras anomalías en los signos vitales.

Las anomalías en la citometría hemática más comunes fueron: leucopenia (4 casos, 28.57%), anemia (1 caso, 7.14%), trombocitopenia (1 caso, 7.14%) y bicitopenia (1 caso, 7.14%), dichas anomalías fueron clasificadas en grado I en 100% de los casos. La mediana de hemoglobina, leucocitos totales y plaquetas en la totalidad de los pacientes fueron de 13.3 g/dL (RIC 10.8-14.9), 5,080 células/mm³ (RIC 2,425-6,420) y 220,000 células/mm³ (RIC 189,000-271,000), respectivamente.

Se observó una deshidrogenasa láctica anormalmente elevada en 3 (30%) de 10 pacientes, siendo de grado I en los tres casos, con una mediana de 180 UI/L (RIC 142-227). De manera similar, los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT) se reportaron en 12 casos, siendo de 30 UI/L (RIC 23-48) y 30 UI/L (RIC 14-45), respectivamente. Finalmente, los niveles de creatinina se reportaron en 13 pacientes, de los cuales ninguno se encontraba en niveles anormales, con una mediana de 0.87 mg/dL (RIC 0.74-0.96). No se reportaron anomalías radiológicas pulmonares de relevancia en ningún caso.

Todos los casos fueron tratados farmacológicamente de manera ambulatoria sin requerir hospitalización. El tratamiento antifúngico elegido por el médico tratante fue el itraconazol en 13 casos (93%) y sólo un paciente fue manejado con desoxicolato de anfotericina B por 2 semanas, seguido por itraconazol. En todos los casos se ofreció TAR y tras una mediana de seguimiento de 203 días, todos los pacientes habían sobrevivido sin recaída de la histoplasmosis. El cambio de los niveles de linfocitos T CD4⁺ desde el diagnóstico de HSC hasta la fecha de último contacto en los 14 pacientes fue de +120 células/mm³ (RIC -119 - +292); el conteo final absoluto de linfocitos T CD4⁺ fue de 224 células/mm³ (RIC 119-456). Finalmente, en 10 (71%) pacientes fue posible documentar la supresión de la viremia plasmática de VIH-1 a <50 copias ARN/μl tras el inicio del TAR.

Discusión

En este estudio presentamos una serie de casos de histoplasmosis asociada a SIDA en una variante subclínica de pacientes sin control de la infección por VIH y que se caracterizaron por adenopatías, historia de pérdida de peso o dermatosis y en la que el diagnóstico se hizo a través de una biopsia ganglionar de cadena cervical y biopsia cutánea cuya eficacia diagnóstica ha sido demostrada. La presentación localizada y relativamente benigna de la actual serie de casos

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con histoplasmosis subclínica.

Sexo	Edad	CD4	Supresión de VIH	Apego al TAR	Localización	Pérdida de Peso	Coinfecciones	Hb	Leu	PTL	DHL	AST	ALT	Tratamiento agudo	Supervivencia 30 días
1	Hombre	40	137	No	No	Ganglionar	No	13.7	6330	290000	253	71	79	Itraconazol	Si
2	Mujer	47	403	No	Naive	Ganglionar	No	10.3	4380	82600	169	37	49	Itraconazol	Si
3	Hombre	30	178	No	Naive	Ganglionar	Si	12.3	2450	234000	238	70	55	Itraconazol	Si
4	Hombre	41	209	No	No	Cutánea	No	13.7	6140	255700	143	23	29	Itraconazol	Si
5	Hombre	41	18	No	No	Ganglionar	Si	13.1	6220	195000	224	25	13	Itraconazol	Si
6	Hombre	34	100	No	Naive	Cutánea	Si	17.2	5080	220000	187	14	13	Itraconazol	Si
7	Hombre	25	427	No	Naive	Ganglionar	Si	-	-	-	-	18	11	Itraconazol	Si
8	Hombre	28	121	No	Naive	Ganglionar	Si	13.3	2880	183000	180	-	-	Itraconazol	Si
9	Hombre	25	66	No	Naive	Ganglionar	Si	10.9	2010	215000	131	32	31	Itraconazol	Si
10	Hombre	20	98	No	No	Ganglionar	Si	14.4	6590	304000	-	-	-	Anfotericina B	Si
11	Hombre	23	630	No	Naive	Ganglionar	No	8.67	2400	196000	181	52	24	Itraconazol	Si
12	Mujer	40	17	No	No	Ganglionar	Si	10.8	2260	241000	-	37	34	Itraconazol	Si
13	Hombre	26	57	No	No	Ganglionar	Si	15.4	6880	181500	-	27	35	Itraconazol	Si
14	Hombre	21	265	No	No	Ganglionar	Si	15.5	6510	287000	141	28	16	Itraconazol	Si

Hb. Hemoglobina. Valores en gr/dl, Leu. Leucocitos. Valores en células/ μ l, PTL. Plaquetas. Valores en células/ μ l, DHL. Deshidrogenasa láctica. Valores en (Unidades Internacionales) UI/Lt, AST. Aspartato transaminasa. Valores en (Unidades Internacionales) UI/Lt, ALT. Alaninoamino transferasa. Valores en (Unidades Internacionales) UI/Lt.

contrasta con la presentación previamente reportada en la literatura latinoamericana, donde la fiebre en asociación a síntomas respiratorios, hepato-esplenomegalia e infiltrados pulmonares son los signos predominantes que reflejan una forma de infección diseminada. De manera similar con lo reportado en la literatura en la que una pérdida de peso se presenta en el 62-84% de los casos, esta manifestación también se presentó en más de la mitad de nuestros pacientes.

Las anomalías laboratoriales vistas en este reporte fueron raras y generalmente leves. Una serie de 57 casos de histoplasmosis asociada a SIDA en Brasil mostró importantes trastornos hematológicos que incluyeron la pancitopenia y un nivel de deshidrogenasa láctica 3 veces por encima de los límites superiores normales en 35% y 74% de los casos, respectivamente; esta falta de anomalías clínicas y bioquímicas sugieren una ausencia de diseminación micótica lo que puede explicar el buen pronóstico observado durante su curso de la infección, ya que no compartían los factores relacionados a mal pronóstico y elevada mortalidad que han sido previamente reportados en la literatura y que incluyen la insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, anemia severa, trombocitopenia marcada, niveles de DHL y transaminasas hepáticas 2 veces por encima de los límites superiores normales, albúmina <3.5 gr/dL, enfermedades médicas preexistentes e historia de enfermedad por virus de herpes simple. Esta falta de diseminación puede estar relacionada a una relativamente preservada función inmunológica, reflejada por unos niveles de linfocitos T CD4⁺ de 129 células/mm³ que contrasta con la severa depleción linfocitaria reportada en otras series, típicamente inferiores a las 50 células/mm³. Adicionalmente, el tratamiento antirretroviral cuya efectividad en el control de la infección por VIH fue demostrada en esta serie por la significativa reconstitución inmunológica y supresión viral en al menos ¾ partes de los casos, probablemente jugó un papel crucial en el buen pronóstico observado durante el periodo de seguimiento, aun cuando los pacientes fueron tratados con itraconazol y sin anfotericina B en la mayor parte de las veces como es recomendado por las guías estadounidenses de diagnóstico y tratamiento de la histoplasmosis.

Conclusiones

Los pacientes con histoplasmosis subclínica representan una mínima parte de los casos de histoplasmosis observados en nuestra región y se caracterizan por presentar pérdida de peso, muchas veces con adenopatías y dermatosis de aparición subaguda en ausencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica. Las anomalías laboratoriales son muchas veces ausentes y por lo general de mínima severidad. En esta pequeña serie de casos, el pronóstico de los pacientes tratados con itraconazol y tratamiento antirretroviral fue favorable.

Referencias bibliográficas

1. Couppie P, Aznar C, Carme B, Nacher M. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:443-9.
2. Nacher M, Adenis A, Adriouch L, et al. What is AIDS in the Amazon and the Guianas? Establishing the burden of disseminated histoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:239-40.

3. Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:421-5.
4. Mora DJ, dos Santos CT, Silva-Vergara ML. Disseminated histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. *Mycoses* 2008;51:136-40.
5. Casotti JA, Motta TQ, Ferreira Jr CU, Cerutti Jr C. Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients in Espirito Santo state, Brazil: a clinical-laboratory study of 12 cases (1999-2001). *Braz J Infect Dis* 2006;10:327-30.
6. Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis* 2000;30:877-81.
7. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007;45:807-25.
8. Ramos CG, Goldani LZ. Biopsy of peripheral lymph nodes: a useful tool to diagnose opportunistic diseases in HIV-infected patients. *Trop Doct* 2011;41:26-7.
9. Cunha VS, Zampese MS, Aquino VR, Cestari TF, Goldani LZ. Mucocutaneous manifestations of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: particular aspects in a Latin-American population. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:250-5.
10. Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, et al. Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis* 2001;32:1215-20.
11. Couppie P, Sobesky M, Aznar C, et al. Histoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome: a study of prognostic factors. *Clin Infect Dis* 2004;38:134-8.
12. de Francesco Daher E, de Sousa Barros FA, da Silva Junior GB, et al. Risk factors for death in acquired immunodeficiency syndrome-associated disseminated histoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:600-3.



Manejo de hipertensión intracraneal en criptococosis meníngea en SIDA

Amador-Lara Fernando^a

Resumen

La Criptococosis meníngea es la causa más frecuente de meningitis en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). El agente causal es el hongo encapsulado *Cryptococcus neoformans*. La clínica típica involucra cefalea intensa holocraneal sin predominio de horario o posición, síndrome de cráneo hipertensivo, fotofobia y en casos severos, crisis convulsivas y alteración del estado de alerta. El tratamiento de primera línea se basa en el esquema Anfotericina B + Flucitosina, logrando la supresión del microorganismo. Este tipo de meningitis puede causar alteración en la reabsorción de líquido cefalorraquídeo (LCR), que secundariamente puede ocasionar datos de cráneo hipertensivo.

Palabras clave: *Anfotericina B, cefalea, Cryptococcus neoformans, hipertensión intracraneal, LCR, SIDA*

Intracranial hypertension management on cryptococcal meningitis on AIDS

Abstract

The cryptococcal meningitis is the most frequent cause of meningitis on patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). The fungus *Cryptococcus neoformans* is the causable agent. The classic presentation involves intense holocranial cephalgia, without predominance in time or position, intracranial hypertensive syndrome, photophobia, and on severe cases, convulsive crisis and an alteration of the state of alert. The first line of treatments is based on amphotericin B + flucytosine, achieving the suppression of the microorganism. This type of meningitis may cause alteration in the cerebrospinal fluid reabsorption (CSF), which secondarily may cause intracranial hypertension data.

Key words: *AIDS, Amphotericin B, cephalgia, Cryptococcus neoformans, CSF, intracranial hypertension.*

a. Médico Internista. Médico especialista en Infectología. Médico Adscrito a la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Contacto al correo electrónico: famadorlara@yahoo.com.mx
Amador-Lara F. Manejo de hipertensión intracraneal en criptococosis meníngea en SIDA. *Rev Med MD* 2011;3(2):72-77.

Abreviaciones

SIDA, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
 HIC, Hipertensión intracraneal
 CM, Criptococosis meníngea
 LCR, Líquido cefalorraquídeo
 PL, Punción lumbar
 CRAg, Antígeno para *Cryptococcus*
 UFC, Unidades Formadoras de Colonias
 SNC, Sistema nervioso central
 DLT, Drenaje lumbar temporal
 VDLP, Válvula de derivación lumbo-peritoneal
 IDSA, Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

Introducción

La criptococosis meníngea (CM) es la causa más frecuente de meningitis en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). El manejo de la hipertensión intracraneal (HIC) es uno de los determinantes más críticos en el éxito del tratamiento de esta infección oportunista. Aproximadamente 60% de los pacientes con CM presentan presión intracraneal >250 mmH₂O y un 30% reporta >350 mmH₂O, generalmente asociadas a una carga fúngica elevada.¹ La HIC se asocia a mayor morbi-mortalidad temprana. El 96% de las muertes por CM que ocurren en las primeras 2 semanas se debe a hipertensión intracraneal, disminuyendo a 40% hacia las semanas 3-4.¹ Dentro de los determinantes pronósticos conocidos de la enfermedad, la presión intracraneal >250 mmH₂O se asocia a mal pronóstico.²

Fisiopatología de la Hipertensión Intracraneal en CM

A diferencia de lo que ocurre en la meningitis bacteriana, donde la HIC ocurre por liberación de citocinas proinflamatorias que generan edema cerebral; en CM la respuesta inflamatoria que se desencadena suele ser mínima o incluso estar ausente, observándose poca o nula pleocitosis.³ Las vellosidades aracnoideas, donde fisiológicamente es drenado el líquido cefalorraquídeo (LCR), tienen haces de tejido conectivo que forman una malla porosa con canales. La barrera hacia el flujo cefalorraquídeo es provista por la capa de células aracnoideas, las cuales en el ápex de la granulación están en contacto directo con la sangre venosa (Figura 1A y B).

En humanos el pasaje libre de partículas es <2 μ m; mientras el *Cryptococcus* mide entre 3-20 μ m (promedio 9 μ m), de modo que éste no permite el paso del LCR a través de las vellosidades aracnoideas. La obstrucción del flujo por el hongo y los polisacáridos del mismo, son las bases fisiopatológicas para el tratamiento de esta obstrucción a través de drenajes con punción lumbar (PL) de repetición o drenajes lumbares temporales o derivaciones permanentes. Además, el hongo posee polisacáridos en su capsula los cuales se acumulan en las vellosidades y espacios subaracnoideos, bloqueando los canales para el drenaje del LCR, dejando a los canales linfáticos como la vía predominante de drenaje.⁴ Aunado a esto, los agregados de polisacáridos capsulares interfieren con el drenaje del líquido intersticial al espacio subaracnoideo produciendo edema parenquimatoso.⁵

Estudios *post-mortem*, confirman la obstrucción de la salida del flujo de LCR como causa de la HIC en CM como mecanismo primario. Loyse y cols. realizaron un estudio *post-mortem* de 5 pacientes que murieron directamente por CM, encontrando una correlación directa entre la presión intracraneal obtenida previa a la muerte de los pacientes, con la cantidad de criptococos presentes en las vellosidades aracnoideas (Tabla 1). En los cortes histopatológicos de los pacientes estudiados, se observó una gran cantidad de *Cryptococcus* en las vellosidades aracnoideas así como evidencia de afectación cerebral parenquimatosa (Figura 2).⁴

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico es de HIC, con cefalea, presencia de papiledema, vómitos, pérdida de la visión, pérdida de la audición, reflejos patológicos, déficits focales y alteración del estado de alerta. La HIC causa daño en la circulación cerebral con pérdida de la agudeza visual que puede llevar a muerte temprana, aunque la pérdida de la visión puede ser por invasión directa del hongo al nervio óptico. Por lo que la medición de la presión intracraneal es vital en esta patología. Esta medición ha sido evaluada en una serie de pacientes con CM y SIDA donde se comparó la terapia con Anfotericina B sola *versus* Anfotericina B + Flucitosina, seguidos de Fluconazol por 10 semanas. De los 381 pacientes enrolados en el estudio, 221 pacientes tuvieron medición de presión intracraneal pre-tratamiento y a 160 pacientes no se les realizó. Los resultados mostraron que la presencia de papiledema, cefalea, reflejos neurológicos patológicos y pérdida de la audición fueron más frecuentes con significancia estadística en pacientes con mayor HIC. La carga fúngica, reflejada en títulos de antígeno para *Cryptococcus* (CRAg) también fue significativamente más elevada en pacientes que tenían mayor presión intracraneal.

En el mismo estudio, se encontró que a mayor presión intracraneal, ocurrió mayor mortalidad. La mortalidad fue mayor en las 2 primeras semanas y $>90\%$ de estas muertes ocurrieron en pacientes con HIC >249 mmH₂O. Doce pacientes murieron tempranamente, y de estos, la mitad tenía HIC >350 mmH₂O, 5 de los 6 pacientes que tenían HIC >350 mmH₂O murieron antes del día 7, existiendo una fuerte asociación entre mortalidad y altos niveles de presión intracraneal. Además, la respuesta micológica fue significativamente menor en pacientes con mayor HIC, quizás reflejando mayor carga de hongos.⁶

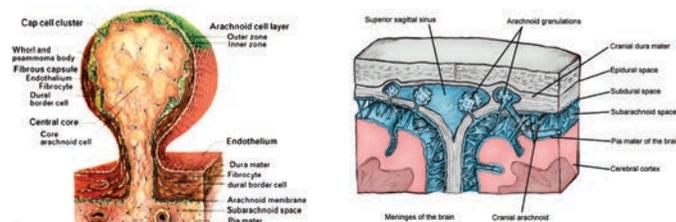


Figura 1. A. Imágenes histológicas de un plexo aracnoideo. B. Imagen que muestra la relación anatómica entre los plexos aracnoideos, el espacio subaracnoideo y el seno venoso. Tomado y modificado de Loyse A. *et al* Histopathology of the arachnoid granulations and brain in HIV-associated cryptococcal meningitis: correlation with cerebrospinal fluid pressure. *AIDS* 2010, 24:405-410.

Modalidades terapéuticas utilizadas en el manejo de HIC en CM asociada a SIDA

Modalidades Farmacológicas

Uso de acetazolamida

Teniendo como base que la Acetazolamida disminuye la producción de líquido cefalorraquídeo en los plexos coroideos y puede reducir la presión intracraneal, un estudio aleatorizado doble ciego en Tailandia evaluó el uso de acetazolamida en 22 pacientes con CM asociada a SIDA que tenían HIC > 200 mm H₂O. Se hicieron dos brazos de estudio uno recibió acetazolamida 250 mg vía oral (VO) cada 8 horas versus placebo. Todos los pacientes recibieron Anfotericina B 1mg/kg/día por 14 días. Diez pacientes fueron aleatorizados al grupo placebo y 12 al grupo de acetazolamida. Se evaluó la presión intracraneal los días 0, 2, 4, 7 y 14, sintomatología y exámenes de seguridad. En los resultados se encontró que hubo mejoría en ambos grupos en sintomatología, sin embargo, 5 pacientes tuvieron eventos adversos serios atribuibles a acetazolamida, 2 muertes ocurrieron en este grupo, uno cursó con pérdida de la visión y otro tuvo acidosis severa, coma y muerte. Los pacientes en el grupo de acetazolamida desarrollaron consistentemente acidosis metabólica hiperclorémica severa desde el día 2 y fue significativa en los días 4, 7, 10 y 14. El estudio fue terminado prematuramente por un comité de ética independiente por causar acidosis severa y múltiples eventos adversos. Acetazolamida tiene un efecto aditivo a Anfotericina B en disfunción tubular renal causando acidosis e hipokalemia y no deben ser usados en combinación para el tratamiento de CM.⁷

Corticosteroides

De acuerdo a la fisiopatología de la enfermedad, en donde la HIC se genera por un bloqueo en el drenaje del LCR causado por el hongo en las vellosidades aracnoideas, es de esperarse que los corticosteroides jueguen un papel nulo como adyuvante en el tratamiento. Esto ha sido confirmado en una serie de pacientes en donde 110 de ellos recibieron corticosteroides durante el tratamiento antifúngico, 55 para prevenir o tratar síntomas relacionados al uso de Anfotericina

con dosis bajas de hidrocortisona y 41 recibieron dosis altas de dexametasona o metilprednisolona por otras razones. Encontrando que la respuesta clínica y micológica fue significativamente superior en pacientes que no recibieron corticosteroides, además de que el uso de corticosteroides no disminuyó la necesidad de punciones lumbares en pacientes con HIC y contrario a ofrecer un beneficio, su uso fue asociado a mayor mortalidad (Tabla 2).⁶

Modalidades Intervencionistas

Tratamiento con PL de repetición

La PL de repetición es el estándar de manejo en esta entidad ya que causa descompresión de LCR y remueve los polisacáridos del hongo y el hongo en sí.¹ Bicanic y cols. evaluaron los datos de 163 pacientes en 3 estudios de tratamiento antifúngico para pacientes CM asociada a SIDA en Tailandia y Sudáfrica. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo a la presión de apertura de LCR en 3 diferentes grupos, presión de apertura normal, presión de apertura de 200 a 295 mmH₂O y presión de apertura >300 mmH₂O. Todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento antifúngico. A los pacientes se les realizó punción lumbar los días 0, 3, 7 y 14, sin embargo, si la presión intracraneal era >200 mmH₂O, se realizaba drenaje de hasta 30ml hasta alcanzar una presión de cierre <200 mmH₂O o hasta lograr una reducción del 50% de la presión de apertura. Punciones lumbares adicionales fueron realizadas si la presión intracraneal era >350mmH₂O o si ocurrían síntomas atribuibles a HIC. En el análisis multivariado, solo la carga de hongos en unidades formadoras de colonias (UFC) y el papiledema fueron parámetros basales significativos relacionados con HIC en los diferentes grupos. La PL fue realizada de 3.3 a 4.2 veces en los diferentes grupos de pacientes. La mortalidad fue similar en todos los grupos y esto fue atribuido a la alta cantidad de punciones lumbares realizadas. El drenaje de un promedio de 14 ml de LCR, produjo una reducción promedio de 180 mmH₂O, sin embargo drenajes más modestos ocasionalmente produjeron caídas mayores de la presión intracraneal. Por lo que recomiendan realizar cuantificación de la presión intracraneal cada 10 ml de LCR drenado para evitar caídas abruptas y disminuir el riesgo de herniación cerebral.³

Tabla 1. Correlación entre presión intracraneal y criptococos en vellosidades aracnoideas post-mortem.

Caso	Presión intracraneal (mmH ₂ O)	Promedio de criptococos en vellosidades aracnoideas/HPF
1	80	286
2	53	36
3	28	61
4	25	20
5	13	19

Coefficiente de correlación de Spearman 0.9, P=0.04

Tomada y modificada de Loyse A. *et al* Histopathology of the arachnoid granulations and brain in HIV-associated cryptococcal meningitis: correlation with cerebrospinal fluid pressure. *AIDS* 2010, 24:405-410.

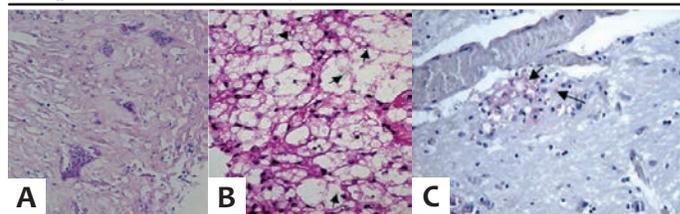


Figura 2. A. Microscopia de alto poder de una vellosidad aracnoidea de un paciente que falleció de una causa no relacionada (tinción de HyE). B. Microscopia de alto poder de una vellosidad aracnoidea con un gran número de *Cryptococcus* (flecha) y poca respuesta inflamatorio (tinción de Mucicarmin). C. Tejido cerebral mostrando *Cryptococcus* (flecha) invadiendo cerebro (Tinción de Mucicarmin).

Imágenes tomadas de Loyse A. *et al* Histopathology of the arachnoid granulations and brain in HIV-associated cryptococcal meningitis: correlation with cerebrospinal fluid pressure. *AIDS* 2010, 24:405-410.

Manejo de HIC extremadamente alta en CM asociada a SIDA

En ocasiones, los pacientes con CM asociada a SIDA desarrollan presiones intracraneales extremadamente elevadas, siendo imperativo el drenaje frecuente o constante de LCR para disminuir la presión intracraneal y evitar una herniación cerebral. En una serie de 9 pacientes con CM asociada a SIDA con HIC extremadamente alta (>600 mmH₂O), se realizó PL de manera diaria, si la presión de apertura era >350 mmH₂O se drenaban entre 20-30 ml de LCR, seguido de PL cada 2-3 días hasta lograr una presión de apertura <200 mmH₂O. Cinco de los pacientes tuvieron HIC definida como extremadamente alta desde el inicio de tratamiento y 4 la desarrollaron durante su hospitalización. El promedio de punciones lumbares realizadas a los pacientes fue de 6 (rango 1-29). Ocurrieron 2 muertes atribuibles a criptococosis meníngea, un paciente requirió drenaje lumbar externo y a un paciente se le colocó una válvula de derivación ventrículo peritoneal. Los autores recomiendan que aún en HIC extremadamente alta, el manejo sea agresivo con punciones lumbares de repetición drenando altos volúmenes de LCR, descartando previamente lesiones ocupativas para evitar el riesgo de herniación cerebral.⁸

Complicaciones de Punciones Lumbares de Repetición

El estándar de tratamiento de HIC en pacientes con CM asociada a SIDA no está exento de complicaciones. Pudiendo ocurrir infecciones bacterianas en sistema nervioso central (SNC), si las técnicas de asepsia al realizar el procedimiento no son las adecuadas. Herniación cerebral también puede llegar a ocurrir, algunos clínicos argumentan preocupación por realizar punciones lumbares de repetición para tratar la HIC, ya que se han reportado en autopsias casos de herniación cerebral y cerebelosa. El inadecuado drenaje ha sido propuesto como la causa de la herniación, por lo que se sugiere siempre descartar lesiones con efecto de masa antes de estos procedimientos. Antinori y cols. reportaron 2 casos de herniación cerebral comprobados con autopsia en pacientes con CM que se presentaron con presiones de apertura de LCR

Tabla 2. Resultados del uso de corticosteroides en criptococosis meníngea

Parámetro	Uso de Corticosteroides	No uso de corticosteroides	
Respuesta clínica exitosa a 2 semanas	27 (66%)	191 (86%)	P=0.001
Respuesta micológica a 2 semanas	41%	62%	P=0.001
Mortalidad en pacientes con presión de apertura basal >350 mmH ₂ O	4 (31%)	1(3%)	P<0.0001
Mortalidad	20%	3%	P<0.0001

Tomada y modificada de Graybill JR et al Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000; 30:47-54.

de 660 mmH₂O y 450 mmH₂O respectivamente. Estos pacientes presentaron herniación posterior a la realización de punción lumbar.⁹ No obstante, como ha sido señalado por otros autores, si no se manejan agresivamente a estos pacientes, la HIC causara herniación cerebral per se, por lo que se insiste en descartar previamente lesiones ocupativas y cuantificación de la presión intracraneal al evacuar cada 10 ml de LCR.

Drenaje Lumbar Temporal (DLT)

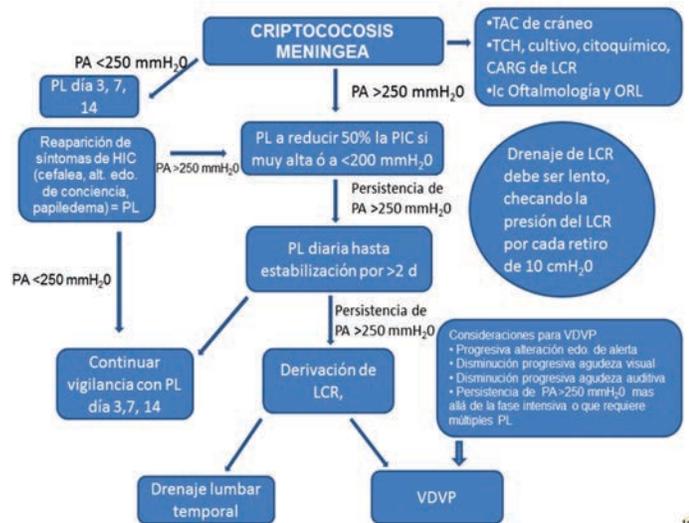
Otra modalidad intervencionista cuyo objetivo es disminuir en forma más constante la HIC en CM es el DLT, además de elimina al hongo y el polisacárido capsular que obstruye las vellosidades aracnoides, recuperando la capacidad de reabsorción normal del LCR.¹⁰ En un estudio se evaluaron 10 pacientes con CM con HIC >200 mmH₂O. DLT fue colocado en pacientes entre 12-72 horas si entre cada punción lumbar de repetición realizada diariamente permanecían sintomáticos. Posterior a la colocación del DLT los pacientes tenían que permanecer acostados y tener una presión constante de LCR <100 mmH₂O, con monitoreo continuo, si la presión se incrementaba a >100 mmH₂O se drenaba LCR hasta tener valores <100 mmH₂O. Conforme los síntomas disminuían, el tiempo de uso del DLT fue espaciándose y una vez que presentaban presión intracraneal <200 mmH₂O por 24 horas se pinchaba el drenaje durante un día y si no recurrían los síntomas, se retiraba el drenaje, considerándose que hubo recuperación del retorno de la salida del LCR por las vellosidades. A los pacientes con falla en respuesta se les colocó una válvula de derivación lumbo-peritoneal (VDLP).

Algo que resaltar en esta serie, fueron los días de permanencia del drenaje colocado que fue de 2 a 10 días. Todos los pacientes presentaron mejoría en los síntomas de HIC, 7 de 8 con alteraciones visuales se recuperaron, uno quedó con ceguera. De los 10 pacientes, 8 requirieron eventualmente colocación de VDLP. El Seguimiento a 1 año reveló que todos los paciente permanecían vivos y en su nivel de conciencia pre-mórbido. Tres pacientes tuvieron problemas con las derivaciones, una válvula fue retirada y 2 cambiadas. Los autores recomiendan colocación de DLT o colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal (VDVP) en pacientes refractarios a PL de repetición.¹¹

En una presentación de un caso de un paciente con CM asociado a SIDA que presentaba HIC, se encontró que el DLT mejoró sus síntomas, cuando ya había perdido prácticamente la visión durante su estancia hospitalaria. Cuando le fue colocado el DLT ocurrió drenaje de >200 ml de LCR por día hasta el 4to día. En total 1,921 ml de LCR fueron drenados en 11 días que permaneció el drenaje. El drenaje fue pinchado una noche al día 7 y recurrió con síntomas y la presión de apertura de LCR se incrementó a >200 mmH₂O. La agudeza visual retorno a rango normal al final del tratamiento con DLT.¹²

Riesgo de Infecciones por Drenaje Lumbar Temporal

Uno de los inconvenientes del drenaje lumbar temporal podría ser la posibilidad de infección del sistema nervioso central, sin embargo, en un estudio retrospectivo de 312 colocaciones de catéteres de drenaje lumbar temporal ocurrieron 13 casos (4.2%) de meningitis bacterianas. La



PA= Presión de apertura, TAC= Tomografía axial computarizada, TCH= Tinta china, CARG= antígeno de *Cryptococcus*, PIC= Presión intracraneal, VDVP= Válvula de derivación ventrículo-peritoneal.

Figura 3. Algoritmo de manejo de HIC en CM asociada a SIDA utilizada en la Unidad de VIH del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Propiedad intelectual del Dr. Fernando Amador Lara.

indicación para la colocación del catéter fue hemorragia subaracnoidea y fuga de LCR traumática. Los autores mencionan un bajo riesgo comparado con ventriculostomías (4.5%-10.3%).¹⁵

Tratamiento de Hidrocefalia por CM con uso de derivaciones de LCR

Hidrocefalia puede ocurrir por el bloqueo del drenaje del LCR en las vellosidades aracnoideas. En un estudio retrospectivo de 10 pacientes sin infección por VIH que presentaban hidrocefalia, fueron sometidos a colocación de VDVP siendo disminución alteración en estado de alerta la principal indicación (confusión, demencia o coma) e hidrocefalia no asociada a atrofia cortical. La hidrocefalia ocurrió durante el tratamiento para CM en 5 pacientes y en 5 se desarrolló posterior al término del tratamiento antifúngico, 5 pacientes se presentaron con alteraciones en la marcha y uno con incontinencia urinaria. La infección fue considerada activa en 8 pacientes. La derivación de LCR disminuyó el tamaño de los ventrículos en 5 pacientes, en 3 fueron normalizados y no hubo cambios en 2 pacientes. La derivación del LCR resultó en mejoría neurológica en 9 de 10 pacientes. Seis lograron recuperación completa, 3 tuvieron mejoría con leves alteraciones como demencia y solo uno tuvo secuelas focales en nervios craneales. La mejoría ocurrió desde una semana hasta en más de 2 meses (mejoría cognitiva y en la marcha). Ocurrieron complicaciones perioperatorias en 2 pacientes (convulsiones e hipotermia) y en 2 ocurrió mala colocación del catéter. Cabe mencionar que aunque la colocación de la válvula fue realizada cuando la infección se encontraba activa, no ocurrió diseminación del *Cryptococcus* a sangre, peritoneo o a la válvula después de su colocación. Esto

fue evidenciado por seguimiento en cultivos.¹⁴

Uso de DVPV para tratar HIC incontrolable en CM sin hidrocefalia

La gran mayoría de los pacientes con CM asociada a SIDA que presentan HIC no desarrollan hidrocefalia, no obstante la colocación de VDVP puede revertir la sintomatología al remover grandes cantidades de LCR y de polisacáridos del hongo. En una serie de casos, 4 pacientes con CM sin SIDA con HIC no controlable fueron sometidos a colocación de VDVP. La HIC no controlable fue definida por presión intracraneal >350 mmHg y síntomas no controlados con punciones lumbares de repetición ni tratamiento farmacológico (acetazolamida o manitol). Los principales síntomas presentados por los pacientes fueron cefalea intensa, disminución de la agudeza visual y auditiva, déficits focales y alteración del estado de conciencia. La colocación de la válvula resultó en recuperación completa de la sintomatología, solo uno no logra recuperar la visión al 100%. Por lo tanto, un tamaño ventricular pequeño o normal, no es contraindicación de colocar una VDVP para pacientes con HIC en CM.¹⁵ En pacientes con SIDA, varias series han sido publicadas que reportan recuperación completa o mejoría importante en la sintomatología, tras la colocación de VDVP o válvula lumbo-peritoneal en pacientes que no presentan hidrocefalia. Algunos autores han reportado menor porcentaje de complicaciones y mejores resultados con derivaciones ventrículo-peritoneales que con lumbo-peritoneales.¹⁶⁻¹⁸

Recomendaciones de manejo de HIC en CM asociada a SIDA

Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en el manejo de HIC en pacientes con CM asociada a SIDA, basados en la fuerza de recomendación y la calidad de la evidencia, sugieren realizar punción lumbar basal, previa realización de tomografía de cráneo o estudio de resonancia magnética si existen datos focales o alteración del estado de alerta, para descartar lesiones ocupativas y disminuir el riesgo de herniación cerebral (B-II). Si la presión de apertura de LCR basal resulta ≥ 250 mmHg, sugieren realizar punción lumbar hasta reducir al 50% la presión del LCR si esta es extremadamente alta ó reducción a <200 mmHg (B-II). Si hay persistencia de presión de apertura de ≥ 250 mmHg y síntomas de HIC, realizar punción lumbar diariamente hasta estabilizar por ≥ 2 días y considerar drenaje lumbar percutáneo o ventriculostomía para quienes requieren punciones lumbares diariamente (B-III). Además sugieren considerar VDVP si fallan medidas más conservadoras para el manejo de la HIC y el paciente ha recibido tratamiento antifúngico adecuado, pudiendo colocarse incluso, en infección activa (B-III). En relación a las medidas farmacológicas, las guías sugieren que el uso de manitol no ha probado beneficio y no está recomendado (AIII). La acetazolamida y los corticosteroides deben ser evitados para controlar la HIC (AII).¹⁹

De acuerdo a las evidencias actuales, podemos establecer

que en el manejo de CM, el tratar adecuadamente la HIC, resulta igual de importante como al tratamiento antifúngico. La medición de la presión de apertura, tomando como referencia una presión de LCR de 250 mmH₂O y la sintomatología relacionada a la HIC, nos puede guiar acertadamente en el manejo de la HIC durante el tratamiento antifúngico (Figura 3).

Conclusiones

El manejo agresivo de la HIC en pacientes con CM asociado SIDA junto con el tratamiento antifúngico óptimo, son los determinantes más importantes que impactan en la reducción de la morbilidad y el riesgo de muerte en estos pacientes.

Referencias Bibliográficas

- 1 Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, *et al.* Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337:15-21.
- 2 Majumder S, Mandal SK, Bandyopadhyay D. Prognostic Markers in AIDS-related Cryptococcal Meningitis. *JAPI* 2011; 59:152-154.
- 3 Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, *et al.* Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS* 2009; 23:701-706.
- 4 Loyse A, Wainwright H, Jarvis JN, Bicanic T, Rebe K, Meintjes G, Harrison TS. Histopathology of the arachnoid granulations and brain in HIV-associated cryptococcal meningitis: correlation with cerebrospinal fluid pressure. *AIDS* 2010; 24:405-410.
- 5 Gambarin KJ, Hamill RJ. Management of Increased Intracranial Pressure in Cryptococcal Meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4:332-338.
- 6 Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, *et al.* Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000; 30:47-54.
- 7 Newton PN, Thai le H, Tip NQ, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35:769-772.
- 8 Hsin-Yun Sun, Chien-Ching Hung, Shan-Chwen Chang. Management of Cryptococcal Meningitis with Extremely High Intracranial Pressure in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1790-2
- 9 Antinori S, Ridolfo AL, Gianelli E, *et al.* The role of lumbar puncture in the management of elevated intracranial pressure in patients with AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1309-10.
- 10 Macsween KF, Bicanic T, Brouwer AE, Marsh H, Macallan DC, Harrison TS. Lumbar drainage for control of raised cerebrospinal fluid pressure in cryptococcal meningitis: case report and review. *J Infect.* 2005 Nov; 51(4):e221-4.
- 11 Fessler RD, Sobel J, Guyot L, Crane L, Vazquez J, Szuba MJ, Diaz FG. Management of elevated intracranial pressure in patients with Cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998 Feb 1; 17(2):137-42.
- 12 Macsween KF, Bicanic T, Brouwer AE, Marsh H, Macallan DC, Harrison TS. Lumbar drainage for control of raised cerebrospinal fluid pressure in cryptococcal meningitis: case report and review. *J Infect* 2005; 51:e221-4.
- 13 Coplin WM, Avellino AM, Kim DK, Winn HR, Grady MS. Bacterial meningitis associated with lumbar drains: a retrospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:468-473.
- 14 Park MK, Hospenthal DR, Bennett JE. Treatment of hydrocephalus secondary to cryptococcal meningitis by use of shunting. *Clin Infect Dis* 1999; 28:629-633.
- 15 Liliang PCH, Liang ChL, Chang WN, Lu K, Lu ChL. Use of Ventriculoperitoneal Shunts to Treat Uncontrollable Intracranial Hypertension in Patients Who Have Cryptococcal Meningitis without Hydrocephalus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:e64-8.
- 16 Woodworth GF, McGirt MJ, Williams MA, *et al.* The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension without ventriculomegally secondary to HIV-associated cryptococcal meningitis. *Surg Neurol* 2005; 63:529-531; discussion 531-532.
- 17 Bach MC, Tally PW, Godofsky EW. Use of cerebrospinal fluid shunts in patients having acquired immunodeficiency syndrome with cryptococcal meningitis and uncontrollable intracranial hypertension. *Neurosurgery* 1997; 41:1280-3.
- 18 Calvo A, Hernández P, Spagnuolo E, Johnston E. Surgical treatment of intracranial hypertension in encephalic cryptococcosis. *Br J Neurosurg* 2003 Oct; 17(5):450-5.
- 19 John R. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Nguyen MH, Pappas PG, Powderly WG, Singh N, Sobel JD, Sorrell TS. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:291-322.



Toxoplasmosis

Barba-De la Torre Karla Yanet^a; Aceves Mariana^a; Díaz-Jiménez David^a

Resumen

La toxoplasmosis es una infección causada por *Toxoplasma gondii*, un protozoo intracelular obligado. La infección en pacientes inmunocompetentes puede pasar desapercibida, sin embargo en los pacientes inmunocomprometidos, en especial en aquellos con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), la forma más común de presentación es la encefalitis, siendo la principal causa de lesiones cerebrales en esta población de pacientes.

Palabras clave: *clindamicina, encefalitis, pirimetamina, Sabin-Feldman taquizoito, Toxoplasma gondii.*

Toxoplasmosis

Abstract

The toxoplasmosis is an infection caused by *Toxoplasma gondii*, is an obligate intracellular protozoa. The infection on immunocompetent patients may be overlooked. However, on immunocompromised patients, especially those infected with Human immunodeficiency Virus (HIV), the most common presentation is encephalitis, being the main cause of brain lesions in this population of patients.

Key words: *Clindamycin, encephalitis, pyrimethamine, Sabin-feldman taquizoito, Toxoplasma gondii.*

a. Médico Pasante en Servicio Social asignada a la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 33 15 45 11 10. CE: k_mito_05@hotmail.com
Barba-De la Torre KY, Aceves M, Díaz-Jiménez D. Toxoplasmosis. *Rev Med MD* 2011;3(2):78-84.

Abreviaciones

- TG, *Toxoplasma gondii*
- VIH, Virus de Inmunodeficiencia humana
- TAR, Terapia antirretroviral altamente efectiva
- SNC, Sistema nervioso central
- SIDA, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- INF, Interferon
- TNF, Factor de Necrosis Tumoral
- HLA, Antígeno leucocitario humano
- CMV, Citomegalovirus
- PCR, Reacción en cadena de la polimerasa
- LCR, Líquido cefalorraquídeo
- TC, Tomografía computarizada
- SIRI, Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
- TARAA, Terapia antirretroviral altamente activa
- TMP-SMX, Trimetropin-sulfametoxazol

Introducción

El *Toxoplasma gondii* (TG) es un protozoo intracelular obligado, de distribución mundial. Desarrolla inmunidad mediada por células después de la infección aguda para el control, pero no de la erradicación del TG.¹ La etapa crónica o latente de la infección se caracteriza por la persistencia del microorganismo en los tejidos de los individuos infectados (principalmente cerebro, músculo esquelético y corazón). De hecho, TG es una de las causas más comunes de infección crónica con un microorganismo intracelular en los seres humanos. Una persona con infección crónica en la que se desarrollan defectos en la inmunidad celular está en riesgo de reactivación de la infección.^{1,2}

Este protozoo existe en tres formas: taquizoítos, los quistes de tejido (con bradizoítos), y ooquistes (con esporozoítos) (Figura 1). Esta última forma del parásito se produce durante el ciclo sexual en el intestino de los felinos (huésped definitivo). El ciclo de vida asexual se lleva a cabo en todos los huéspedes intermediarios (incluidos los humanos), así como en los felinos. La ingestión de quistes en los tejidos o los ooquistes es seguido por una infección de las células intestinales por bradizoítos o esporozoítos. Después de la transformación en taquizoítos, los microorganismos se difunden por todo el cuerpo a través de la sangre o vasos linfáticos. El parásito se transforma en quistes una vez que llega a los tejidos periféricos.¹ Estos quistes se vuelven no viables por calentamiento a 67 ° C, por congelación a -20 ° C o

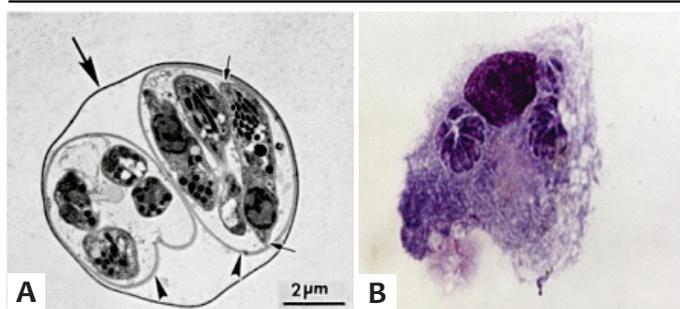


Figura 1. Imágenes microscópicas de *Toxoplasma gondii*. A. Ooquiste con esporozoito del parásito B. Tinción de Giemsa donde se observa la presencia de dos taquizoítos intracelulares. Imagen tomada de Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and practice of Infectious Diseases 7th editio. Courtesy of Dr Jack S. Remington, Stanford University and Palo Alto Medical Foundation.

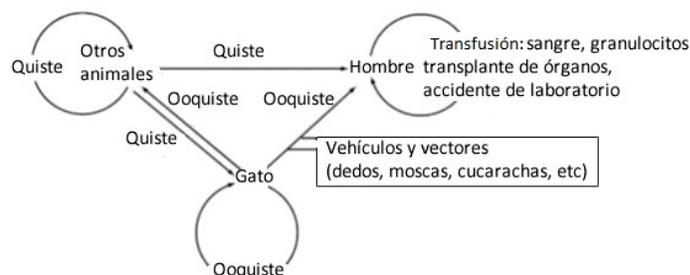


Figura 2. Transmisión y ciclo de vida del *Toxoplasma gondii*. Tomada de: Toxoplasmosis in the adult: an overview. Knick JA, Remington JS. *N Engl J Med* 1978;298: 550-553.

por irradiación gamma. El ciclo sexual entero-epitelial con formación de ooquistes se lleva a cabo en los gatos hasta que son expulsados en las heces. Esta excreción tiene una duración de 20 días y muy rara vez reaparece. Los Ooquistes se vuelven infecciosos después de que se excretan y se lleva a cabo la esporulación. La duración de este proceso depende de las condiciones ambientales, pero por lo general tarda 2-3 días después de la excreción. Los Ooquistes permanecen infecciosos en el ambiente por más de un año (Figura 2).

Transmisión

Los seres humanos pueden ser infectados con TG por ingestión o manipulación de carne mal cocida o cruda (sobre todo carne de cerdo y cordero) que contiene quistes en los tejidos y consumir agua o alimentos que contienen ooquistes excretados en las heces de gatos infectados. La mayoría de los individuos están infectados sin darse cuenta, por lo tanto, la ruta específica de transmisión generalmente no puede ser establecida. Las variaciones en la seroprevalencia de TG parece que se correlaciona con los hábitos alimentarios y de higiene de la población. Este hallazgo apoya la afirmación de que la vía oral es la principal fuente de infección. La prevalencia de este parásito en EEUU ha ido disminuyendo en los últimos 20 años, y se informan cifras tan bajas como 0.68%. Sin embargo, los cerdos de granjas porcinas pequeñas aisladas que todavía venden para el consumo humano muestran una prevalencia tan alta de hasta 93%. Las epidemias de toxoplasmosis en los seres humanos y las ovejas atribuidos a la exposición con gatos infectados indican un papel importante de ooquistes en la propagación de la infección. La transmisión durante la lactancia o transmisión directa de humano a humano que no sea de la madre al feto no ha sido registrado³

La prevalencia de serologías positivas para la infección por TG varía dependiendo de la localización geográfica y grupos de población. Entre 3 y 67% de los adultos en EEUU son seropositivos para TG. El rango de seroprevalencia puede ser tan alto hasta 90% en el occidente de Europa y países tropicales.¹ Se han reportado niveles altos de seroprevalencia para toxoplasmosis (41-72%) en Sudamérica.² La encefalitis por TG usualmente ocurre en pacientes infectados con VIH con conteo de células CD4⁺ <100/μl. siendo casi siempre



causada por reactivación de infección crónica. Entre 10 y 40% de los pacientes infectados con VIH en Estados Unidos tienen anticuerpos contra la infección. Estudios recientes indican que 24-47% de pacientes con SIDA seropositivos para TG finalmente desarrollarán encefalitis por toxoplasma. El riesgo de encefalitis por TG disminuye después de la introducción de la profilaxis primaria contra el parásito y la terapia antirretroviral altamente efectiva (TAR).¹ El parásito se adquiere independientemente de la edad, y las medidas preventivas son necesarias para frenar la prevalencia, especialmente en áreas donde el parásito es endémico. Las características demográficas, sin duda, contribuyen de manera significativa en la vigilancia epidemiológica en poblaciones especiales como los infectados con VIH.² La incidencia varía de 3 a 40% en los pacientes con VIH y es la infección oportunista más común causando encefalitis o lesiones intracerebrales focales. Justifica 50-60% de todas las masas en Sistema Nervioso Central (SNC) en los enfermos con infección por VIH y es responsable de aproximadamente 28% de las crisis convulsivas de reciente comienzo.³ El ojo es uno de los órganos que puede ser afectado por la toxoplasmosis, siendo una causa importante de discapacidad visual, ya que es responsable de 28-55% de uveítis anterior.⁴

Patogénesis e inmunidad

TG en su forma infectante o taquizoíta, se multiplica intracelularmente en el sitio de la invasión, siendo en su mayoría en el tracto gastrointestinal. Los organismos se diseminan primero a los nódulos linfáticos mesentéricos y después a órganos distantes ya sea por invasión linfática o hematogena. Los taquizoítos sobreviven al producir vacuolas parasitóforas que bloquean las proteínas del huésped necesarias para fusionarse con los lisosomas y por consecuencia no ocurre la acidificación. Debido a la inmunidad humoral y celular, solo sobreviven aquellos parásitos protegidos por un hábitat intracelular o que se encuentran dentro de un quiste tisular. Los taquizoítos son destruidos por intermediarios reactivos del oxígeno, acidificación, fluctuaciones osmóticas, intermediarios reactivos del nitrógeno, depleción de triptófano intracelular y anticuerpos específicos combinados con el complemento.

La formación de quistes tisulares se lleva a cabo en múltiples órganos y tejidos en la primera semana de la infección. Esta forma del parásito es responsable de la infección residual o latente y persiste en cerebro, músculo y ojo principalmente. En individuos con inmunodeficiencia severa, si bien puede deberse a una infección aguda, en la mayoría de los casos hay una reactivación de la infección crónica que provoca ruptura del quiste tisular, seguida por una proliferación incontrolada de TG y destrucción tisular. La diseminación hematogena es apoyada por el desarrollo de lesiones simultáneas en cerebro y parasitemias en 14 a 38% de los pacientes con SIDA que tienen toxoplasmosis cerebral. Los linfocitos obtenidos de pacientes con SIDA tienen una producción alterada de Interferon (INF) γ e IL-2, elementos necesarios para el control de la infección.

Tanto las células T como las células NK aumentan en la infección temprana y protegen al huésped secretando

citocinas como IFN γ , IL-2 y Factor de Necrosis Tumoral (TNF) α . El IFN γ a su vez estimula la actividad anti-toxoplasma no solo de macrófagos, sino también de células no fagocíticas. Las células dendríticas y los macrófagos también juegan un papel importante en el control de la infección aguda al producir IL-12 la cual estimula la respuesta de las células NK y Th1 hacia el parásito. Los mecanismos entonces por los cuales el VIH produce susceptibilidad a desarrollar infecciones oportunistas son múltiples. Entre estos se incluyen depleción de células TCD4⁺, alteración de la producción de IL-2, IL-12, e IFN γ y alteración de la actividad citotóxica de linfocitos T. Las células de pacientes infectados con VIH in vitro disminuyen la producción de IL-12 e IFN γ en respuesta a TG. En los últimos años se han estudiado relaciones entre toxoplasmosis cerebral y los genes de HLA clase I y II en pacientes con VIH. El Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-Cw) y clase II (HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DPB1) controla la respuesta inmune adaptativa contra microorganismos intra y extra celulares y esta correlacionado con la susceptibilidad o resistencia a la infección. El HLA B-35 clase I se ha asociado con la susceptibilidad a coriorretinitis y el HLA-B8 clase I y HLA-DRB1*17 clase II han sido asociados a susceptibilidad a toxoplasmosis cerebral. La presencia de los alelos HLA-DQB1*0402 clase II y DRB1*08 y el haplotipo HLA-DR52 representan factores de riesgo para desarrollar toxoplasmosis cerebral, mientras que el haplotipo HLA-DR53 ha sido asociado a resistencia a la infección.

Presentación clínica

Clínicamente esta infección puede pasar desapercibida o causar signos y síntomas que varían dependiendo del estado inmune del paciente y del escenario clínico. En personas inmunocompetentes, incluyendo embarazadas, la infección primaria por TG es asintomática en la mayoría de los pacientes. En cerca del 10% de los pacientes causa una enfermedad autolimitada y no específica para la que rara vez necesita tratamiento. La manifestación clínica más típica es la aparición de una adenopatía cervical u occipital aislada, no dolorosa, que no supura y que perdura de 4 a 6 semanas. Se han descrito formas de linfadenopatía crónica que pueden perdurar por meses. De forma menos frecuente puede causar miocarditis, polimiositis, neumonitis, hepatitis o encefalitis. La infección aguda en el embarazo es asintomática en la mayoría de las mujeres.

La toxoplasmosis en SIDA es típicamente causada por una reactivación de una infección crónica y el SNC es el sitio más afectado por esta infección. La presentación clínica de una toxoplasmosis cerebral varía desde un proceso gradual subagudo en semanas hasta un estado confusional agudo en días. Es acompañado por datos de focalización neurológica en 58 a 89% de los pacientes, además de cefalea, alteración del estado de conciencia, y fiebre. Los signos de focalización neurológica más comunes son la hemiparesia y trastornos del habla, aunque también pueden presentar convulsiones, afeción de los pares craneales, defectos del campo visual, alteraciones sensoriales, trastornos del movimiento y manifestaciones neuropsiquiátricas entre otros. Los signos

meníngeos son poco frecuentes.

La toxoplasmosis cerebral debe ser considerada en pacientes con anticuerpos IgG anti-TG positivos y un conteo de células TCD4⁺ menor a 100 células que se presentan con enfermedad neurológica inexplicable. Los pacientes infectados con VIH pueden desarrollar también toxoplasmosis extraneural con o sin encefalitis concomitante. La enfermedad ocular y pulmonar son las presentaciones más comunes en pacientes con toxoplasmosis extraneural. Los pacientes con coriorretinitis por toxoplasma presentan visión borrosa, escotoma, dolor o fotofobia y la exploración oftalmológica revela lesiones bilaterales multifocales necrotizantes con reacción inflamatoria intensa que típicamente son más confluentes, espesas y opacas que las causadas por infección por Citomegalovirus (CMV), siendo la toxoplasmosis una causa mucho menos frecuente de coriorretinitis comparado con CMV.

Los pacientes con toxoplasmosis pulmonar se presentan con enfermedad febril prolongada, tos y disnea, muchas veces puede ser difícil de diferenciar de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. La mortalidad aun con tratamiento apropiado es hasta de 35%. Ha sido descrito también un síndrome altamente fatal de toxoplasmosis diseminada en pacientes con VIH que consiste en fiebre, síndrome similar a sepsis con hipotensión, falla respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada, deshidrogenasa láctica elevada e infiltrados pulmonares.

Diagnóstico

Al considerar la toxoplasmosis en el diagnóstico diferencial de la enfermedad del paciente, el énfasis no debe ser colocado sobre si el paciente ha estado expuesto a los gatos. La transmisión de oocistos casi siempre ocurre sin el conocimiento del paciente y puede no estar relacionado con la exposición directa a un gato (por ejemplo, la transmisión por medio de verduras o agua contaminada). Debido a que las manifestaciones clínicas de la infección pueden ser inespecíficas, esta debe ser considerada cuidadosamente en el diagnóstico diferencial de una gran variedad de presentaciones clínicas.³

Aislamiento

El aislamiento de TG a partir de sangre o fluidos corporales establece que la infección es aguda. Los intentos de aislamiento del parásito se pueden realizar mediante la inoculación en ratón o la inoculación de cultivos de tejidos celulares, donde se pueden demostrar las células cargadas de parásitos.^{3,4}

Histología

Demostración de taquizoítos en secciones de tejido o extendidos de fluidos corporales (ej. líquido cefalorraquídeo) establece el diagnóstico de infección aguda. A menudo es difícil demostrar los taquizoítos en secciones de tejido teñido. Se pueden observar múltiples quistes cerca de un área de inflamación necrótica. La tinción con anticuerpos fluorescentes puede ser útil, pero este método a menudo da resultados inespecíficos. La técnica de inmunoperoxidasa,

que utiliza antisueros frente a TG, se han utilizado con éxito anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína en la demostración de los organismos en el sistema nervioso central. La tinción de Wright-Giemsa ayuda a identificar microorganismos en líquido cefalorraquídeo o biopsias de tejidos afectados.³

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La amplificación por PCR para la detección de ADN de TG en los fluidos corporales y los tejidos provee con éxito el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral, ocular y congénita. La sensibilidad de la PCR en el líquido cefalorraquídeo (LCR) varía entre 11% y 77%, mientras que la especificidad es cercana a 100%. La sensibilidad de la PCR en la sangre varía del 15% al 85%.⁵

Pruebas serológicas para la determinación de anticuerpos

Las pruebas serológicas son el principal método diagnóstico. Sin embargo, la primera prueba serológica se puede lograr solicitando simultáneamente IgG e IgM. Un panel de pruebas que consiste en la prueba de Sabin-Feldman (IgG); IgM, IgA, e IgE (ELISAs). Las pruebas serológicas más utilizadas para detectar la presencia de anticuerpos anti-*T. gondii* son IgG e IgM. Los anticuerpos IgG pueden ser detectados con la prueba de Sabin-Feldman (considerado el estándar de oro), inmunofluorescencia indirecta (IFI), aglutinación, o ligado a enzimas (ELISA). Los anticuerpos IgG aparecen generalmente entre 1 a 2 semanas de la adquisición de la infección, el pico es de 1 a 2 meses y por lo general persisten de por vida en los títulos relativamente bajos. La especificidad de esta prueba es del 100% y la sensibilidad alcanza el 99.6%, siendo su valor predictivo positivo de 96.9%. Los anticuerpos IgM generalmente desaparecen en pocas semanas o meses después de la infección, que puede permanecer elevado durante más de 1 año. Por lo tanto, la presencia de anticuerpos IgM no indica necesariamente que la infección fue adquirida recientemente. La aglutinación diferencial compara los títulos obtenidos con taquizoítos fijados con metanol (antígeno CA) y aquellos fijados en formol (HS). La relación CA/HS ayuda a distinguir una infección aguda de una infección crónica.¹ Entre 97% y el 100% de los pacientes infectados por VIH con encefalitis por toxoplasma tiene anti-TG IgG. Por lo tanto, la ausencia de anticuerpos contra *T. gondii* hace el diagnóstico de toxoplasmosis poco probable en estos pacientes, con valor predictivo negativo de 100% (Figura 3).

Tinción de Sabin-Feldman

Esta prueba serológica mide principalmente anticuerpos IgG que por lo general aparecen de 1 a 2 semanas después del inicio de la infección, alcanzan el pico en 6 a 8 semanas, y después disminuyen gradualmente durante 1 a 2 años. Por lo general persisten niveles bajos de por vida.^{1,2}

Métodos radiológicos

Los estudios de imagen del cerebro son indispensables para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con encefalitis por TG. La tomografía computarizada (TC) revela múltiples

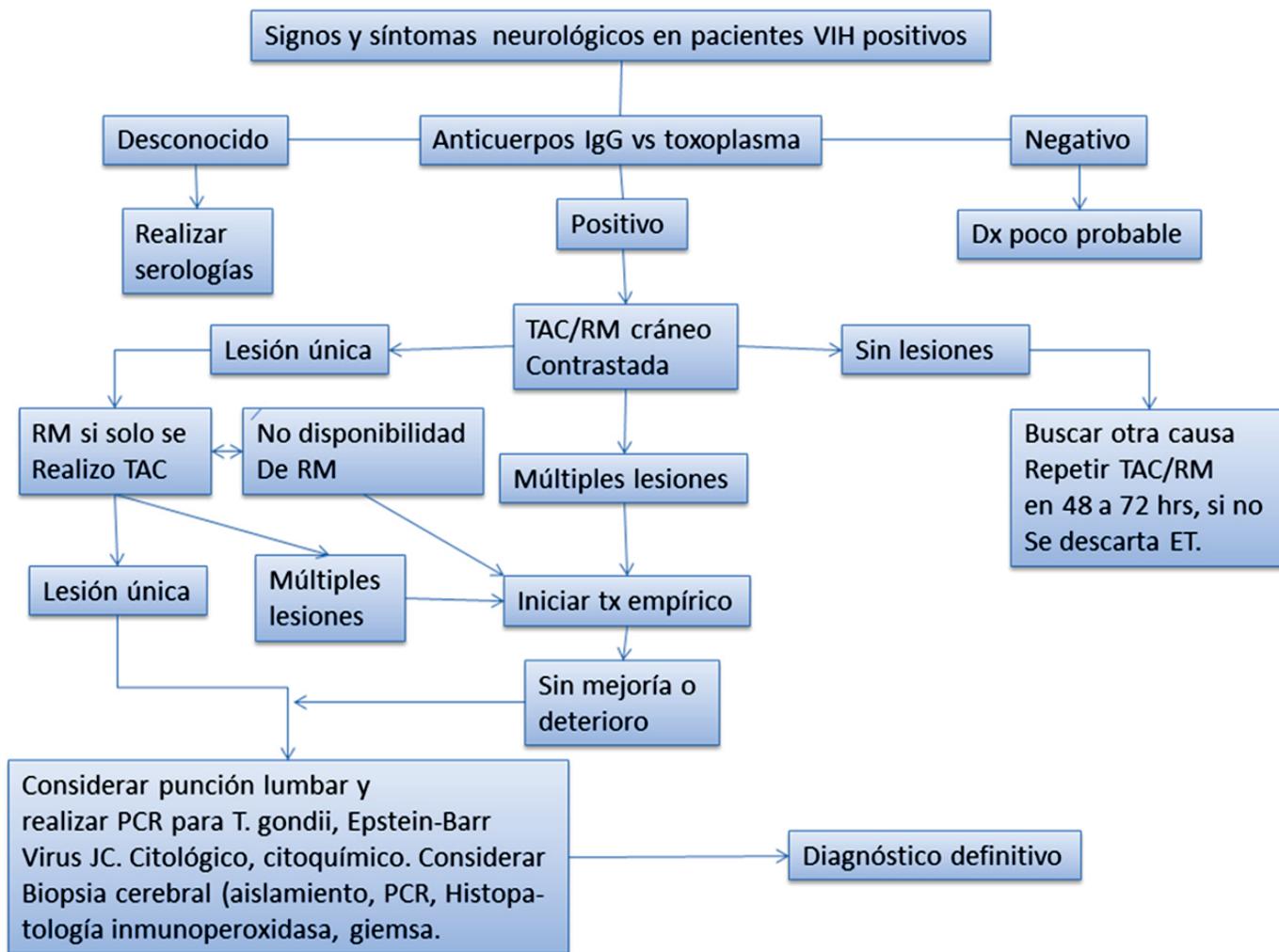


Figura 3. Algoritmo de abordaje y tratamiento para pacientes con VIH y signos y/o síntomas neurológicos sugestivos de neurotoxoplasmosis. VIH: Virus de inmunodeficiencia humana; RM, resonancia magnética; TAC, tomografía axial computarizada; ET, encefalitis por Toxoplasma.

lesiones hipodensas, bilaterales, que se observan mejor a la administración del medio de contraste, con un patrón de anillo que rodea la lesión, existiendo lesiones cerebrales focales en el 70-80% de los pacientes. Estas lesiones tienden a involucrar a los ganglios basales y la unión corticomedular hemisférica. La resonancia magnética RM es más sensible que la TC y por lo tanto es la técnica de imagen de elección, especialmente en pacientes sin alteraciones neurológicas focales. A pesar de que la encefalitis toxoplásmica en ocasiones puede causar una lesión cerebral única en la RM, se deben descartar diagnósticos alternativos (sobre todo el linfoma del SNC) (Figura 4).

El linfoma primario del SNC no se puede distinguir de la toxoplasmosis únicamente con base en criterios neurorradiológicos (reforzamiento en anillo al aplicar medio de contraste y el efecto de masa que causan las lesiones). La localización subependimaria sugiere la posibilidad de linfoma. El aumento de la captación de talio 201 de fotón único en la tomografía computarizada por emisión ([201 Tl]-SPECT) es un indicador de malignidad (linfoma del SNC) en

pacientes infectados por VIH. La sensibilidad para esta prueba va desde 86 hasta 100% con una especificidad del 76% al 100%. El flúor 18 [18F]-fluoro-2-desoxiglucosa en la tomografía por emisión de positrones (PET-FDG) es otra técnica de imagen que distingue con precisión entre el linfoma del SNC y lesiones no malignas del cerebro en pacientes con SIDA, donde las áreas de metabolismo de la glucosa se redujo en todos los pacientes con encefalitis por toxoplasma, las áreas con mayor metabolismo de la glucosa se observaron en todos los pacientes con linfoma del SNC.¹⁻⁶

La espectroscopia de resonancia magnética de protones en pacientes con neurotoxoplasmosis revela un aumento en los niveles de lactato y el contenido de lípidos con una disminución en los niveles de colina. En contraste, la espectroscopia por resonancia magnética en pacientes con linfoma del SNC revela ligeramente un aumento en los niveles de colina.

Anomalías de líquido cefalorraquídeo

Las anomalías en el LCR que se pueden encontrar son



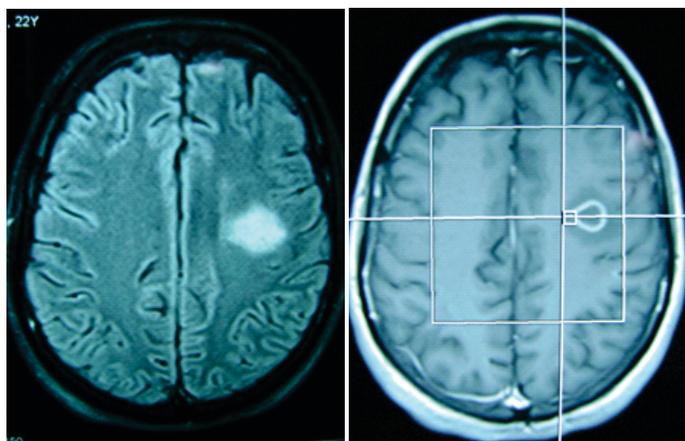


Figura 4. Resonancia Magnética de cráneo de un paciente con una lesión sugestiva de *Toxoplasma gondii* que después fue confirmada por serología. Paciente de la Unidad de VIH del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

la presencia de pleocitosis a expensas de mononucleares e hiperproteorraquia, siendo la hipoglucorraquia poco común. La demostración de la producción intratecal de IgG o IgM en LCR es diagnóstica.¹⁻⁶

Toxoplasmosis en el paciente inmunocomprometido

La causa más común de neurotoxoplasmosis es la reactivación de la infección crónica en pacientes con SIDA, neoplasias malignas, o los trasplantes de órganos, por lo que se debe hacer una evaluación inicial de estos pacientes incluyendo rutinariamente una cuantificación de anticuerpos IgG anti-TG. En los pacientes con SIDA y toxoplasmosis, los títulos de IgG pueden ser bajos, y las pruebas de IgM, IgA y anticuerpos IgE pueden ser negativas.⁷

Diagnóstico diferencial

Entre los principales diagnósticos diferenciales de lesiones cerebrales focales en pacientes infectados por VIH se encuentran el linfoma del SNC y la encefalitis por toxoplasma. En pacientes infectados por VIH con TCD4⁺ <100/μL, que no están recibiendo profilaxis para TG, la presencia de múltiples lesiones en el estudio de imagen es muy sugestivo de encefalitis por toxoplasma. En los pacientes con profilaxis, o aquellos con una lesión cerebral única, el diagnóstico diferencial incluye el linfoma del SNC, abscesos por hongos, enfermedad por micobacterias o citomegalovirus, o sarcoma de Kaposi. La ausencia de anticuerpos anti-TG IgG en suero es un fuerte argumento en contra del diagnóstico de la encefalitis por toxoplasma.⁵⁻⁸

Tratamiento

El tratamiento de la encefalitis por toxoplasmosis asociada a SIDA es dividido en una fase aguda y una de mantenimiento. La terapia aguda debe ser administrada por lo menos 3 semanas, y preferentemente por 6 semanas si se tolera. La prolongación de la terapia aguda es requerida en pacientes con enfermedad severa quienes no han logrado una

respuesta completa. Después de eso, la terapia de mantenimiento se continúa para evitar recaídas. La mejoría de la función inmune lograda por los agentes antivirales apoya su inicio temprano en pacientes con toxoplasmosis. En la actualidad, no hay evidencia definitiva de desarrollo de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) por inicio de Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA) en pacientes con encefalitis por toxoplasmosis.¹

Profilaxis primaria

Las personas seronegativas para TG infectadas con VIH deben ser instruidos acerca de las medidas para prevenir esta infección. Estos individuos deben comer carne solo si se encuentra perfectamente cocida, y deben lavar sus manos después de tocar carne cruda. Frutas y vegetales deben ser lavados antes de su consumo. Deben evitar contacto con materiales que puedan estar contaminados con heces de gatos como manipulación de cajas de arena para gatos y promover el uso de guantes durante practicas de jardinería. Las heces de gato deben de ser tiradas todos los días para evitar la maduración de los ooquistes y las cajas de arena deben ser limpiadas con agua hirviendo durante 5 minutos. La profilaxis primaria contra TG está recomendada en personas con VIH con conteo de células CD4⁺ <200/μl o si una infección oportunista y/o neoplasia maligna se desarrolla. Trimetopim-sulfametoxazol (TMP/SMX), pirimetamina-dapsona y pirimetamina-sulfadoxina son efectivos en la prevención de encefalitis por toxoplasma en pacientes infectados con VIH.¹

Descontinuación de la profilaxis

Aunque estudios *in vitro* indican que la TARAA no restaura totalmente la respuesta inmunitaria mediada por células contra TG en todos los pacientes con VIH, su uso ha sido asociado con disminución en la mortalidad y la incidencia de infecciones oportunistas. Estos hallazgos impulsaron estudios que exploraran la seguridad de la discontinuación de la profilaxis contra ciertos patógenos oportunistas en pacientes que reciben TAR. Estudios observacionales y randomizados indican que es seguro discontinuar profilaxis contra TG en adultos y adolescentes con conteo de células CD4⁺ mayores a 200/μl en un promedio de 8 meses, con recuento de células CD4⁺ de 300/μl al inicio del estudio y con carga viral indetectable.¹

Tratamiento Agudo

La pirimetamina es considerada la piedra angular en el tratamiento de toxoplasmosis. La combinación de pirimetamina (un inhibidor de la dihidrofolato reductasa) con sulfadiazina (un inhibidor de la dihidrofolato sintetasa) es el régimen estándar. Este régimen exhibe actividad sinérgica por que provoca un bloqueo secuencial en la síntesis de ácido fólico. Las sulfonamidas de sulfadiazina y trisulfapirimidinas son menos efectivas. Los pacientes que reciben pirimetamina deben recibir también ácido folínico para prevenir los efectos adversos hematológicos. La dosis recomendada de ácido folínico es 10-20 mg VO por día. Altas dosis quizás sean necesarias en pacientes con supresión medular persistente.¹⁻⁹

La primera opción de tratamiento es 6 semanas con sulfadiazina (1.0-1.5g VO c/6 hrs) asociado con pirimetamina (100-200mg dosis de impregnación, seguido de 50mg VO diariamente) y ácido fólico (10-20mg VO diariamente). La segunda asociación utilizada es TMP-SMX (5/25mg/Kg VO o IV c/12 hrs por 4-6 semanas). Este último esquema terapéutico es poco común en la mayoría de los países desarrollados. Sin embargo, hay muchos estudios observacionales que confirman la eficacia y seguridad demostradas en el único ensayo clínico aleatorizado. Un régimen alternativo para pacientes que no toleran las sulfas es la combinación por 6 semanas de pirimetamina (100-200 mg dosis de impregnación, seguido de 50mg diariamente), clindamicina (600-900mg VO o IV c/6 hrs) y ácido fólico (10-20mg VO diariamente). Tratamientos más largos pueden ser apropiados si los diagnósticos clínicos o radiológicos muestran que ha habido una respuesta incompleta o el grado de afección sigue siendo extensa después de 6 semanas.⁶ La combinación de pirimetamina con clindamicina es tan efectivo como pirimetamina con sulfadiazina durante la fase aguda de la terapia, siendo el rash y la diarrea los efectos adversos más comunes. Cuando existen lesiones cerebrales expansivas con efecto de masa y casos de encefalitis difusa, el uso de corticosteroides está aprobado; mientras el uso de agentes anticonvulsivos se reserva cuando hubo el antecedente de crisis convulsivas. Sin embargo, su uso profiláctico no es recomendado.⁶

Los pacientes con encefalitis por toxoplasmosis típicamente demuestran una mejoría rápida después del inicio del tratamiento adecuado. La mejoría neurológica se observa en 51% de los pacientes al día 3, y en el 91% al día 14. Así, la biopsia de cerebro debe ser considerada cuando no hay una mejoría clínica a los 10-14 días de terapia, o cuando hay un deterioro al día 3. La mayoría de los pacientes también experimentan una mejoría radiológica a la tercera semana de tratamiento. Por lo tanto, los estudios neuroradiológicos deben ser repetidos a las 2-4 semanas después de iniciado el tratamiento.¹⁰

Terapia de mantenimiento

Hoy en día los regímenes anti-TG no erradican los quistes del tejido. Esta es la explicación del porque, en ausencia de TAR, 50-80% de los pacientes con SIDA que no reciben terapia de mantenimiento experimentan recaída de encefalitis por toxoplasmosis a los 12 meses. Por lo tanto estos pacientes deben ser puestos en regímenes de mantenimiento una vez terminada la fase aguda del tratamiento. La terapia de mantenimiento por lo general utiliza los mismos fármacos utilizados para el tratamiento primario, pero en dosis más bajas. Un estudio randomizado, prospectivo, no mostró diferencias significativas en los resultados clínicos de pacientes tratados con terapia de mantenimiento a base de pirimetamina con sulfadiazina contra pirimetamina con clindamicina.¹⁻⁸

Conclusiones

La infección por TG en pacientes con VIH/SIDA es la principal causa de lesiones focales en SNC que ocasionan

alteraciones neurológicas focales. La incidencia de esta infección ha ido en disminución en relación con la introducción de TAR y diagnóstico oportuno de la infección por VIH. La principal manifestación de esta infección ocurre en SNC pero también se puede presentar en músculo esquelético, tejido cardíaco y globos oculares. Las pruebas serológicas para detectar la presencia de anticuerpos contra el parásito representan un método rápido, validado y económico para el diagnóstico. El tratamiento constituye una fase de tratamiento agudo, con una fase de sostén, siendo el esquema de pirimetamina y sulfadiazina el más recomendado.

Referencias bibliográficas

1. Montoya JG, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia:Churchill Livingstone, 2000; 2858-2888.
2. Nissapatorn V. Toxoplasmosis in HIV a living legacy. Department of Parasitology, Faculty of Medicine, University of Malaya, 50603 Kuala Lumpur, Malaysia. 2009; Vol 40; 1158-1178.
3. Alarcon Guzmán T, Bolaños León E, Alarcón Avilés T. Toxoplasmosis cerebral en pacientes con sida. *Rev Mex Neuroci* 2004;5:404-411.
4. Review of the Series "Disease of the Year 2011: Toxoplasmosis" Pathophysiology of Toxoplasmosis"
5. Montoya JG, Liesenfeld O. Seminario de Toxoplasmosis. Artículo de revisión *The Lancet* 2004; 363:1965-76.
6. Pereira-Chiocola VL, Vidal JE y S Chunlei. *Toxoplasma gondii* infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future Microbiology* 2009;4: 1363-1379.
7. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Harring JA. Multiplex detection of IgM and IgG class antibodies to *toxoplasma gondii*, *rubella virus*, and cytomegalovirus using a novel multiplex flow immunoassay. *American society for microbiology* 2010;17(11).
8. Smego RA, Orlovic Dragana, Wadula J. An algorithmic approach to intracranial mass lesions in VIH/AIDS. *Int J STD AIDS* 2006; 17:271-276.
9. Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: a history of clinical observations. *Int J Parasitol* 2009; 39(8): 895-901.
10. Meira CS, Vidal JE, Costa-Silva TA, Frazatti-Gallina N, Pereira-Chiocola VL. Immunodiagnosis in cerebrospinal fluid of cerebral toxoplasmosis and HIV-infected patients using *Toxoplasma gondii* excreted/secreted antigens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;71: 279-285.



© Diarrea infecciosa en VIH

Sánchez-Martínez J. Antonio^a, Solís-Manzano M. Luciano^a

Resumen

La diarrea es el síntoma gastrointestinal más frecuente en los pacientes infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). En los pacientes con menos de 50 linfocitos CD4 aumenta la probabilidad de desarrollar diarrea hasta en un 48.5% en un año y 74.3% a los dos años. Otros aspectos importantes que influyen en la prevalencia de la diarrea son la ubicación geográfica y los hábitos sexuales.

La condición inmunológica del paciente y el apego a la Terapia Antirretroviral (TAR) guardan una estrecha relación con el agente etiológico del cuadro diarreico, representando un reto diagnóstico por la gran variedad de agentes comunes y patógenos oportunistas que solo afectan a este tipo de pacientes.

Palabras clave: *diarrea, enteritis, infecciones oportunistas, SIDA, VIH.*

Infectious diarrhea in HIV

Abstract

Diarrhea is the most frequent gastrointestinal symptom on patients infected by the Human Immunodeficiency Virus (HIV). On patients with less than 50 lymphocytes, the likelihood of developing diarrhea increases in a 48.5% in a year and a 74.3% in 2 years. Other important aspects that have an influence on the prevalence of diarrhea are the geographical location and sexual habits.

The patient's immunological condition and the attachment to the antiretroviral therapy (ART) keep close relation with the diarrheal profile's etiological agent, representing a diagnostic challenge due to the variety of common agents and opportunistic pathogens that only affect these patients.

Key words: *AIDS, diarrhea, enteritis, HIV, opportunistic infections.*

^a. Médico Pasante en Servicio Social asignado a la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
Contacto: Sánchez-Martínez J. Antonio. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México.
Correo electrónico: piensa@gmail.com
Sánchez-Martínez J. A. y Solís-Manzano M. L. Diarrea infecciosa en VIH. *Rev Med MD* 2011;3(2):85-91.

Introducción

Los cuadros diarreicos agudos y crónicos son entidades comunes en la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), incluso siendo enfermedades definitorias de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) cuando ocurre por algunos patógenos en específico. La diarrea en VIH es una causa importante de morbilidad y mortalidad asociada a los trastornos hidroelectrolíticos y a la pérdida de peso que supone.¹ En la era antes de la aparición de la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TAR) se tenía estimado que un paciente infectado con VIH tenía desde 40 hasta un 80% de posibilidad de presentar cuadros diarreicos en algún momento de la enfermedad.² En la actualidad, en países subdesarrollados es la 2da causa de diagnóstico de infección por VIH.³ En los pacientes con VIH/SIDA los cuadros diarreicos representan un reto diagnóstico ya que no solo son causados por agentes comunes, sino que también se extiende a patógenos que sólo ocurre en este tipo de pacientes.

Definición

Diarrea se define como la expulsión de heces no formadas o anormalmente líquidas, con una mayor frecuencia de defecación, tres o más veces por día o por lo menos 200 gramos al día. Se clasifica por tiempo de evolución en aguda si dura hasta 14 días, persistente si la duración es de 14 a 28 días y crónica si el tiempo es mayor a 28 días.

Etiología

Se habla de diarrea infecciosa cuando ésta es originada por algún microorganismo ya sea bacteria, protozoario, virus u hongo acompañándose frecuentemente de náusea, vómito, fiebre o espasmos abdominales. Se puede identificar el agente causal hasta en el 80% de los casos y el conocimiento de los principales agentes etiológicos ayuda a reducir la morbilidad y mortalidad de la infección. Infecciones como cryptosporidiasis ocurren con más frecuencia en pacientes infectados con VIH que en individuos sanos; algunos agentes como *Mycobacterium Avium complex* (MAC), *Isospora* spp y *Cyclospora* spp producen diarrea casi exclusivamente en pacientes seropositivos para VIH. La causa de estas infecciones, se debe a que el VIH tiene un impacto en el

aparato digestivo, en particular en intestino, durante todos los estadios de la infección. Siendo el intestino el sitio donde existe mayor depleción de linfocitos CD4⁺, además de que la replicación viral causa cambios en la interfase celular existente en las mucosas y altera la fisiología de la flora residente.⁶ En cambio las infecciones por *Clostridium Difficile*, *Shigella*, *E. coli* y *Campylobacter* ocurren independientemente de la condición del paciente (Cuadro 1).

Diarrea causada por parásitos

Las infecciones producidas por parásitos han sido estudiadas a profundidad en la infección por VIH, debido a que microorganismos como *Cryptosporidium parvum*, *Microsporidium*, *Cyclospora cayetanensis* e *Isospora belli* son los principales causantes de diarrea en pacientes con VIH. Aunque se ha reportado que *Blastocystis* es una causa importante de diarrea en pacientes *naïve* a terapia antirretroviral.⁷ Otros parásitos más comunes en contexto general como *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris lumbricoides* y *Ancylostoma duodenale* tienen menos importancia epidemiológica. Los portadores de VIH que tienen valores de CD4⁺ menores a 200 células/uL tienen un alto riesgo de tener diarrea independientemente del agente causal en comparación con los que tienen 500 o más.

Isospora belli

Es un parásito intestinal referida como coccidia. Es muy común en países en vía de desarrollo, sobretodo en áreas tropicales y subtropicales, la infección resulta de la ingesta de ooquistes esporulados en agua o alimentos contaminados. En pacientes inmunocompetentes, la infección es asintomática o puede causar un cuadro de diarrea autolimitada leve, mientras en personas inmunodeprimidas causa diarreas crónicas con síndrome de desgaste físico.

Manifestaciones clínicas

Aparte del cuadro diarreico, en pacientes inmunodeprimidos causa dolor abdominal, náuseas, fiebre, cefalea, malestar general, vómito y pérdida de peso. Sin embargo, no se trata de una infección invasiva por lo que no hay sangre en heces. Afecta principalmente intestino delgado y a veces se extiende hasta colon.³ Este patógeno es definitorio de SIDA. Ocasionalmente causa enfermedad biliar.

Diagnóstico

Se realiza con el examen de heces, en donde se identifican los ooquistes. Estos tienen una pared externa autofluorescente en azul verdoso al microscopio con luz ultravioleta (frotis en fresco). También se pueden teñir con la técnica modificada de Ziehl Neelsen (Figura 1A). En biopsias intestinales es posible observarla dentro de los enterocitos en varias formas: ezquizontes, merozoitos, macrogametos, microgametos y ooquistes. Han sido demostradas lesiones extra intestinales en ganglios linfáticos adyacentes a los intestinos. Puede llegar a documentarse eosinofilia en la biometría hemática.⁴

Tratamiento

La restauración inmune con TAR se asocia con resolución de los síntomas y menores recaídas. La falla al tratamiento se

Cuadro 1. Agentes etiológicos de diarrea en pacientes con VIH según cifras de CD4

CD4 > 200 células

Giardia lamblia
Entamoeba histolytica

CD4 < 200 pero > 50 células

Salmonela Invasiva/sistémica
Enteritis bacteriana invasiva
Clostridium difficile

CD4 < 50 células

MAC (*Mycobacterium avium complex*)
Cryptosporidium parvum
Microsporidium
Isospora belli
Cyclospora

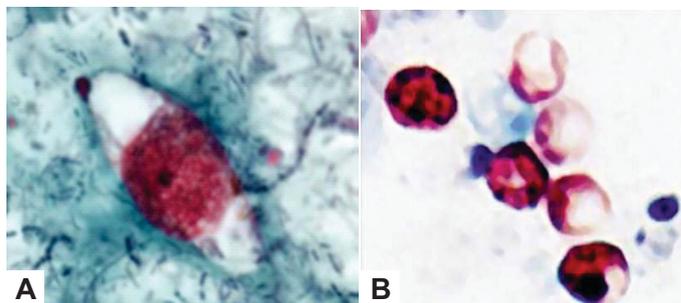


Figura 1. A, *Isospora belli* en una tinción de safranina. Imagen tomada de la Librería del Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA. B, imagen de *Cryptosporidium* en tinción de auramina-rodamina. Tomada de Centers for Disease Control DpDx: Cryptosporidiosis <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Cryptosporidiosis.html>.

define como persistencia o incremento de la diarrea así como de los síntomas sistémicos después de 5 a 7 días de tratamiento, en estos casos se puede dar una segunda etapa de tratamiento con otros fármacos como macrólidos, espiramicina y roxitromicina, diclazuril o nitazoxanida.⁸

Cryptosporidium

El género *Cryptosporidium* pertenece a la clase Coccidia. La forma infectante y a la vez el único estado exógeno de *Cryptosporidium* corresponde al ooquiste, elemento de resistencia del parásito que permite la diseminación de la infección. Su pared está compuesta por tres capas visibles al microscopio electrónico. En Europa, *C. parvum* es la especie más vinculada a criptosporidiasis en humanos, mientras que *C. hominis* es prevalente en el norte de América y en algunos países de Sudamérica, África y Australia (Figura 1B).⁵

Epidemiología

La Criptosporidiasis se transmite por consumo de agua y alimentos contaminados. En VIH/SIDA tiene una prevalencia del 14 y 24% en países desarrollados y no desarrollados, respectivamente. Los países con más incidencia son Estados Unidos y el Reino Unido. Existen varios factores que contribuyen al desencadenamiento de brotes de criptosporidiasis: la notable resistencia de estos ooquistes frente al tratamiento con cloro y derivados al igual que la ineficacia de los filtros utilizados en las plantas potabilizadoras.⁵

Poblaciones de riesgo

En las últimas décadas, *Cryptosporidium* ha emergido como consecuencia de la aparición del SIDA. En presencia de alteraciones de la inmunidad, en particular de los linfocitos CD 4⁺, *Cryptosporidium* puede generar afectación crónica e incluso la muerte del paciente. En algunos casos se pueden producir formas extraintestinales de la infección. En un estudio (Corti *et al*), demostraron la presencia de *Cryptosporidium* spp. en secreciones broncopulmonares de pacientes con enfermedad VIH/SIDA avanzada. Se ha reportado una mayor incidencia de infecciones por este parásito al comienzo y durante la temporada de tormentas, así como un ligero pico estacional en el otoño. La cría de ganado, cabras y posiblemente ovejas, ha sido relacionada con brotes en humanos.⁹

Manifestaciones clínicas

El signo clínico más común de la criptosporidiosis es la diarrea, presente en el 92% de los casos. En pacientes VIH/SIDA, ocasiona cuadros más graves y prolongados. Las manifestaciones clínicas y la aparición de complicaciones extraintestinales dependerán del recuento de linfocitos CD4⁺ cuando este número es superior a 200 células la infección se autolimita; si este valor se encuentra entre 50 y 100 células se vuelve crónica e inclusive extenderse extraintestinalmente, y cuando el número es inferior a 50 el curso de la enfermedad puede ser fulminante.⁸ La ubicación extraintestinal más frecuente es la vía biliar extrahepática, con desarrollo de colecistitis aguda gangrenosa. También se han descrito casos de criptosporidiosis en la vía biliar intrahepática, gástrica, esofágica, pancreática, respiratoria y en el oído medio. La infección por *C. parvum* suele ocasionar síntomas limitados al tracto gastrointestinal, a diferencia de *C. hominis*, que puede asociarse con manifestaciones extraintestinales como dolor articular, cefalea recurrente, debilidad y fatiga.⁵

Diagnóstico

El método considerado como estándar de oro es la tinción de ooquistes en heces con la técnica de Kinyoun modificada. Han surgido nuevos métodos de diagnóstico como el ELISA para detección de *Cryptosporidium* en heces cuya sensibilidad y especificidad es de 80.1% y 100% respectivamente aunque por ahora su principal utilidad se encuentra en estudios epidemiológicos extensos. También pueden emplearse tinciones para microscopía de fluorescencia. Los métodos de sedimentación son los más usados en el diagnóstico parasitológico, y se considera a la técnica de Telemann modificada el método de elección.⁶ Las pruebas directas de anticuerpos fluorescentes son ampliamente utilizadas en muestras ambientales y de materia fecal, debido a su elevada sensibilidad (98,5-100%) y especificidad (96 - 100%).

Tratamiento

En individuos inmunodeprimidos, la frecuencia y la sintomatología de la infección disminuye al iniciar TAR.⁷ En modelos *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado que los inhibidores de la proteasa, como ritonavir, indinavir, y saquinavir además de inhibir la replicación del VIH poseen actividad contra *Cryptosporidium* lo que convierte a la TAR en el tratamiento ideal.⁵ Aunque las medidas generales de higiene y el tratamiento del agua de consumo constituyen las principales medidas de prevención. En un estudio se administraron azitromicina a dosis de 500mg diarios y paromomicina 500mg 4 veces al día o 1 g dos veces al día por 1 semana juntos, se reportó una disminución del volumen y frecuencia de las heces. Otra opción terapéutica es utilizar nitazoxanida a dosis de 500mg 2 veces al día por 3 días, medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento en pacientes con VIH.⁴

Blastocystis

Es uno de los parásitos con mayor distribución mundial que se trasmite por la vía fecal-oral. Existen 9 subtipos de acuerdo a su ARN, los reservorios más comunes son pájaros y primates. La infección se atribuye generalmente a pobre higiene, exposición a los animales ya mencionados, consumo de carne y agua contaminada. Es el parásito que más

comúnmente se idéntica en heces fecales aunque su relevancia como patógeno es controvertida.

Manifestaciones Clínicas

En cuanto a los signos y síntomas más comunes de *Blastocystis* son la diarrea y el dolor abdominal, además de síntomas inespecíficos como náusea, anorexia y flatulencias. Cabe mencionar que no ha habido reportes de disentería asociada a este parásito o evidencia endoscópica de invasión intestinal. Aunque se ha asociado a lesiones cutáneas como urticaria y a síndrome de intestino irritable.

Diagnóstico

El diagnóstico de este patógeno se realiza con las técnicas comunes para protozoarios tales como tinciones, observación directa del patógeno en heces, cultivos, técnicas de PCR o técnicas de inmunoensayos (Figura 2A). Debido a la controversia del papel de este parásito en el desarrollo de enfermedades, se recomienda la realización de 3 muestras seriadas de exámenes coprológicos para determinar si la presencia del mismo es la causa del cuadro diarreico. Además de que existe como consenso de expertos el considerar una muestra con más de 5 parásitos por campo, como escrutinio de diagnóstico de infección por *Blastocystis*.

Tratamiento

Hay mucha controversia sobre si dar o no manejo terapéutico para esta infección, sin embargo en nuevos estudios se menciona que es una vez que se descarta la presencia de otro agente (*Giardia lamblia* o *Entamoeba histolytica* –agentes más comúnmente encontrados junto con *Blastocystis*–) el medicamento de primera línea es metronidazol o trimetoprim con sulfametoxazol en quienes no toleran el primero. Teniendo una respuesta de 90% en la de disminución de los síntomas.

Cyclospora

Cyclospora cayetanensis, una coccidia de la familia *Eimeriidae* se adquiere con la ingestión de agua o alimentos contaminados. Sus ooquistes son muy resistentes y sobreviven a diversas condiciones ambientales incluso a la congelación, la esporulación es necesaria para la infección y requiere al menos 7 días fuera del hospedero (Figura 2B).

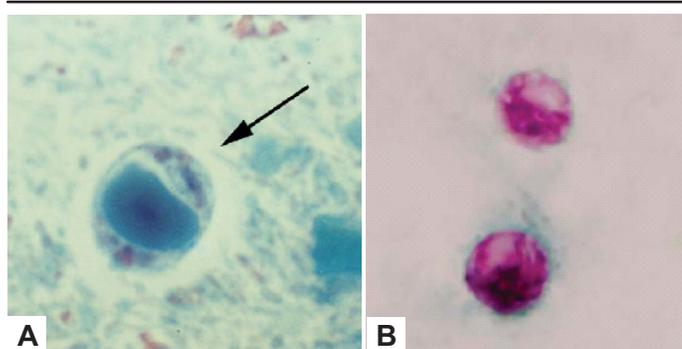


Figura 2. A, tinción tricrómica donde se muestra un quiste de *Blastocystis*. Imagen tomada de la Colección Herman Zaiman. Sociedad Americana de Medicina Tropical e Higiene. B, tinción kinyoun modificado en el que se observa *cyclospora cayetanensis*. Imagen tomada de la librería de CDC, Atlanta GA.

Epidemiología

Sus infecciones pueden ocurrir en todo el mundo esporádicamente o en brotes, con predominio en países subdesarrollados con clima tropical o subtropical, aunque se ha descrito como una causa de diarrea de viajero no se encuentra entre los principales microorganismos, la ciclosporiasis es una reconocida infección oportunista en pacientes con VIH y otras condiciones de inmunosupresión. El humano es el único hospedero reconocido y tiene una prevalencia menor del 0.5% en países desarrollados.⁸

Manifestaciones clínicas

Sus manifestaciones son variadas, la infección asintomática es más común en países subdesarrollados particularmente en adultos sugiriendo que una previa exposición podría inducir algún grado de inmunidad, sin embargo esta forma también se puede presentar en pacientes con VIH. La infección sintomática es más probable que se presente en ausencia de exposición previa, por lo tanto es más común en niños, después de una incubación de 7 días en promedio la sintomatología inicia de manera abrupta incluyendo diarrea, fatiga, anorexia, mialgias, dolor abdominal, flatulencias y náuseas, presentándose fiebre solo en el 25% de los casos.⁸ Esta enfermedad puede comprometer la vida en pacientes inmunocomprometidos, la diarrea tiende a ser más severa, prolongada y con pérdida de peso con mayor frecuencia en pacientes con SIDA. Las manifestaciones extraintestinales son poco frecuentes, como síndrome de Reiter y Guillain-Barré después una infección por *Cyclospora*. En pacientes con SIDA puede afectar la vía biliar.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la identificación microscópica del ooquiste en muestras de heces. La aparición del ooquiste puede preceder las manifestaciones clínicas pero usualmente dejan de observarse al mismo tiempo que desaparece la sintomatología. Aunque su ooquiste mide aproximadamente el doble que el de *Cryptosporidia*, pueden confundirse si no son medidos. Este organismo tiene resistencia ácida variable en tinción Ziehl-Neelsen modificada o Kinyoun y estas técnicas son superiores a la examinación de rutina en fresco. Si se encuentra disponible, la demostración de autofluorescencia azul del ooquiste bajo epifluorescencia ultravioleta en microscopía es rápida y sensible aunque no específica, tinciones adicionales incluyen auramina, safranina y lactofenol azul de algodón.⁸

Ensayos de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y específicas para especies han sido desarrolladas que pueden detectar incluso bajas concentraciones del ooquiste en heces, aunque esta prueba puede ser más sensible que los métodos convencionales, no se encuentra disponible y requiere validación adicional en la clínica. Citometría de flujo se ha propuesto como una alternativa. Anticuerpos a *Cyclospora* pueden ser detectados pero las pruebas serológicas aún no están disponibles comercialmente.

El diagnóstico también puede hacerse mediante histopatología en microscopio electrónico con aspirados de yeyuno o biopsia, a pesar de una endoscopia normal, la arquitectura histológica del intestino delgado está alterada, con atrofia de las vellosidades, inflamación aguda y crónica

de la lámina propia y dilatación vascular. Secciones de tejido pueden revelar *Cyclospora* en una región supranuclear dentro del citoplasma, a diferencia de *Cryptosporidia* que se encuentra en la superficie de los enterocitos.

Tratamiento

El tratamiento recomendado es trimetoprim-sulfametoxazol, una tableta (160 mg trimetoprim/800 mg sulfametoxazol) dos veces al día es la dosis usual en adultos con función renal normal, en caso de niños la dosis es de 5mg/kg en base a trimetoprim dos veces al día, por 7 días en caso de pacientes inmunocompetentes y por 7 a 10 días en caso de pacientes con VIH. La terapia de supresión con 160 mg trimetoprim/800 mg sulfametoxazol tres veces a la semana se recomienda en pacientes con VIH debido a la tasa de recurrencia de casi 50% en esta población.

Pacientes que no toleren el trimetoprim-sulfametoxazol pueden tratarse con ciprofloxacino 500 mg dos veces al día por 7 días. Si la terapia de supresión está indicada, puede utilizarse 500 mg tres veces a la semana.

Recientemente la nitazoxanida 500 mg dos veces al día por 7 días se ha utilizado con éxito en pacientes inmunocompetentes pero aún faltan estudios que demuestren su eficacia en pacientes con VIH.^{8,9}

Diarrea por hongos

Microsporidium

Las microsporidias han sido consideradas como parásitos, sin embargo en análisis filogenéticos se ha encontrado mayor asociación con los hongos que con los protozoos. Es un organismo eucariote intracelular obligado. Las especies que afectan a los humanos son: *Nosema*, *Vittaforma*, *Brachiola*, *Pleistophora*, *Encephalitozoon*, *Enterocytozoon*, *Septata* y *Trachipleistophora*. La infección por este organismo afecta especialmente a intestino delgado y puede invadir el tracto biliar si la infección progresa.³ Otros órganos afectados incluyen el hígado, riñones, senos paranasales y cerebro. Sus complicaciones son más frecuentes en pacientes con cuentas de CD4⁺ por debajo de 100 células.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas más comunes aparte de la diarrea son: fiebre,

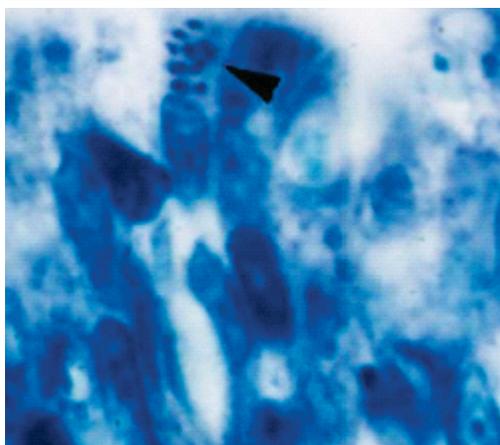


Figura 3. Tinción de Giemsa de una biopsia intestinal donde se observan múltiples microsporidias

malestar generalizado, pérdida de peso, náusea y anorexia. En pacientes inmunocomprometidos es más común que la diarrea sea crónica con atrofia progresiva del epitelio intestinal, problemas de mala absorción y desnutrición. Se ha reportado neumonía hasta en 22% de los casos.⁸

Diagnóstico

Es posible identificar al microorganismo en orina, heces y secreciones del tracto respiratorio. Las biopsias de yeyuno e íleon tienen más sensibilidad diagnóstica en comparación de las del duodeno (22 vs 12%) (Figura 3). Puede utilizarse la técnica de microscopía electrónica la cual se considera el estándar de oro. Para la microscopía de luz, la tinción tricrómica modificada de Gomori tiene mejor desempeño en la búsqueda de microsporidias que las técnicas de Kinyoun, Giemsa, técnicas monoclonales e inmunofluorescencia indirecta.

Tratamiento

La TAR se considera como el tratamiento inicial. Sin embargo en casos severos, se utiliza en conjunto albendazol de 2 a 4 semanas. Se han utilizado también otros fármacos con resultados variables como furazolidona, sinefungina, azitromicina, itraconazol, fluconazol, octreótido y nitazoxanida.

Diarrea asociada a bacterias

Aunque aislar enterobacterias en el tracto gastrointestinal de un paciente inmunocomprometido ha sido interpretado como colonización debido a la ausencia de manifestaciones clínicas comportándose como un portador asintomático, la diarrea por estos microorganismos ocurre frecuentemente.¹⁰

Las bacterias aisladas son las mismas que las detectadas en pacientes inmunocompetentes: *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Shigella*, sin embargo, los pacientes inmunocomprometidos están en mayor riesgo de infecciones prolongadas y enfermedades invasivas particularmente por *Salmonella* no tifoidea y *Campylobacter jejuni*.

Enfermedad avanzada por VIH está asociada a un aumento de riesgo entre 198 y 304 veces de una infección invasiva y en diversos sitios por *Salmonella*. En el caso de *C. jejuni*, otro organismo asociado comúnmente a diarrea en inmunocompetentes, es una causa importante de enfermedad invasiva y de morbilidad y mortalidad en pacientes con VIH, con una incidencia promedio 39 veces más alta que en pacientes sin VIH. Además, en pacientes con VIH es más probable que tengan una enfermedad debilitante requiriendo periodos prolongados con antimicrobianos, con una mortalidad reportada por enfermedad invasiva de 33%.¹¹

No hay diferencia aparente entre la condición inmune y las especies aisladas de *Shigella*, aunque hay un incremento de aproximadamente 20 veces el riesgo de desarrollar gastroenteritis en pacientes con SIDA que portan la bacteria en comparación con la población general.¹²

En un estudio de tendencias de la etiología de diarrea se propone a *C. difficile* como la causa más común de diarrea en pacientes adultos infectados con VIH en los Estados Unidos.¹¹

Enteritis asociada a VIH

Definición

La enteropatía por VIH se define como un cuadro de diarrea crónica, malnutrición y desgaste físico que se presenta en un paciente en el que no se identifican con las herramientas diagnósticas disponibles el o los agentes patógenos que puedan asociarse directamente a la enfermedad.¹³

Antecedentes y fisiopatología

En los pacientes infectados por VIH que presentan enfermedades asociadas a SIDA Koltrer *et al* en 1987 demostraron que se presenta una alteración en los enterocitos donde las relaciones microvellosidades/tamaño y microvellosidades/criptas se encuentran disminuidas con respecto a los controles normales, también en dichas investigaciones y utilizando tintines de inmunofluorescencia se observaron una disminución de inmunoglobulina (Ig)A así como un incremento relativo de IgM en intestino delgado y colon, sin embargo en dichas investigaciones, la disminución de IgA en plasma no se pudo correlacionar las concentraciones alteradas de IgA en suero.^{13,14}

La teoría inicial en donde se atribuye directamente al VIH como causa infecciosa de las células tanto dentro del epitelio como de la lámina propia ha perdido fuerza tras la identificación de virus atípicos que raramente eran buscados en el tracto gastrointestinal de pacientes con diarrea asociada a VIH/SIDA.

En 1998 Cunningham *et al* identificaron rotavirus y adenovirus por medio de enzimo-inmunoanálisis, microscopía electrónica y/o análisis en cultivos celulares. Éstos 2 virus fueron encontrados en más del 50% de los pacientes con VIH que presentaban síntomas de diarrea, así como en menos de 15% en pacientes VIH negativos y en menos del 20% en los pacientes positivos para VIH que se encontraban asintomáticos y sin diarrea.

La patogénesis de la enfermedad por VIH en el tracto gastrointestinal se explica debido a que el tejido linfóide asociado a intestino (*gut-associated lymphoid tissue*, GALT) es un sitio temprano de replicación del VIH así como de disminución de células T CD4⁺. Por lo tanto la enteropatía por VIH se asocia con un aumento en la inflamación y activación inmune así como una disminución en la capacidad de reparación y regeneración de la mucosa debido a la disminución en la expresión de genes que regulan la reparación de la barrera epitelial y la función metabólica del aparato digestivo, dichos cambios coinciden con un decremento en genes relacionados con la transcripción de la activación inmune y la inflamación así como de otros genes asociados a apoptosis.¹³

Diagnóstico

En los casos en donde la diarrea sea funcionalmente, discapacitante y no exista evidencia de agente etiológico se realizará un abordaje multidisciplinario que incluirá especialistas en gastroenterología, infectología, VIH y oncología.

Hay que considerar siempre el uso de estudios de endoscopia con los pacientes con diarrea y cultivos de heces negativos.

Tratamiento

En aquellos casos en los que se identifique agente causal deberá ser tratado de acuerdo a esquemas terapéuticos establecidos.

La aparición de la TAR ha revolucionado el tratamiento de la infección por VIH reduciendo las infecciones oportunistas y la mortalidad asociada a las complicaciones, por lo tanto la TAR representa la terapia de primera línea en la enteropatía por VIH haciendo que la utilización de ocreótido o de nutrición parenteral sean de uso excepcional en la actualidad.

Con la finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente es aconsejable el tratamiento sintomático con rehidratación oral así como inhibidores de la motilidad intestinal (loperamida 4 mg, seguidos de 2 mg después de cada deposición).¹⁵

Conclusiones

La diarrea en pacientes con VIH es una manifestación frecuente cuyas complicaciones y variedad en la prevalencia de agentes guarda una estrecha relación con el estado clínico de la enfermedad, estado inmunológico y uso de TAR.

Los agentes etiológicos identificados con mayor frecuencia son parásitos y en la Unidad de VIH del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, la diarrea por microsporidiasis es la más común.

Si bien no está contraindicada la terapia empírica para la diarrea en pacientes con VIH se requiere de un abordaje multidisciplinario para su diagnóstico y tratamiento, y aunque la microbiología continúa siendo la primera línea de investigación para la diarrea en VIH, cada día se cuentan con más pruebas diagnósticas que facilitan la detección de patógenos.

En los pacientes sin evidencia de infección pero con sintomatología que merme la calidad de vida, será importante el apoyo en estudios endoscópicos así como tratamiento de soporte con el fin de mejorar calidad de vida y evitar complicaciones secundarias.

Referencias bibliográficas

- Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, *et al*. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001 Feb; 1;32(3):331-351.
- Uppal B, Kashyap B, Bhalla P. Enteric Pathogens in HIV/AIDS from a Tertiary Care Hospital. *Indian J Community Med*. 2009 Jul;34(3):237-242.
- Thom K, Forrest G. Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. *Curr Opin Gastroenterol* 2006 Jan;22(1):18-23.
- Derouin F, Lagrange-Xelot M. Treatment of parasitic diarrhea in HIV-infected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008 Jun;6(3):337-349.
- Collinet-Adler S, Ward HD. Cryptosporidiosis: environmental, therapeutic, and preventive challenges. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Jun; 4;29(8):927-935.
- Tuli L, Singh DK, Gulati AK, Sundar S, Mohapatra TM. A multiattribute utility evaluation of different methods for the detection of enteric protozoa causing diarrhea in AIDS patients. *BMC Microbiol*. 2010;10(1):11.
- Beeching N, Jones R, Gazzard B. Gastrointestinal opportunistic infections. *HIV Medicine*. 12:43-54.
- KATHRYN N SUH PKJSK. *Cyclospora cayentanensis, Isospora belli, Sarcocystis Species, Balantidium coli, and Blastocystis hominis*. Seventh Edition. Elsevier Inc.; 2009.
- Kent AJ, Banks MR. Pharmacological Management of Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010 Sep;39(3):495-507.
- Rossit ARB, Gonçalves ACM, Franco C, Machado RLD. Etiological agents of diarrhea in patients infected by the human immunodeficiency virus-1: a review. *Rev Inst Med trop S Paulo* 2009;51(2).
- Feasey NA, Healey P, Gordon MA. Review article: the aetiology,

- investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Sep;34(6):587-603. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04781.x. Epub 2011 Jul 20.
12. Rossit ARB, Gonçalves ACM, Franco C, Machado RLD. Etiological agents of diarrhea in patients infected by the human immunodeficiency virus-1: a review. *Rev Inst Med trop S Paulo.* 2009;51(2).
 13. Cello JP, Day LW. Idiopathic AIDS Enteropathy and Treatment of Gastrointestinal Opportunistic Pathogens. *Gastroenterology.* 2009 May;136(6):1952-65. Epub 2009 May 7.
 14. George W Beatty MD M. Diarrhea in Patients Infected with HIV Presenting to the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am.* 2010 May;28(2):299-310.
 15. Chhin S, Harwell JI, Bell JD, Rozycki G, Ellman T, Barnett JM, *et al.* Etiology of chronic diarrhea in antiretroviral-naive patients with HIV infection admitted to Norodom Sihanouk Hospital, Phnom Penh, Cambodia. *Clin Infect Dis.* 2006 Oct 1;43(7):925-32. Epub 2006 Aug 24.



Estado nutricional de pacientes VIH positivos

Robles-González Liliana I.^a; Beas-Ibarra Anabel^b; Cano-Saldaña Yanitzin M.^c;
Martínez-Saucedo María Guadalupe^b

Resumen

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es considerada un problema de salud pública, debido al número creciente de casos en el mundo. Esta enfermedad tiene un impacto significativo en el aspecto nutricional, resultado de procesos patológicos como anorexia, daño gastrointestinal con malabsorción y aumento de la tasa metabólica basal secundaria a infecciones sistémicas, aunado a una frecuente depleción de la reserva muscular que se inicia antes del desarrollo del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

El pronóstico de vida de los pacientes ha mejorado con la introducción de la terapia antirretroviral, sin embargo, su situación nutricional ha adquirido nuevas peculiaridades como: redistribución de la grasa corporal, alteraciones gastrointestinales (diarrea crónica, náuseas, vómitos), obesidad, dislipidemias y síndrome metabólico. Es fundamental conocer el estado nutricional de los pacientes para poder realizar una intervención eficaz y eficiente, de manera que se puedan evitar complicaciones asociadas a la desnutrición u obesidad. La adecuada vigilancia del estado nutricional es uno de los pilares del tratamiento de los pacientes con VIH.

Palabras clave: *desnutrición, embarazo, lipodistrofia, nutrición, síndrome metabólico, VIH/SIDA.*

Nutritional condition on HIV patients

Abstract

The infection by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) is considered a public health problem due to the increasing number of cases in the world. This disease has a significant impact on the nutritional aspect result of pathological processes such as anorexia, gastrointestinal damage with malabsorption and augmentation of the basal metabolic rate secondary to systemic infections, tied to a frequent depletion of muscular reserve that initiates before the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) develops.

The patient's life prognosis has improved with the introduction of antiretroviral therapy. However, the nutritional situation has acquired new peculiarities such as body fat redistribution, gastrointestinal alterations (chronic diarrhea, nausea, and vomit), obesity, dyslipidemia and metabolic syndrome. It is fundamental to know the patients' nutritious condition to be able to accomplish an effective and efficient intervention, in order to avoid malnutrition or obesity complications. The adequate observation of the nutritional condition is one of the pillars of HIV patients.

Key words: *AIDS, HIV, lipodystrophy, malnutrition, metabolic syndrome, nutrition, pregnancy.*

a. Licenciada en Nutrición. Adscrita a la Unidad de VIH Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

b. Pasante de la Licenciatura en Nutrición. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

c. Licenciada en Nutrición, Diplomado en Nutrición y Diabetes.

L.N. Liliana Robles. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Tel: (044) 331691773. Contacto al correo electrónico: vihnutricion@gmail.com

Robles-González L, Beas-Ibarra A, Cano-Saldaña Y, Martínez-Saucedo MG. Estado Nutricional de pacientes VIH positivos. *Rev Med MD* 2011;3(2):92-98.

Abreviaciones

VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana
 SIDA, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
 ARN, Ácido ribonucleico
 ADN, Ácido desoxirribonucleico
 TR, Transcriptasa reversa
 IMC, Índice de masa corporal
 CMB, Circunferencia muscular de brazo
 CB, Circunferencia de brazo
 P, Percentil
 NFHL, *Nutrition for Healthy Living*
 TARAA, Terapia antirretroviral altamente activa
 PV, Persona con VIH/SIDA
 DAD, *Data collection of adverse events of antiHIV drugs*
 IP, Inhibidores de la proteasa
 ITRN, Inhibidores de la transcriptasa reversa nucleosidos
 ITRNN, Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosidos
 TB, Tuberculosis

Introducción

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es la manifestación más severa de un espectro de patologías clínicas ocasionadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). La infección por el VIH y el SIDA (VIH/SIDA) son considerados problemas de salud pública, debido al número creciente de casos en el mundo. Esta enfermedad tiene un impacto significativo en el aspecto nutricional, familiar y comunitario del individuo enfermo. Dada su etiología, implica mecanismos como anorexia, daño gastrointestinal con malabsorción y el aumento de la tasa metabólica basal, secundaria a infecciones sistémicas, aunado a la alta frecuencia de depleción de la reserva muscular, que se inicia antes del desarrollo del SIDA y se acentúa con la progresión de la enfermedad.

Aunque el pronóstico de los pacientes con infección por VIH ha mejorado desde la introducción de nuevas terapias encabezadas por los inhibidores de la proteasa, la situación nutricional de los pacientes con VIH sigue siendo un problema clínico en esta población con peculiaridades nuevas, secundarias en parte a las nuevas terapias antirretrovirales, como la pérdida de peso, redistribución de la grasa, alteración de la función gastrointestinal (diarrea crónica, náuseas, vómitos), obesidad y síndrome metabólico.

Antecedentes

El VIH es miembro del género *Lentivirus* y de la familia *Retroviridae*. Es llamado retrovirus, puesto que su genoma ARN es transcrito en ADN dentro de la célula, utilizando la enzima viral, transcriptasa reversa (TR). El ADN entra al núcleo y es integrado dentro del cromosoma celular, provocando una replicación persistente y una propagación del VIH, produciendo posteriormente una marcada reducción de células TCD4⁺ y con ello el desarrollo de infecciones oportunistas y cánceres.¹

Existen estudios que han demostrado una fuerte asociación entre la disminución del Índice de Masa Corporal (IMC) y muerte en pacientes infectados.² Así se observó en un estudio de cohorte realizado en Etiopía, de febrero de 1997 a agosto de 2001, en el que se registró mayor número de defunciones en aquellos individuos con IMC <18.5 kg/m².³

La desnutrición severa y la pérdida de peso han sido problemas comunes desde el inicio de la epidemia de VIH/SIDA. En un estudio de cohorte realizado en Boston, denominado NHFL (*Nutrition for Healthy Living*), se incluyeron a 466 pacientes, de los cuales el 18% tenían una pérdida de peso >10% desde su primera visita, el 21% una pérdida de peso >15% sostenida durante 6 meses y un 8% un IMC <20 kg/m².⁴

En otro estudio realizado en España se observó que respecto a los parámetros antropométricos como circunferencia muscular de brazo (CMB) y circunferencia de brazo (CB), el 91,8% de los pacientes presentaba un percentil de CB inferior o igual al P 50. De la misma manera, al analizar la CMB también se observó que un 91,8% de los pacientes tenían un percentil inferior o igual al P 50, datos que indicaban una severa reducción del compartimiento proteico muscular, con conservación del compartimiento graso.⁵

Otro problema nutricional que enfrentan los pacientes con VIH es el sobrepeso, la obesidad y la lipodistrofia, debido a los avances de los medicamentos retrovirales.⁶ Con respecto a esto, el estudio NFHL mostró que el 27% de las mujeres con VIH presentaban sobrepeso y 31% obesidad, mientras que el 33% de los hombres tenían sobrepeso y 21% obesidad. Asimismo, se reportó un aumento en la prevalencia del sobrepeso del 33% al 40% en hombres y del 27% al 34% en las mujeres. Mientras que la prevalencia de obesidad ha aumentado de 6 a 13% en hombres y del 21% al 29% en las mujeres.⁷ Un estudio realizado en el 2005 en la Universidad de Pensilvania, incluyó a 1689 pacientes, y mostró que la obesidad y el sobrepeso eran más prevalentes que la pérdida de peso ($p < 0.001$), por lo que se concluyó que el estado nutricional del paciente con VIH debe monitorizarse estrechamente, dado que la obesidad puede traer consigo consecuencias metabólicas asociadas con el VIH y el tratamiento antirretroviral.⁶

En Latinoamérica, un estudio con diseño retrospectivo en 203 adultos con VIH/SIDA que asoció el inicio de la terapia antirretroviral con la aparición de sobrepeso u obesidad, mostró que 63% de los pacientes habían ganado peso, siendo observada la mayor ganancia de peso en aquellos individuos con menor recuento de células CD4 a la admisión. En esa muestra identificaron 39 nuevos casos de sobrepeso/obesidad, con una tasa de progresión del 19%, en donde los hombres presentaron mayor tendencia hacia el sobrepeso y las mujeres hacia la obesidad. Se observó una relación directa en los individuos admitidos con peso normal entre el nivel de IMC al momento de la admisión y el sobrepeso alcanzado al final del estudio.⁸

Los pacientes con VIH son cada vez más propensos a la aparición de sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico y durante la infección por VIH. El aumento de peso se asocia a una mejoría del estado de salud y refleja las tendencias de la población en general hacia el riesgo de aparición de padecimientos médicos asociados con la ganancia de peso.⁹ Sin embargo, su impacto a nivel inmunológico sigue siendo desconocido, dado que en la era previa a la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA) los estudios mostraron que el peso se asociaba con un menor

recuento de células CD4⁺ y una menor supervivencia, mientras que los pesos más altos (IMC >18.5 kg/m²) se asociaban con una menor progresión del VIH.¹⁰

En un estudio multicéntrico observacional en el que participaron 4,586 pacientes infectados por VIH de 1985 a 2004 en EEUU de siete lugares geográficos, se concluyó que los pacientes que se volvían obesos o con sobrepeso tenían una alta incidencia de hipertensión e hiperlipidemia. Más allá de las consecuencias para la salud, estas comorbilidades impactan los costos de atención médica de tal forma que lo anterior podría incrementar el coste sanitario a 250 millones de dólares al año para la atención médica en las complicaciones del sobrepeso u obesidad en pacientes con VIH.¹¹

Hasta la fecha, son pocos los estudios que buscan evaluar la ingesta alimentaria como parte del estado nutricional en las poblaciones infectadas por el VIH. Se ha mostrado que la ingesta de energía alimentaria y grasa total fueron elevadas en sujetos adultos VIH positivos, en comparación con las recomendaciones, pero los resultados no muestran ninguna relación entre el consumo de energía total y grasa o lípidos en ayunas, la glucosa, la insulina, o la relación de resistencia a la insulina.¹²

Fuera del contexto de la infección por VIH, la lipodistrofia es una entidad muy rara que se asocia a defectos genéticos o a alteraciones inmunológicas.^{13,14} Coincidiendo con la introducción de los inhibidores de proteasa en el tratamiento rutinario de los pacientes infectados por el VIH, comenzaron a describirse casos de pacientes con alteración de la grasa corporal y alteraciones metabólicas.¹⁵

Las alteraciones en la distribución de la grasa corporal contribuyen al aumento de la grasa del tronco (intraabdominal, dorsocervical y mamaria) y a una disminución de la grasa subcutánea que es más evidente en la cara y en las extremidades (Figura 1).

Las alteraciones metabólicas consisten en hipertrigliceridemia con o sin hipercolesterolemia y resistencia a la insulina con o sin diabetes mellitus. Recientemente también se han descrito alteraciones en las hormonas provenientes del tejido adiposo leptina y adiponectina. La leptina se correlaciona con la cantidad de grasa, mientras que la adiponectina se correlaciona con la alteración en la distribución de la grasa corporal.¹⁶

Importancia de la nutrición en pacientes con VIH/SIDA

La evaluación nutricional continúa siendo un componente fundamental en el cuidado general de los pacientes infectados con VIH, ya que el virus desencadena una serie de deficiencias de micronutrientes y macronutrientes que aceleran el desarrollo de la inmunodeficiencia y la aparición de enfermedades oportunistas.^{17,18}

La infección por el VIH y el SIDA son considerados problemas de salud pública, debido al número creciente de casos en el mundo. Según el Programa ONUSIDA para el año 2009 existían 2.6 millones de nuevos casos de infección por VIH y para finales del 2010 existían 34 millones de casos confirmados infectados por VIH.



Figura 1. Paciente con VIH/SIDA con importante pérdida de peso y masa muscular.

Esta enfermedad tiene un significativo impacto en el estado nutricional, familiar y comunitario del individuo enfermo. Cabe destacar que el síndrome de desgaste físico (pérdida de peso mayor al 10%) es actualmente una condición común para el paciente con SIDA.¹⁹ Este síndrome se presenta como una de las alteraciones más comunes del estado nutricional del paciente con SIDA.²⁰

La pérdida de peso que experimentan los pacientes con SIDA es fundamentalmente a expensas de masa muscular, siendo un factor predictor importante de menor supervivencia en pacientes con infección por VIH. Situación que marca la relación entre nutrición e infección por el VIH, que se comporta de una manera recíproca (Figura 1).²¹

Por un lado existe un efecto de la infección y su complicación sobre el estado nutricional del paciente, y por otro, puede existir un efecto del estado nutricional del paciente sobre la progresión y pronóstico de la infección.²¹

El riesgo de desnutrición aumenta considerablemente a medida que la infección progresa, por lo que es necesario satisfacer correctamente las necesidades nutricionales de la Persona con VIH/SIDA (PV) desde el momento del diagnóstico, siempre con el objetivo de prevenir situaciones de desnutrición. Si se consigue preservar el estado nutricional de la PV, se podrá lograr que tolere mejor el tratamiento antirretroviral, y retrasar así la progresión de la infección retroviral hacia el SIDA.²²⁻²⁴

Antes de la introducción de la terapia antirretroviral, se estimaba que dos tercios de los pacientes con VIH/SIDA cumplían con los criterios CDC para el síndrome de desgaste, dichos criterios son: a) pérdida de peso corporal involuntaria y mayor del 10% respecto al peso normal de referencia, b) diarrea o debilidad crónica con fiebre, durante un período superior a 30 días, y c) la ausencia de cualquier otra infección o condición diferente al VIH que pudiera explicar dichos síntomas.²⁵

Varios trabajos de investigación han demostrado que el consejo nutricional mejora el grado de desnutrición en pacientes con VIH.^{26,27}

La interrelación que el estado nutricional guarda con las enfermedades infecciosas ha sido tradicionalmente enfatizada en la medicina por la doble faceta de causa-efecto que presenta. La respuesta metabólica a la infección manifestada con hiporexia, eventualmente con mala absorción, seguramente con catabolismo, negativización del balance energético y particularmente del proteico, es

considerada hoy en día una entidad nosológica específica. La desnutrición, por disminuir las defensas inmunológicas y mecánicas, disminuye la resistencia a la agresión de patógenos y facilita la aparición y desarrollo de infecciones. En la enfermedad por VIH encontramos trastornos metabólicos, gastrointestinales e inmunológicos de distintas magnitudes, que se encuentran íntimamente asociados de manera recíproca con las alteraciones nutricias. El manejo nutricional del enfermo portador de VIH requiere plantear metas de corto, mediano y largo plazo, con base en un diagnóstico nutricional minucioso para cuya elaboración se integran indicadores clínicos, dietéticos, antropométricos, bioquímicos y funcionales.²⁸

Por otra parte con la nueva etapa de la terapia antirretroviral de alta eficacia, se ha observado que aunque algunos pacientes infectados por VIH, siguen siendo afectados por la desnutrición, se ha observado que la obesidad en esta población es un problema importante, especialmente en las mujeres. Sin embargo, algunos estudios no asocian esta condición con el uso de la terapia antirretroviral sino con otros factores, tales como los dietéticos dado que el sobrepeso y la obesidad están íntimamente relacionados con enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y otros riesgos a la salud.^{6,11,24}

Actualmente el perfil nutricional de los pacientes VIH positivos a menudo incluye dislipidemia y síndrome metabólico, que resulta en una condición de riesgo aterogénico, para el desarrollo de diabetes tipo 2 e hipertensión.⁸ De hecho, en algunos estudios se ha reportado en pacientes con VIH/SIDA y sobrepeso u obesidad una incidencia de aparición de hipertensión arterial (24%), diabetes mellitus (22%) y enfermedad coronaria arterial (14%).²⁹

Estudios en voluntarios sanos demuestran que los antirretrovirales son causa de dislipidemia: este efecto se observa pocos días después del inicio del tratamiento.

Uno de los reportes más representativos es el estudio DAD (*Data collection of adverse events of antiHIV drugs*) que incluye más de 20,000 casos de Europa, Estados Unidos y Australia.³⁰

Los efectos de los Inhibidores de la proteasa (IP) varían entre ellos. El ritonavir es el que tiene un efecto mayor; en el extremo opuesto está el indinavir. Un inhibidor de proteasas en desarrollo, el atazanavir, tiene un efecto neutro en el perfil de lípidos. Aún más, al combinarse con el ritonavir disminuye la incidencia de dislipidemia causada por el ritonavir. Este efecto benéfico no ha sido observado con otros antirretrovirales.³¹

La asociación entre los Inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos (ITRN) y la dislipidemia es menos clara. En estudios con diseño cruzado se ha asociado la estavudina a valores mayores de colesterol y triglicéridos. Sin embargo, en otros estudios longitudinales y controlados, en ausencia de lipodistrofia, los ITRN no son causa frecuente de hipertrigliceridemia.³¹

En ausencia de lipodistrofia, ninguno de los Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) parecen implicados en el desarrollo de dislipidemia. Por ello, es frecuente que se sustituyan IPs por ITRNNs para el manejo de

la dislipidemia.³² En muchos casos, esta estrategia disminuye el nivel de triglicéridos; su efecto sobre el nivel de colesterol es variable y en ocasiones se observa un colesterol HDL mayor. También puede disminuir la lipodistrofia después de cambiar un IP por nevirapina.³¹

Es de suma importancia conocer el estado nutricional de los pacientes para así poder realizar una intervención eficaz y eficiente de manera que podamos evitar las complicaciones asociadas a la desnutrición. Esto tendrá beneficios tanto a nivel personal como en el sector salud ya que los costos por las complicaciones suelen ser muy altos. Diversos estudios han demostrado que un buen estado nutricional reduce los días de estancia hospitalaria y por lo tanto los costos.^{2,3} Además, un buen estado nutricional mejora la calidad de vida de los pacientes y promueve una sensación de bienestar lo que motiva a los pacientes para continuar viviendo.

Aunque el pronóstico de los pacientes con infección por VIH ha mejorado desde la introducción de nuevas terapias, encabezadas por los inhibidores de la proteasa, la situación nutricional de los pacientes VIH sigue siendo un problema clínico en esta población con peculiaridades nuevas, secundarias a las nuevas terapias antirretrovirales.³³

Nutrición y Embarazo en VIH/SIDA

Cada día cerca de 1,000 menores de 15 años son infectados con VIH. Más del 90% de estos casos se producen durante el embarazo, en el momento del parto o en la lactancia.³⁴

Madres infectadas con VIH se enfrentan a una difícil decisión: cómo alimentar a sus bebés. Si la madre no amamanta, su bebé se enfrentará a una posibilidad seis veces mayor de morir en sus primeros dos meses de la vida a causa de enfermedades infecciosas como diarrea o padecimientos respiratorios.³⁴

En el contexto de embarazo e infección por VIH, un estado nutricional deficiente, preexistente o resultado del síndrome de desgaste físico por el VIH con su consecuente pérdida de peso, es probable que induzca al incremento del riesgo de transmisión madre-hijo. Adicionalmente, la desnutrición reflejada por baja estatura, IMC, pobre ganancia de peso durante el embarazo y una baja concentración de hemoglobina se convierten en importantes factores de riesgo para resultados adversos durante el embarazo tales como: bajo peso al nacer, muerte fetal, parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino, deficiencias nutricionales, anemia. Por lo anterior, se recomienda una suplementación diaria de hierro y ácido fólico, además de la utilización de un complejo multivitamínico.^{35,36}

Debido a ello, los objetivos del tratamiento médico-nutricional durante el embarazo deberán estar enfocados a preservar el estado nutricional de la madre, proveer un tratamiento antirretroviral óptimo que preserve el sistema inmune y evite la replicación del virus, además de reducir el riesgo de transmisión perinatal.

Niños con VIH e implicación en su estado nutricional

Según datos de la ONUSIDA, para el año 2008

Tabla 1. Régimenes recomendados de TARAA en niños**Régimen recomendado**

Niños de >14 días y <3 años	2 ITRAN`s + Lopinavir (LPV/r)
Niños >3 años	2 ITRAN`s + Efavirenz (EFV) 2 ITRAN`s + Lopinavir (LPV/r)
Niños <6 años	2 ITRAN`s + Atazanavir (ATV) + dosis bajas de Ritonavir 2 ITRAN`s + Efavirenz (EFV) 2 ITRAN`s + Lopinavir (LPV/r)

Regímenes alternativos

Niños de cualquier edad	2 ITRAN`s + Nevirapina (NVP)
Niños > 6 años	2 ITRAN`s + Darunavir (DRV) + bajas dosis de Ritonavir (RTV) 2 ITRAN`s + Fosamprenavir (FPV) + dosis bajas de Ritonavir (RTV)

Regímenes para uso en circunstancias especiales

- 2 ITRAN`s + Atazanavir (ATV) sin booster (Para tratamiento en adolescentes Naive > 13 años y con peso >39kg)
- 2 ITRAN`s + Fosamprenavir (FPV) sin booster (niños >2 años)
- 2 ITRAN`s + Nevirapina (NVP) (niños >2 años)
- Zidovudina + Lamivudina + Abacavir (ABC)

ITRAN`s Opciones de Backbone para uso en combinación con otras drogas

Recomendado	Abacavir (ABC) + Lamivudina (3TC) o Emtricitabina (FTC) Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) o Emtricitabina (FTC) (Adolescentes >12 años y en estadio Tanner 4 o 5) Zidovudina (ZDV) + Lamivudina (3TC) o Emtricitabina (FTC)
Alternativa	Didanosina (DDI) + Lamivudina (3TC) o Emtricitabina (FTC) Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) o Emtricitabina (FTC) (adolescentes > 12 años y en estadio Tanner 3) Zidovudina (ZDV) + Abacavir (ABC) Zidovudina (ZDV) + Didanosina (DDI)
Uso en circunstancias especiales	Estavudina (D4T) + Lamivudina (3TC) o Emtricitabina (FTC) Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) o Emtricitabina (FTC) (Adolescentes >12 años y en estadio Tanner 2)

ITRAN`s = Inhibidor de la transcriptasa reversa nucleósido. Tomado y modificado de: Panel On Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV infection. August 11, 2010; pp 1- 268. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>

aproximadamente 430,000 niños nacieron con el VIH, con lo que se elevó a 2,1 millones el número total de niños menores de 15 años que viven con el VIH.³⁷ Esto pese a que se han ampliado los servicios para prevenir la transmisión materno infantil del virus a nivel mundial.

Los niños con infección por VIH/SIDA hoy en día tienen mayor tiempo de vida, esto gracias a la introducción de la TARAA desde los primeros meses (Tabla 1).

En estos niños es común encontrar cuadros de desnutrición subclínica por aportes subóptimos de nutrientes esenciales, especialmente en periodos críticos del crecimiento como la pubertad.³⁸ Entre las manifestaciones más frecuentes de los niños con SIDA estará el "síndrome por consumo" o emaciación, que se manifiesta por peso bajo para la talla y aproximadamente 80% de todos los niños infectados perinatalmente por VIH lo padecen. Una de las principales causas del peso bajo para la edad en pacientes con VIH/SIDA es el incremento en las infecciones, que obliga a un aumento en las necesidades energéticas y nutrimentales. Si estas necesidades no son cubiertas adecuadamente conlleva a un

estado de desnutrición y al incremento de la morbilidad de la infección por VIH, lo que puede acortar las expectativas de vida de esta población.³⁹

Otras de las manifestaciones comunes en los paciente con VIH es la coexistencia de lipoatrofia, lipohipertrofia o ambas, asociadas con frecuencia a hipercolesterolemia a expensas de LDL-colesterol, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina, y una inadecuada mineralización ósea, lo cual complica el diseño de las dietas adecuadas para estos niños. Paradójicamente, algunos niños mayores y adolescentes muestran sobrepeso y aumento del índice de masa corporal, secundario a la ingesta excesiva de calorías y grasas, como reflejo de lo que está sucediendo en nuestro medio en la población sana de su edad.³⁸

Sin duda, la supervivencia del infante con SIDA depende de su condición nutricional. Por lo tanto, si se pretende que tengan una buena calidad de vida, cuanto antes se inicie una valoración nutricional y unas recomendaciones dietéticas, mejor preparado estará el paciente para enfrentarse a todas las posibles condiciones adversas por las que puede pasar a lo

largo de su enfermedad. Por ello, es importante identificar precozmente los problemas relacionados con esta enfermedad como infecciones oportunistas, alteraciones metabólicas producto de los efectos secundarios relacionados con las terapias antirretrovirales o malos hábitos de alimentación.³⁹

Coinfección Tuberculosis/VIH y estado nutricional

Actualmente hay 33 millones de personas en todo el mundo infectadas con el VIH y Sudáfrica tiene la mayor carga mundial de esta enfermedad, con un estimado de 5,7 millones de personas infectadas. A pesar del despliegue de la TARAA en el sur de África, la tuberculosis (TB) tiene una incidencia (940/100,000/año) y sigue en aumento, al igual que la mortalidad por tuberculosis (218/100,000/año). La tuberculosis sigue siendo la causa principal de muerte entre las personas con VIH en África.⁴¹

El bajo índice de masa corporal en adultos infectados con VIH es un fuerte predictor de mortalidad, también se encuentra una relación en los pacientes que inician con la TARAA. El sobrepeso y la obesidad, tradicionalmente se asocia con mayor mortalidad, sin embargo, se ha demostrado que protege contra la mortalidad y la progresión de la enfermedad en individuos infectados con VIH. No hay estudios publicados hasta la fecha que examinen la relación entre el sobrepeso/obesidad y la mortalidad o el riesgo de la tuberculosis en el contexto de un país en desarrollo.

Se ha encontrado un claro efecto protector, con una respuesta al aumento del IMC tanto en la mortalidad e incidencia de TB entre adultos infectados por el VIH en una cohorte sudafricana, después del ajuste para la cuenta de célula CD4+ y el empleo de la TARAA. Especialmente las personas con obesidad y sobrepeso tienen un riesgo considerablemente disminuido tanto en mortalidad como en TB, mientras que aquellos con IMC de peso insuficiente tienen un riesgo aumentado de mortalidad.⁴¹

Diferencias alimenticias entre individuos con sobrepeso u obesos y aquellos con el peso normal pueden ser un conductor biológico para el efecto protector contra la mortalidad como contra TB. Los individuos con IMC por arriba de lo normal pueden tener un consumo elevado de proteínas y de energía diaria, que podría causar una elevación en la función inmune y conducir una reducción tanto de la mortalidad como de TB. Sin embargo, en un meta-análisis reciente de ocho pruebas aleatorias de suplementación de macronutrientes en adultos infectados por VIH, no se encontró ningún aumento de la cuenta de célula Cd4+, ni cualquier evidencia de que suplementar proteína y energía tenía un efecto sobre la mortalidad entre estos individuos.⁴¹

Conclusión

El estado nutricional del paciente con VIH/SIDA se ha convertido en un componente esencial para el tratamiento y preservación de la calidad de vida, dado que la enfermedad impacta sobre las necesidades nutricionales e incrementa el riesgo de desnutrición durante su desarrollo. Por otra parte, la

obesidad y/o el sobrepeso se convierten en factor de riesgo para la aparición de síndrome metabólico, común en estos pacientes por el tratamiento con terapia antirretroviral.

Aunado a lo anterior, los avances en la terapia antirretroviral de alta eficacia han acentuado diferentes problemas nutricionales tales como: pérdida de peso, redistribución de la grasa, alteración de la función gastrointestinal (diarrea crónica, náuseas, vómitos) y obesidad; por ende, es de suma importancia conocer el estado nutricional de los pacientes para así poder realizar una intervención eficaz y eficiente de manera que las complicaciones asociadas a la desnutrición u obesidad se eviten, lo cual traerá una disminución en la mortalidad y morbilidad, disminución de la estancia intrahospitalaria y el coste socioeconómico de atención del paciente.

Se puede afirmar que la infección VIH es un claro ejemplo donde la nutrición es un pilar básico y forma parte del tratamiento integral de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Levy JA. Prospects for an AIDS vaccine: encourage innate immunity. *AIDS* 2004;18(15): 2085-2086.
2. Dong KR, Hendricks KM. The Role of Nutrition in Fat Disposition and Fat Atrophy in Patients with HIV. *Nutr Clin Care* 2005; 8 (1):31-36.
3. Mekonnen Y, Dukers N, Sanders E, Dorigo W, Wolday D, Schaap A, et al. Simple markers for initiating antiretroviral therapy among HIV-infected Ethiopians. *AIDS* 2003; 17: 815-819.
4. Mangili A, Murman D, Zampini A, Wanke C, Mayer KH. Nutrition and HIV Infection: Review of Weight Loss and Wasting in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy from the Nutrition for Healthy Living Cohort. *Clin Infect Dis* 2006; 42(6):836-842.
5. De-Luis D, Bachiller P, Izaola O, Erios J, Aller R. Estado nutricional de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Ann Med Interna* 2001; 18 (12): 619-623.
6. Amorosa V, Synnestevedt M, Gross R, Friedman H, MacGregor RR, Gudonis D, et al. A tale of 2 epidemics: the intersection between obesity and HIV infection in Philadelphia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39(5): 557-61.
7. Shevitz AH, Knox TA. Nutrition in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 32:1769-1775, 2001.
8. Maia L, Mattos B. Progression to overweight, obesity and associated factors after antiretroviral therapy initiation among Brazilian persons with HIV/AIDS. *Nutr Hosp* 2010;25(4):635-640.
9. Collen F, Hanrahan, Golubb J, Mohapic L, Tshabangu N, Modisenyanec T, Chaisson R, et al. Body mass index and risk of tuberculosis and death. *AIDS* 2010 June 19;24(10):1501-1508.
10. Crum N, Phoelmann M, Eberly L, Headd M, Marconi V, Ganesan A et al. Increasing Rates of obesity among HIV-infected persons during the HIV epidemics. *PLoS One* 2010;9(5):101-106.
11. Crum N, Phoelmann M, Eberly L, Headd M, Marconi V, Ganesan A et al. Increasing Rates of obesity among HIV-infected persons during the HIV epidemics. *PLoS One* 2010; 9 (5): 101-106.
12. Batterman ML, Garsia R, Greenop PA: Dietary intake, serum lipids, insulin resistance, and body composition in the era of highly active retroviral therapy "Diet FRS Study". *AIDS* 2000;14:1839-1843.
13. Joffe BI, Panz VR, Raal FJ. From lipodystrophy syndromes to diabetes mellitus. *Lancet* 2001;357:1379-80.
14. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000;108:143-52
15. Martinez E, Gatell JM. Metabolic abnormalities and body fat redistribution in HIV-1 infected patients: the lipodystrophy syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 1999;12:13-9.
16. Kosmiski L, Kuritzkes D, Lichtenstein K, Eckel R. Adipocyte-derived hormone levels and their correlates in the HIV lipodystrophy syndrome. Seattle: 9th Conference on Retro-viruses and Opportunistic Infections; 2002.
17. Gerrior J, Neff L. Nutrition assessment in HIV infection. *Nutr Clin Care* 2005;8(1):6-15.
18. Linares E, Bencomo F, Pérez L, Torres O, Barrera O. Influencia de la infección por VIH/SIDA sobre algunos indicadores bioquímicos del estado nutricional. *Rev Cub Aliment Nutr* 2002;16(2):119-126.
19. Freijo S, Mengoni A. Estado nutricional al ingreso de los pacientes internados con VIH (B.Aires) *DIAETA* 2010; 28(130):37-44
20. Posada, G. Diaz, F. Ospina, S. Alteraciones nutricionales en adultos

- infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Pers Nut Hum* 2004;12:23-37.
21. Nerad, JL. Nutritional aspects of VIH infection. *Infect Dis Clin N Am* 1994;8:499
 22. Angami K, Reddy SV, Singh KhI, Singh NB, Singh PI. Prevalence of HIV infection and AIDS symptomatology in malnourished children: a hospital based study. *J Commun Dis* 2004;36:45-52.
 23. Duran AC, Almeida LB, Segurado AA, Jaime PC. Diet quality of persons living with HIV/AIDS on highly active antiretroviral therapy. *J Hum Nutr Diet* 2008;21:346-50. Erratum en: *J Hum Nutr Diet* 2009;22:184.
 24. Hendricks MK, Eley B, Bourne LT. Nutrition and HIV/AIDS in infants and children in South Africa: implications for food-based dietary guidelines. *Matern Child Nutr* 2007;3:322-33.
 25. Fajardo-Rodríguez A, Lara del Rivero-Vera C, Intervención Nutricional en VIH/SIDA: una guía práctica para su implementación y seguimiento. *Gac Méd Méx* 2001;137(5).
 26. Acosta S, Fernández C, Toledo H. Infección por micoplasmas en pacientes VIH/SIDA con enfermedad respiratoria. *Rev Cubana Med* 2003;42(3):33-51.
 27. Brito G, García X, Iraizoz AM, Jiménez JM. Conocimientos y creencias de una población cubana sobre el VIH/SIDA desde un enfoque bioético. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2006;22(4):19-37.
 28. Pasquetti A. Evaluación nutricional del enfermo VIH. *Enf infec y micro* 2001; 21(1): 7-23.
 29. Weiss J, Osorio G, Ryan E, Marcus S, Fishbeon D. Prevalence and Patient awareness of medical comorbidities in and Urban AIDS Clinic. *AIDS* 2010;24(1):39-48.
 30. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients- association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17: 1179-93.
 31. Rodríguez S, Aguilar C. Anormalidades metabólicas en pacientes con infección por vih. *Rev Invest Clín* 2004;56(2):193-208
 32. García-Benayas T, Blanco F, de la Cruz JJ, Senchordi MJ, Gomez-Viera JM, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Role of nonnucleosides in the development of HAART-related lipid disturbances. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:496-8.
 33. Luis D, Bachiller P, Izaola O, Erios J. Estado nutricional de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *An Med Interna*, 2001;18(12)
 34. Anderson JR. HIV and Reproduction. In: Anderson JR, ed. A Guide to the Clinical Care of Women with HIV. Rockville, MD: Health Services and Resources Administration; 2005.
 35. Montgomery K. Nutrition in HIV-Positive Pregnancy. *TJPE* 2003;(12)1:42-47.
 36. Villamor E, Aboud S, Koulinska I, Kupka R, Urassa W, Chaplin B. Zinc supplementation to HIV-1-infected pregnant women: Effects on maternal anthropometry, viral load, and early mother-to child-transmission. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60 (24):862-869.
 37. UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Recuperado el 01 de Noviembre de 2011, de <http://www.unaids.org/en/>
 38. Gómez-Candela Polo, y cols. Recomendaciones de SPNS / GEAM / SENBA / SENPE / AEDN / SEDCA / GESIDA sobre nutrición en el paciente con infección por VIH. Ministerio de sanidad y consumo. Madrid 2006.
 39. Velasco-Benítez Carlos Alberto, Caro-Marín Tania Sofía, Valencia-Mayoral Pedro. Valoración del estado nutricional postmortem de niños con infección por VIH/SID. *Med UNAB* Abril de 2005.
 40. Panel On Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV infection. August 11, 2010; pp 1- 268. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>
 41. Collen F, Hanrahana, Golubb J, Mohapic L, Tshabangue N, Modisenyanec T, Chaissonb R, Grayc G, McIntyre J, and Martinsonb N. Body mass index and risk of tuberculosis and death. *AIDS* 2010 June 19;24(10):1501–1508.



Alteraciones metabólicas en niños infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana secundarias a terapia antirretroviral altamente activa

Gómez-Elias Claudia Lizbeth^a, Leyva-Macías Lilia Berenice^b

Resumen

La implementación de la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA) ha disminuido la progresión de la enfermedad incrementando la esperanza de vida en pacientes pediátricos con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), pero a su vez incrementa la morbilidad. Dentro de las complicaciones involucradas están la dislipidemia, la resistencia a la insulina y la osteopenia acelerada, entre otras. Particularmente se ha comprobado que los inhibidores de proteasa (IP) son factores de riesgo significativos para el desarrollo de hipercolesterolemia. En estudios de cohorte prospectivos se observó que la carga viral elevada es considerado como un factor protector para alteraciones metabólicas en pacientes con tratamiento antirretroviral, reflejando así, la adherencia inadecuada al tratamiento médico. Por lo cual, a pesar del éxito del manejo virológico con tratamiento antirretroviral, las consecuencias de esta terapia permanece como un problema serio de salud por los desordenes metabólicos asociados a largo plazo.

Palabras clave: *colesterol, diabetes mellitus, dislipidemia, HIV, inhibidores de proteasas, terapia antirretroviral altamente activa.*

Metabolic alteration in children infected with Human Immunodeficiency Virus secondary to a Highly Active Antiretroviral Therapy

Abstract

The implementation of the Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) has decreased the progression of the disease increasing the life expectancy in HIV pediatric patients, but at the same time, it raised the morbidity associated with this therapy. The complications involved are dyslipidemia, insulin resistance, osteopenia among others. Particularly, it has been proven that the protease inhibitors (PI) are significant risk factors for the development of hypercholesterolemia. In prospective cohort studies, it has been found that high viral load is considered a protector factor for the metabolic alterations on patients under a HAART, showing an inadequate adherence to the medical treatment. Therefore, despite the success in the viral management in children with HAART, the consequences of this therapy remain as a serious health problem for the long-term metabolic disorders.

Key words: *children, cholesterol, diabetes mellitus, dyslipidemia, Highly Active Antiretroviral Therapy, HIV, protease inhibitors.*

a. Médico Pasante en Servicio Social asignada al Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

b. Médico Pasante en Servicio Social asignada al Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca.

Contacto: Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México.

Gómez-Elias CL, Leyva-Macías LB. Alteraciones metabólicas en niños infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana secundario a terapia antirretroviral altamente efectiva. *Rev Med MD* 2011;3(2):99-103.

Introducción

Desde la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) contra el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), se ha reducido el índice de morbi-mortalidad, mejorando la calidad de vida de los pacientes al disminuir el riesgo de infecciones oportunistas y evitando la progresión a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), ya que se ha logrado disminuir las concentraciones plasmáticas del RNA viral con el consecuente incremento de linfocitos T CD4⁺ circulantes, transformando una enfermedad aguda amenazante en una enfermedad crónica manejable.¹⁻⁶

Aunque la nueva terapia antirretroviral es bien tolerada, no está exenta de efectos secundarios, toxicidad e interacción con otros medicamentos, siendo el precio a pagar para conseguir una mayor esperanza y calidad de vida.^{7,9} Entre las complicaciones se encuentran: intolerancia gastrointestinal, toxicidad mitocondrial, acidosis láctica, redistribución anómala de la grasa corporal, hipercolesterolemia a expensas del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) e hipertrigliceridemia, síndrome de lipodistrofia (caracterizado por cambios en el hábitus corporal atribuido a la redistribución de grasa y asociado a múltiples alteraciones metabólicas), resistencia periférica a insulina, hiperinsulinemia, diabetes, así como defectos en la mineralización ósea, osteoporosis¹ y fracturas patológicas.^{2,3,5,8,9} Las alteraciones más frecuentes en niños son la lipodistrofia, la hiperlipidemia y más tarde, la alteración del metabolismo de hidratos de carbono, toxicidad mitocondrial y alteraciones en el metabolismo del hueso.⁵

La complicación de mayor preocupación es el síndrome de lipodistrofia (SLD) sobre todo para los niños infectados de forma vertical debido a que, son expuestos a TARAA y a sus efectos adversos por un periodo de tiempo más prolongado.⁹

Sin embargo, las complicaciones metabólicas (dislipidemia, bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad e incremento en valores de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad) no sólo son consecuencia de la TARAA, ya que también se ha visto implicada la propia infección por VIH y la respuesta inmunológica del sujeto.⁹

Síndrome de lipodistrofia

El síndrome de lipodistrofia tiene una prevalencia estimada de hasta el 84% en la población adulta manejada con TARAA, mientras que en niños alcanza de 1 a 43%. Se caracteriza por cambios físicos que incluyen la evidencia de uno o más de las siguientes características: pérdida de grasa de la cara, extremidades y glúteos (lipoatrofia), así como acumulación de grasa en el abdomen o sobre la columna dorso-cervical (lipohipertrofia) y una forma mixta con extremidades delgadas y acumulación de grasa central.^{5,9}

En cuanto a las características metabólicas, se incluyen uno o más de los siguientes: hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, elevación de los niveles del péptido C y evidencia de un metabolismo anormal de la glucosa, que puede ser desde alteraciones de la glucosa en ayuno hasta diabetes mellitus tipo 2.^{2,5} Es importante tomar en cuenta que los niños pueden presentar redistribución de grasa poco

después del inicio o cambio de la terapia antirretroviral (ARV).⁹

La prevalencia del síndrome de lipodistrofia en pediatría aún no ha sido definida debido a la falta de un acuerdo, sin embargo, diferentes estudios han mostrado que varía entre 1 y 75% durante el tratamiento antirretroviral, aunque en estudios más recientes se describe de 25 a 30%, por otra parte, múltiples estudios pediátricos reportan una incidencia de 18 a 33%.^{5,8,10} Independientemente de la prevalencia del SLD, las complicaciones a largo plazo de la dislipidemia son de gran preocupación dado el número de pacientes infectados por VIH y la sobrevida prolongada, es necesario realizar investigaciones para determinar estrategias terapéuticas para el control del perfil de lípidos y la prevención de lipodistrofia en pacientes pediátricos.⁹

La etiopatogénesis de este trastorno aún no es certera pero se considera de carácter multifactorial. Diferentes estudios han descrito la asociación entre lipohipertrofia con esquemas que contienen inhibidores de proteasa (IP), edad, género femenino, carga viral elevada, duración de la terapia ARV e índice de masa corporal (IMC) elevado; así como la asociación entre lipoatrofia y bajo IMC, esquemas que contienen estavudina, gravedad y duración de la infección por VIH. Estos factores pueden estar asociados con otros de tipo ambiental como son la dieta, ejercicio y genéticos, sin embargo, la manera cómo influyen estos factores aún no está clara.⁴ Se ha demostrado que el acúmulo de grasa corporal central en pacientes que no han sido expuestos a terapia ARV demuestra cómo estas alteraciones pueden ser causadas tanto por la infección por el VIH como por los fármacos. Los mecanismos fisiopatológicos mejor estudiados en el desarrollo de SLD son: cambios en la expresión celular de CRABP-1 (*celular retinoic acid-binding protein 1*) y LRP (*low density lipoprotein receptor-related protein*), alteraciones de SREBP-1c (*steroid regulatory element binding protein -1c*), interferencia en GLUT-4, alteración de los niveles séricos de leptina y adiponectina, así como disfunción mitocondrial.^{10,11}

CRABP-1 y LRP

El sitio de unión de los IP a las proteínas virales es estructuralmente similar a algunas proteínas del metabolismo de lípidos (CRABP-1 y LRP), por lo que el uso de éstos podría llevar a inhibición total o parcial de este tipo de metabolismo. Las modificaciones en el perfil de lípidos de niños con VIH después de iniciar los IP refleja su interferencia con la vía exógena del metabolismo de los lípidos.

SREBP-1c

Es un factor de transcripción regulado por la insulina cuya función es activar genes de enzimas lipogénicas, esto disminuye en el SLD. Los IP inhiben la adipogénesis y diferenciación de adipocitos y modifican la localización intracelular de este factor.

Leptina y adiponectina

La leptina es una citocina asociada con el sistema inmune, sus niveles están aumentados en pacientes con el SLD especialmente aquellos con lipohipertrofia; sin embargo, se

encuentra disminuida en pacientes con lipodistrofia generalizada. Restaurar los niveles de leptina lleva a homeostasis de la distribución de grasa en el cuerpo, glucemia, dislipidemia y esteatosis hepática.⁹

La adiponectina regula el metabolismo de grasas y resistencia a insulina, los niveles de adiponectina son bajos en obesidad, resistencia a la insulina y síndrome de lipodistrofia. La infusión de leptina y adiponectina pueden restaurar el tejido sensible a la insulina además de mejorar algunos aspectos de lipodistrofia. Aunque estos efectos terapéuticos son potencialmente benéficos en adultos, los efectos en niños no han sido bien estudiados.

En algunos estudios se muestra una conexión entre dislipidemia, resistencia a la insulina y lipoatrofia con disminución del DNA mitocondrial de los adipocitos. Tanto la infección por VIH como los ITRAN afectan el DNA mitocondrial y su función, inhibiendo la DNA polimerasa y por lo tanto la replicación del DNA mitocondrial. La hiperinsulinemia y resistencia a la insulina puede ocurrir como resultado de la terapia con IP o consecuencia de la infección por VIH, presentándose como desórdenes en el metabolismo de la glucosa en hasta el 61% de los pacientes según reportes de Walli *et al.* desde 1998. Los IP ocasionan resistencia a la insulina disminuyendo la respuesta de las células beta pancreáticas e interfiriendo con el transportador de glucosa GLUT-4. Además provoca intolerancia a la glucosa y diabetes, la resistencia a la insulina puede causar hipertrigliceridemia, activación del sistema nervioso simpático con retención de sodio e incremento del riesgo cardiovascular.

Otra característica importante a considerar es la clasificación del tipo de lipodistrofia, sin embargo, no hay un consenso que determine el tipo más común en la población pediátrica. Vigano *et al.* describe el patrón mixto como el más frecuente. Torres *et al.* encontraron en niños con terapia ARV, que el 12.5% presenta lipohipertrofia, 3.5% lipoatrofia y 8.9% un patrón mixto. Jaquet *et al.* reportan que el 20.5% de los niños tienen lipohipertrofia, 7.7% lipoatrofia y 5.1% lipodistrofia combinada. El "European Paediatric Lipodistrophy Group" reportó que el 66% de los niños tenían acumulación de grasa en el tronco, 40% tenía pérdida de grasa en las extremidades inferiores, 39% tenían lipoatrofia facial, 37% tenían pérdida de grasa en extremidades superiores, 22% en las caderas, 18% tenía joroba de búfalo y 4% ginecomastia.¹⁰

La falta de criterios diagnósticos estandarizados para las alteraciones distróficas y la dificultad para diferenciarlos de los cambios físicos del desarrollo normal ha dificultado clasificar los distintos tipos de lipodistrofia.

Debido a que la antropometría sola no permite precisar la caracterización de estos cambios, se han utilizado herramientas alternativas diagnósticas para mejorar la evaluación de la distribución de grasa. La absorciometría de energía dual de rayos X (DEXA) es considerado el estándar de oro para el estudio de la composición y distribución de la grasa en niños, debido a que detecta cambios en la composición del cuerpo aún en ausencia de cambios en la distribución de la grasa.^{10,11} Mientras que la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) son

indicadas para detectar la grasa abdominal. Sin embargo, el alto costo, la necesidad de sedación y la ausencia de valores de referencia limitan el uso de estos métodos. Como consecuencia en la práctica, la presentación clínica representa el criterio más utilizado, por lo que la prevalencia de la lipodistrofia puede ser subestimado.^{10,12,14}

Alteraciones metabólicas.

Existe poca información sobre las complicaciones metabólicas, sin embargo, múltiples estudios concuerdan en la asociación entre TARAA que incluye IP, más comúnmente ritonavir, y alteraciones metabólicas así como relación con la aparición de forma precoz del síndrome metabólico en niños, predisponiendo a un futuro riesgo cardiovascular.^{1,5,8,9,10} Estudios sobre la tolerancia y eficacia de los regímenes con IP mencionan alteraciones lipídicas en 20 a 50% de los niños con un solo IP y mayor a 90% en regímenes con tratamiento dual de IP. Sin embargo, la determinación del rol preciso de IP en efectos adversos metabólicos aún no está claro pero parece ser multifactorial.^{3,5,6}

Los niños probablemente sean más vulnerables a la toxicidad de la TARAA prolongada, ya que tiene un potente efecto sobre el crecimiento somático, un mayor tiempo acumulativo de exposición y la peculiaridad de que los efectos metabólicos se producen en un organismo en desarrollo con consecuencias futuras imprevisibles.⁶

Es importante destacar que la dislipidemia puede ser un desorden aislado o parte del síndrome lipodistrófico, generalmente se caracteriza por disminución en HDL y aumento en el colesterol total, LDL y triglicéridos. De acuerdo con el "European Paediatric Lipodistrophy Group", 51% de los niños con SLD presentan dislipidemia, 37% con hipercolesterolemia y 34% con hipertrigliceridemia.⁶ Werner *et al.* reportan una prevalencia de dislipidemia de 88.3%, muy por encima de la reportada en la literatura, esto debido a que, las referencias utilizadas para el análisis de lípidos plasmáticos tienen un punto de corte más alto, sin embargo, también puede ser consecuencia de la propia infección por VIH.¹¹ Por otra parte, en nuestro medio se han reportado pocos estudios en relación a trastornos metabólicos asociados a TARAA, por lo que resulta difícil conocer su magnitud, el más próximo conocido es el realizado por Pavía *et al.* reportando que el 16% de los niños infectados presentó lipodistrofia, el 40% hipertrigliceridemia y 34% hipercolesterolemia, en 27% se observó hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia, y aunque la prevalencia encontrada en lipodistrofia se sitúa debajo de la media reportada a nivel mundial puede deberse a que el diagnóstico realizado es clínico y subjetivo al no disponer de estudios de gabinete rutinarios como los anteriormente citados.^{8,11}

Aunque se han realizado diversos estudios en niños y adolescentes se ha descubierto que la prevalencia de alteraciones metabólicas y clínicas varía según los autores, debido al tamaño de la muestra, la realización del diagnóstico con diferentes criterios así como el empleo de diversos ARV.⁸

El objetivo principal en la búsqueda de comprender las alteraciones metabólicas causadas por el tratamiento del VIH se debe a que, la sobrevida de los niños infectados es más

prolongada, incrementando el riesgo a largo plazo de desarrollar enfermedad cardiovascular por dislipidemia asociada con la terapia antirretroviral. Se ha descrito que la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con lipodistrofia son: la emergencia de la diabetes mellitus, los episodios recurrentes de pancreatitis debido a altos niveles de triglicéridos, cirrosis secundaria a esteatosis hepática y aterosclerosis vascular.³ Sin mencionar que algunos pacientes se ven afectados psicológicamente por su apariencia lipodistrófica. Múltiples tratamientos están disponibles para corregir los desordenes metabólicos y la composición grasa del cuerpo, sin embargo, la mayoría de ellos proceden de estudios en adultos, por ello es importante enfocarse en un plan terapéutico para el manejo de estas complicaciones en los niños.

Resulta difícil manipular la dieta y la pérdida de peso en los niños como parte de un programa para la reducción de colesterol, por lo que es importante considerar el tratamiento profiláctico con base en una alimentación y hábitos de vida saludables como parte del tratamiento sistemático del niño infectado.⁸

Aunque se dispone de algunos medicamentos (hipolipemiantes) que son utilizados exitosamente en adultos, hasta ahora no hay datos concretos de esta terapia en niños infectados con VIH con dislipidemia, por lo que es importante tener cuidado con los fármacos que podrían interactuar con los ARV afectando los niveles séricos de éstos.^{8,10,11} Actualmente se recomienda el uso de dos estatinas para niños con TARAA, la pravastatina (de elección) y atorvastatina (alternativa), sin embargo, en la literatura sólo se hace referencia a ellas para manejar a niños mayores de 10 años que mantienen LDL mayor a 190 mg/dl o mayor a 160 mg/dl después de 6 a 12 meses de modificaciones en la dieta.^{5,6} Otra opción es el uso de ezetimibe un inhibidor específico de la absorción del colesterol asociado con pravastatina o rosuvastatina obteniendo buenos resultados en adultos, sin embargo no existe experiencia pediátrica que valore la eficacia de esta asociación, por ello en estos pacientes se actúa de forma expectante.^{9,10} En niños hay poca experiencia con gemfibrozilo y sólo debe utilizarse cuando los triglicéridos superan los 500 mg/dl por el riesgo de pancreatitis y cuando han fracasado otras estrategias. Los fibratos no están exentos de efectos adversos, tales como, miositis o toxicidad medular; por ello debe limitarse su uso en niños a indicaciones muy concretas.⁹

Aunque existen pocos datos en niños, puede utilizarse la sustitución de la terapia IP con efavirenz, la cual ha demostrado mejorar los niveles del colesterol total, LDL y triglicéridos, mientras se mantiene la supresión viral, demostrando que es posible mantener el tratamiento para VIH sin causar alteraciones metabólicas significativas, dependiendo del fármaco utilizado. Por otra parte, la literatura también reporta datos contradictorios en el que el cambio de un IP por nevirapina (ITRNN), abacavir (ITRAN) o efavirenz (ITRNN), que aunque disminuyen los niveles de lípidos, no revierte los efectos físicos de la lipohipertrofia y puede acompañarse de un rebote en la carga viral.^{8,13}

Es necesario un estricto seguimiento de los niños en

tratamiento con antirretrovirales y un meticoloso conocimiento de las interacciones farmacológicas y efectos secundarios de los fármacos utilizados para prevenir toxicidad para afrontar la infección crónica por el VIH en niños. Además de realizar una evaluación clínica completa en la que se incluyan la búsqueda de factores de riesgo cardiovascular (peso, talla, IMC, circunferencia abdominal, presión sanguínea), signos de redistribución de grasa corporal característicos del SLD, debe realizarse la medición de lípidos, antes de iniciar la terapia ARV, anualmente y cada tres a seis meses después de comenzar tratamiento o después de realizar cualquier ajuste. Los niveles de glucosa en ayuno deben examinarse después de iniciar la terapia ARV o después de alguna alteración en el régimen y anualmente en pacientes seropositivos sin tratamiento. La curva de tolerancia oral a la glucosa y la determinación de insulinemia en ayuno debe realizarse en pacientes que presenten otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o presenten historia familiar de diabetes mellitus tipo 2. En caso de iniciar hipolipemiantes es necesario solicitar pruebas de función hepática, creatinina y niveles de creatininfosfocinasa.⁶

Conclusiones

En conclusión, es importante considerar que a mayor exposición a TARAA, mayor cantidad de muertes no relacionadas a VIH. Por lo que es importante siempre considerar las alteraciones metabólicas secundarias en niños, por su gran impacto en el riesgo cardiovascular asociado y progresión a lo largo del tiempo.

Referencias bibliográficas

1. Tebas P, Powderly W *et al.* Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*; 2000, 14:F63-F67
2. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of Fibrates in the Management of Hyperlipidemia in HIV-Infected Patients Receiving HAART. *Infection*; 30(1):26-31.
3. Tassiopoulos, Katherine DS *et al.* Association of hypercholesterolemia incidence with antiretroviral treatment, including protease inhibitors, among perinatally HIV-infected children. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*; 2008, 47(5):607-614.
4. MCComset G, Leonard E. Metabolic complications of HIV therapy in children. *AIDS*; 2004, 18:1753-1768
5. Taylor P, Worrell C, Steinberg S. M., Hazra R., Jankelevich S., Wood L. V. *et al.* Natural history of lipid abnormalities and fat redistribution among Human Immunodeficiency Virus-infected children receiving long-term, protease inhibitor-containing highly active antiretroviral therapy regimens. *Pediatrics*; 2004, 114:235-42.
6. Lainka E., Oezbek S., Falck M., Ndagijimana J. and Niehues T. Marked Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics*; 2002, 110:e56.
7. Koppel K., Bratt G., Eriksson M. and Sandström E., Serum lipid levels associated with increased risk for cardiovascular disease is associated with highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV1 infection. *International Journal of STD & AIDS*; 2000, 11: 451-455.
8. Pavia R. N., Muñoz H. M. R., Santos P. J. I. Redistribución de grasa y alteraciones metabólicas en niños y adolescentes infectados por VIH/SIDA con tratamiento antirretroviralmente altamente activo, *Bol Med Hosp Infant Mex*; 2009, 66:343-349.
9. Núñez-Cuadros E., Mellado-Peña M. J., Rivera-Cuello M., Penim-Fernández M., Piñero-Pérez R., García-Hortelano M., *et al.* Toxicidad de fármacos antirretrovirales en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Pediatr*; 2008, 68 (5): 425-31.
10. Vigano A., Zuccotti GV., Cerini C. *et al.* Lipodystrophy, insulin, resistance, and adiponectin concentration in HIV infected children and

Adolescents. *Curr HIV Res*; 2011, 9.

11. Tukei VJ, Asiimwe A., Maganda A. *et al.* Safety and tolerability of antiretroviral therapy among HIV infected children and adolescent in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 2011,28.

12. Alves C., Oliveira A. C., Brites C., Lipodystrophic syndrome in children and adolescents infected with the Human Immunodeficiency Virus. *BIID*; 2008,12(4):342-348

13. Werner M. L. F., Pone M. V. da S., Fonseca V. M., Chaves C. R. M. de M. Lipodistrophy syndrome and cardiovascular pediatric risk factors in children and adolescents infected with HIV/AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *J Pediatr (Rio J)*; 2010, 86(1):27-32.

14. Palella F., Baker R *et al.* Mortality in the highly active antiretroviral therapy era, changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 2006, 43:27-34.

Leishmaniasis visceral y coinfección con *Mycobacterium tuberculosis* en un paciente con SIDA en México

Manríquez-Reyes Marisol^a, Chable-Montero Freddy^b, Gamboa-Domínguez Armando^b, Estradas-Trujillo José A.^c, Chávez-Mazari Bárbara^d, Becker Ingerborg^e, Pérez-Patrigueon Santiago^a, Ponce De León-Garduño Alfredo^{a,d}

Resumen

Masculino de 21 años de edad con diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) de 5 años de evolución sin tratamiento antirretroviral, refiere historia de diarrea crónica acompañada de fiebre, posterior al inicio de terapia antirretroviral presentó abdomen agudo por lo que fue sometido a laparotomía, en el examen anatomopatológico del intestino resecaado se observaron bacilos ácido alcohol resistentes y estructuras infectantes intracelulares de *Leishmania*, por lo que recibió tratamiento con Anfotericina B desoxicolato y antifímicos.

La Leishmaniasis Visceral (LV) se transmite por la picadura de flebótomos varios de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. Se caracteriza por fiebre, escalofríos, vómitos, anemia, hepatoesplenomegalia, leucopenia, hipergammaglobulinemia, emaciación y un color de tierra grisácea de la piel. La pandemia del VIH ha modificado la historia natural de la Leishmaniasis, aumentando el riesgo de desarrollar la forma visceral hasta alcanzar una incidencia de 1/100-1000 pacientes en áreas endémicas. En los pacientes con VIH la *Leishmania* acelera la aparición de SIDA, tanto por la inmunosupresión como por la estimulación de la replicación del virus provocada por la activación inmune. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), en México no ha sido reportado algún caso de coinfección de Leishmaniasis Visceral y VIH.

Palabras clave: *Leishmania*, *Leishmaniasis visceral*, *M. tuberculosis*, SIDA, VIH.

Visceral Leishmaniasis and *Mycobacterium tuberculosis* in a patient with AIDS in Mexico.

Abstract

21-years-old man with untreated HIV infection diagnosed 5 years ago and a history of chronic diarrhea and fever. After the initiation of antiretroviral therapy, he presented acute abdomen. Therefore, a laparotomy was performed and in the anatopathologic examination of resected bowel was observed acid-fast bacilli and intracellular infectious structures of *Leishmania*. He was treated with Amphotericin B, desoxicolate and anti-tuberculosis treatment.

Visceral Leishmaniasis is transmitted by the bite of several sandflies of the genera *Phlebotomus* and *Lutzomyia*. It is commonly characterized by fever, chills, vomiting, anemia, hepatosplenomegaly, leukopenia, hypergammaglobulinemia, emaciation, and an earth-gray color of the skin. HIV pandemic has changed the natural history of Leishmaniasis, increasing the risk of visceral Leishmaniasis, with an incidence of 1/100-1000 patients in endemic areas. In HIV patients, *Leishmania* accelerates the AIDS onset, because of the immunosuppression and the stimulation for the virus replication. According to the World Health Organization (WHO), not a case of Visceral Leishmaniasis coinfection and HIV has been reported in Mexico.

Key words: AIDS, HIV, *Leishmania*, *M. tuberculosis*, visceral Leishmaniasis.

a. Departamento de Infectología, "Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán"

b. Departamento de Anatomía Patológica, "Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán"

c. Departamento de Medicina Interna, "Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán"

d. Laboratorio de Microbiología, "Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán"

e. Laboratorio de Inmunoparasitología, Depto. de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM, México, D.F.

Contacto: Marisol Manríquez Reyes. Departamento de infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga No. 15 Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, México, D.F. Correo electrónico: marisolmarr@gmail.com. Tel: 52 (55) 54870900 Ext. 2420/2421

Manríquez-Reyes M y cols. Leishmaniasis visceral y coinfección con *Mycobacterium Tuberculosis* en un paciente con SIDA en México. *Rev Med MD* 2011;3(2):104-107.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la Leishmaniasis como una de las seis enfermedades tropicales de mayor importancia a nivel mundial.¹ El número de casos de esta enfermedad va en aumento debido al incremento gradual en su transmisión, al desplazamiento de la población, al incremento en el número de personas inmunocomprometidas, a condiciones sociales precarias, a malnutrición y a infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Es considerada como una de las enfermedades desestimadas en América Latina, afectando predominantemente a la población pobre y marginada.

La Leishmaniasis es una enfermedad causada por cualquier especie de protozoarios del género *Leishmania*. Existen cuatro grandes tipos clínicos de esta infección: cutánea, cutánea difusa, mucocutánea y visceral. La Leishmaniasis Visceral es una enfermedad crónica que se transmite por la picadura de flebótomos varios de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. Comúnmente se caracteriza por fiebre, escalofríos, vómitos, anemia, hepatoesplenomegalia, leucopenia, hipergammaglobulinemia, emaciación y un color de tierra grisácea de la piel. En 1952 fue descrito el primer caso de Leishmaniasis Visceral (LV) por Baéz-Villaseñor y cols, en la localidad de Huitzucu Guerrero, México.³

En México la Leishmaniasis es una enfermedad subnotificada que afecta a los sectores vulnerables de la población sobre todo en ciertos estados del país. La aparición de la enfermedad en distintas regiones depende de la presencia y abundancia del vector flebótomo, el cual es fuertemente dependiente de factores ambientales, confiriéndole una distribución geográfica restringida a zonas tropicales y regiones templadas. Las zonas donde se presenta con mayor frecuencia el vector son: áreas agrícolas, sobre todo de siembra y cosecha de cacao, café y árboles chichleros, así como lugares con desechos orgánicos.²

De acuerdo a la OMS, en México no ha sido reportado algún caso de coinfección de LV y Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).¹ Sin embargo, nosotros describimos un caso de Leishmaniasis visceral y coinfección con *Mycobacterium tuberculosis* en un paciente con Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA).

Presentación del caso

Masculino de 21 años de edad, residente de Uruapan Michoacán, con diagnóstico de infección por VIH de 5 años de evolución, sin Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA) durante ese periodo. Se presenta con diarrea crónica, cuantificada en más de diez evacuaciones diarias, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y fiebre, así como recuento celular con pancitopenia (Figura 1A). Las cifras de linfocitos T CD4⁺ al momento de su evaluación fueron de 191 cel/mm³ y una carga viral para VIH >250,000 copias/mL, por lo que se le inició terapia antirretroviral. Dos semanas posteriores al inicio del tratamiento antirretroviral presentó náuseas, vómito, distensión y dolor abdominal; se integra diagnóstico de abdomen agudo por perforación intestinal. Fue sometido a laparotomía exploradora, donde se encontró

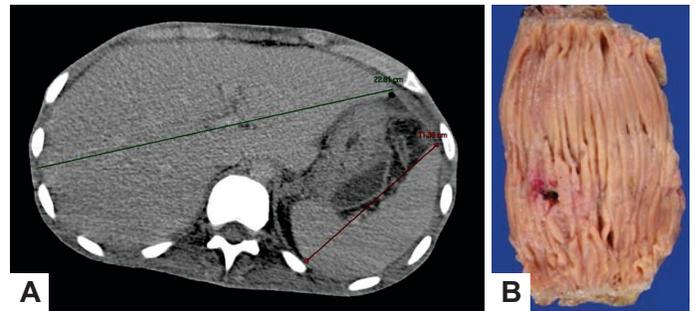


Figura 1. A, tomografía axial computarizada donde se observa hepatomegalia y esplenomegalia leve. B, íleon, pieza quirúrgica resecada donde se muestra la perforación intestinal. Se analizaron segmentos de yeyuno (6.9 cm), íleon terminal (5.5 cm) y epiplón (9.5 cm).

una fístula coloduodenal espontánea, se resecaron segmentos de íleon terminal y colon transverso (Figura 1B). En el examen anatomopatológico del íleon y epiplón se observaron bacilos ácido alcohol resistentes, aislándose posteriormente en cultivo *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 2A) y estructuras infectantes intracelulares, sugestivas de *Leishmania* (Figura 2B y C). La muestra fue sometida a pruebas de inmunohistoquímica donde se observaron las células infectadas con *Leishmania* (Figura 3), confirmándose el diagnóstico de Leishmaniasis visceral. Se realizaron además detección de anticuerpos con pruebas de ELISA para *L. mexicana* e inmunofluorescencia indirecta, ambas con resultados negativos.

El paciente recibió tratamiento durante 20 días con Anfotericina B desoxicolato, así como tratamiento antifímico, evolucionando en forma favorable y fué egresado a las 8 semanas posteriores a su ingreso.

Discusión

El caso que presentamos muestra que la LV puede presentarse en pacientes con VIH que desarrollaron Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) sumado a factores ambientales predisponentes, a pesar de ser una entidad infrecuente.

En nuestro país, la población en riesgo para la infección por *Leishmania* incluye a más de nueve millones de habitantes distribuidos en 149 municipios de 13 estados de la República,

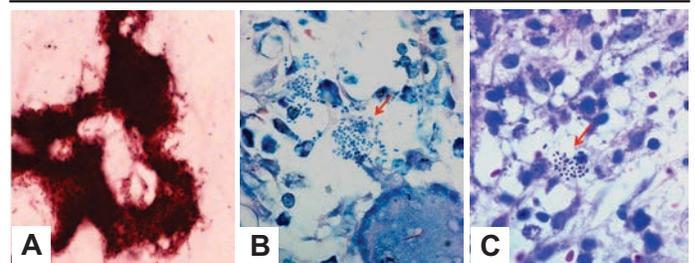


Figura 2. A, *M. tuberculosis*. Cultivo de epiplón (Ziehl-Neelsen, 100x). B y C, Tinción ZN y Giemsa del epiplón, 40x. Se observan los bacilos ácido-alcohol resistentes, y estructuras intracelulares (flecha), las cuales son negativas a la tinción de Grocott y PAS. El diagnóstico histopatológico fue de tuberculosis intestinal y peritoneal, y compatible con Leishmaniasis peritoneal.

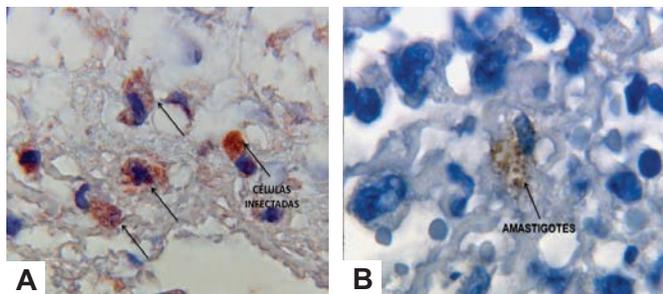


Figura 3. Epiplón, inmunohistoquímica de *Leishmania*, la cual se hizo con anticuerpos policlonales anti-*Leishmania*; realizada en el Laboratorio de Inmunoparasitología, de la Facultad de Medicina, UNAM. A, se observan, con tinción positiva, las células infectadas con *Leishmania*. B, a mayor aumento, se identifican los amastigotes intracelulares.

la mayoría de ellos ubicados en el sur y sureste de México. Esta enfermedad tiene una distribución típica en áreas agrícolas donde se siembra y cosecha cacao, café o árboles chicleiros, cuyos desechos orgánicos favorecen el desarrollo del vector transmisor del parásito. El 90% de los casos se localizan en los estados de Tabasco, Quintana Roo, Campeche, Oaxaca y Yucatán. En México los agentes etiológicos de los casos de LV, son *Leishmania chagasi* y *Leishmania mexicana*, endémicas en Chiapas y Guerrero (*L. chagasi*) y en Tabasco (*L. mexicana*).⁴

La coinfección de LV y VIH se ha reportado en 35 países, representando el 2-12% de todos los casos de LV. En América, la mayor parte de las coinfecciones son reportadas en Brasil.¹

Existe preocupación respecto al aumento de las áreas geográficas consideradas de riesgo para infección por VIH y para *Leishmania*, ya que se ha observado una diseminación de la Leishmaniasis en áreas urbanas y la infección por VIH ha aumentado en áreas rurales, lo cual podría favorecer un aumento en la aparición de casos de coinfección.

La pandemia del VIH ha modificado la historia natural de la Leishmaniasis, aumentando el riesgo de desarrollar la forma visceral hasta alcanzar una incidencia de 1/100-1000 pacientes en áreas endémicas, reduciendo la probabilidad de respuesta terapéutica y ocasionando un mayor incremento en la probabilidad de recaídas. En los pacientes con VIH la *Leishmania* acelera el inicio de SIDA, tanto por la inmunosupresión como por la estimulación de la replicación del virus, provocada por la activación inmune. Por otro lado, el VIH ocasiona alteraciones inmunológicas favorables para la multiplicación descontrolada del parásito, de tal manera que la Leishmaniasis ocasiona una progresión del VIH y viceversa, debido a que ambas enfermedades tienen como blanco células inmunes similares y ambas ejercen un daño sinérgico en la respuesta inmune celular.⁵

La coinfección de *Leishmania* y VIH da lugar a un cuadro patológico con formas clínicas inusuales, donde las especies de *Leishmania* que producen lesiones cutáneas pueden presentar involucro visceral, así como también puede suceder a la inversa.^{6,7}

Los pacientes con esta combinación de padecimientos se presentan con inmunosupresión avanzada, encontrándose hasta un 80% de ellos con cifras de $CD4^+ < 200$ cel/mm³. Los

hallazgos clínicos más relevantes son la presencia de fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia, pérdida de peso >10 kg y pancitopenia, además de manifestaciones digestivas como diarrea, disfagia, sangrado de tubo digestivo y dolor abdominal.⁸ La coinfección de *M. tuberculosis* y *Leishmania* en el paciente inmunosuprimido por VIH se ha descrito como una asociación infrecuente que causa síntomas digestivos inespecíficos.⁹

Existe heterogeneidad en los procedimientos y métodos utilizados para realizar el diagnóstico, dificultando la comparación de los resultados.¹⁰ El cultivo en el medio de Nicolle Novy MacNeal (NNN) es el “estándar de oro” como método diagnóstico. La muestra se obtiene mediante aspirado de bazo o de médula ósea, y presenta una sensibilidad diagnóstica del 53-67% y del 50-100%, respectivamente. Resulta útil la detección de anticuerpos por diversos métodos, tales como inmunofluorescencia indirecta, ELISA, Western blot y aglutinación directa. Sin embargo, tan solo el 40-50% de los pacientes con VIH y *Leishmania*, tienen serología positiva y las sensibilidades varían de acuerdo al método utilizado.¹¹ Las dificultades diagnósticas en este grupo de pacientes sugieren que su estudio debe proceder a la toma de improntas o biopsias de tejido, además de realizarse serología con al menos 2 métodos disponibles y posteriormente realizarse reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en las muestras, así como microscopía y cultivo del aspirado de médula ósea y de bazo. El diagnóstico histopatológico de la LV se debe confirmar con otras técnicas, como la inmunohistoquímica, el cultivo, títulos de anticuerpos o técnicas de biología molecular.¹

Para el tratamiento de la LV en los pacientes con SIDA, debemos recordar que los fármacos anti-*Leishmania* son menos efectivos en estos pacientes, con un aumento en las recaídas dentro de los 3 a 6 meses subsecuentes, además los antimoniales tienen mayor riesgo de toxicidad en esta población, llegando a presentar efectos adversos hasta en un 56%, entre los que se enlistan pancreatitis, insuficiencia renal y miocarditis. El tratamiento de primera línea en estos pacientes son las formulaciones de Anfotericina B. Debido a las interacciones farmacológicas y a la toxicidad de los fármacos, las infecciones deben ser tratadas secuencialmente, iniciando primero con la LV, posteriormente tuberculosis y en seguida el tratamiento antirretroviral.

Los factores que confieren un aumento en el riesgo de muerte son: malnutrición, coinfección con otros agentes oportunistas, signos de toxicidad al tratamiento y $CD4^+$ basales <100 cel/mm³. La mortalidad de la LV en pacientes con VIH es del 53%, comparado con 7.5% en los pacientes seronegativos para VIH.¹²

Conclusión

La coinfección de *M. tuberculosis*, *Leishmania* y VIH es una asociación no descrita previamente en nuestro país. Reportamos el primer caso de un paciente mexicano con esta coinfección.

Resulta de gran importancia conocer los métodos para establecer el diagnóstico y manejo adecuado de cada una de estas infecciones y así, conjuntarlas para obtener el mejor

resultado en el tratamiento del paciente. Debido al sinergismo existente entre *Leishmania* y VIH, se hacen evidentes presentaciones clínicas inusuales, tales como Leishmaniasis visceral y lesiones dérmicas. Las limitaciones en las opciones de tratamiento por las interacciones y toxicidad de los fármacos dificultan trazar una línea de manejo adecuada, por lo que se recomienda tratar estas infecciones de manera secuencial.

Referencias Bibliográficas

1. Report of the Fifth Consultative Meeting on Leishmania/HIV Coinfection. Addis Ababa, Ethiopia, 20–22 March 2007. WHO/2007.5.
2. Alvar J, Cañavate C, B Gutiérrez-Solar, M Jiménez, F Laguna, R López Vélez, et al. Leishmania and Human Immunodeficiency Virus Coinfection: the First 10 Years. *Clin Microbiol Rev* 1997;298-319.
3. Jheman Zetina JL. Leishmaniasis cutánea en el estado de Quintana Roo, México. *Dermatología Rev Mex* 2008; 52.
4. Monroy A, Sanchez-Tejeda G. Molecular probes and the polymerase chain reaction for detection and typing of *Leishmania* species in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96: s101-s104.
5. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet JP, et al. The relationship between Leishmaniasis and AIDS: the Second 10 Years. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21:2.
6. Pascual I, Monasterio P, et al. Abdomen agudo en paciente VIH por Leishmaniasis visceral. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99:49-60.
7. Pérez C, Solías Y, Rodríguez G. Leishmaniasis cutánea difusa en un paciente con SIDA. *Biomédica* 2006; 26: 485-497.
8. Alexandrino P, Santos J, Dorval ME, Da-Costa FC, Pereira GR, da Cunha RV, et al. HIV/AIDS-associated visceral Leishmaniasis in patients from an endemic area in Central-west Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2010; 105:692-697.
9. Wang J, Vanley C, Miyamoto E, Turner J, Peng S. Coinfection of Visceral Leishmaniasis and Mycobacterium in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123:835-837.
10. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, W. Peeling R, et al. Visceral Leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control?. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5.
11. Mondal S, Bhattacharya P, Ali N. Current diagnosis and treatment of visceral Leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8:919-944.
12. Ter Horst R, Collin S.M., Ritmijer K, Bogale A, Davidson RN. Concordant HIV infection and visceral leishmaniasis in Ethiopia the influence of antiretroviral treatment and other factors on outcome. *CID* 2008; 46(11): 1702-9.

Diseminación de Sarcoma de Kaposi después de la administración de corticoide. Reporte de caso

Sainz-Escarrega Víctor Hugo^a, Montes de Oca-Morales Melva Guadalupe^b

Resumen

Paciente masculino de 26 años de edad con diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) que debuta con tuberculosis pulmonar (TB). En las citas de control se observan lesiones orales violáceas compatibles con sarcoma de Kaposi (SK). Durante la evolución del paciente, la TB se disemina a pericardio por lo que se inicia manejo con corticoesteroides (prednisona). Posterior a este tratamiento el paciente presenta exacerbación de síntomas respiratorios y presenta nuevos infiltrados bilaterales e intersticiales alveolares por lo que se sospecha de diseminación de SK a pulmón. Se confirma diagnóstico por biopsia pulmonar y se inicia manejo quimioterapéutico con paclitaxel.

El sarcoma de Kaposi asociado a VIH es un desorden multifocal angioproliferativo que afecta primariamente al tejido mucocutáneo con invasión a diversos órganos. A pesar de la introducción del tratamiento antiretroviral de alta eficacia (TAR), esta enfermedad aún se desarrolla en aproximadamente 15% de los pacientes infectados con VIH. La patogénesis es compleja e involucra la interacción entre virus herpes simple tipo 8 (VHS-8), VIH, citocinas inflamatorias y factores angiogénicos.

Palabras clave: corticoide, quimioterapia, sarcoma de Kaposi, tuberculosis, virus de inmunodeficiencia humana, virus herpes simple tipo 8.

Case report: Dissemination of Kaposi's sarcoma after the administration of corticoid

Abstract

26-years-old male patient diagnosed with infection by Human Immunodeficiency Virus (HIV) onset with pulmonary tuberculosis (TB). In the appointments of control, the patient shows violaceous oral lesions compatible with Kaposi's sarcoma (KS). During the evolution of the patient, the TB disseminates to the pericardium and a treatment with corticosteroids (prednisona) was started. Subsequently, the patient presented a variety of breathing symptoms exacerbation and bilateral interstitial infiltrates, suspecting of dissemination of KS to the lung. The diagnostic is confirmed through a pulmonary biopsy and chemotherapeutic with paclitaxel is initiated.

The Kaposi's sarcoma associated with HIV is a multifocal disorder angioproliferative that primarily affects the mucocutaneous tissue with invasion to many organs. Despite the introduction of the highly active antiretroviral treatment, the disease develops in approximately 15% of the patients infected with HIV. The pathogenesis is complex and involves the interaction between herpes virus type 8 (HSV-8), HIV, inflammatory cytokines and angiogenic factors.

Key words: chemotherapy, corticoids, herpes virus type 8, human immunodeficiency virus, Kaposi's sarcoma, tuberculosis.

a. Médico Pasante en Servicio Social asignado a la Unidad de VIH, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Instructor de técnicas quirúrgicas, CUCS, U de G.

b. Médico Pasante en Servicio Social asignado a la Unidad de VIH Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. COESIDA.

Contacto: Sainz-Escarrega Víctor Hugo. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 3339548760. Correo electrónico: vicsainze@gmail.com

Sainz-Escarrega V.H., Montes de Oca-Morales M. Diseminación de Sarcoma de Kaposi después de la administración de corticoide. Reporte de un caso. *Rev Med MD* 2011;3(2):108-110.

Introducción

El sarcoma de Kaposi (SK) es un desorden multifocal en el que prolifera el endotelio vascular que afecta al tejido mucocutáneo con invasión a diversos órganos. Se describen cuatro diferentes variantes: 1) forma clásica, que aparece en hombres mayores de descendencia Europea sin factores reconocidos, 2) africano o endémica, 3) iatrogénico y 4) asociado a infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) o epidémico, cada uno con su propia historia natural, sitio de predilección y pronóstico.^{1,2}

Presentación de caso

Se trata de paciente masculino de 26 años de edad, mexicano, soltero, estudiante universitario quien es diagnosticado con infección por VIH por método de ELISA durante una hospitalización por un cuadro respiratorio de tos crónica con expectoración, fiebre de predominio nocturno, dolor pleurítico y pérdida de peso. Presenta datos imagenológicos compatibles con tuberculosis pulmonar. Se realizaron baciloscopías y cultivo de esputo confirmando el diagnóstico. Se realiza conteo de linfocitos CD4⁺ los cuales se reportan con 111 células (4%) clasificándose como un estadio SIDA C3. Dos semanas posteriores al inicio de antitímicos se inicia terapia antirretroviral (TAR) a base de tenofovir/emtricitabina/efavirenz, junto con trimetoprim/sulfametoxazol como agente profiláctico para infección por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). El paciente fue dado de alta por mejoría. Durante sus citas de control, a la exploración física se nota presencia de 2 tumoraciones en cavidad oral, una localizada en carrillo derecho de aproximadamente 5 x 2 cm de coloración violácea y bordes irregulares, otra más en paladar duro ipsilateral. En cuello se encontraron múltiples adenopatías no dolorosas y móviles, en tórax la presencia de *pectus excavatum* sin otros datos patológicos. Como abordaje del caso se toma biopsia de lesión en carrillo confirmando diagnóstico por estudio histopatológico de SK. En la radiografía de tórax inicial se muestra infiltrado micronodular bilateral y cardiomegalia grado 2. Por el hallazgo de la cardiomegalia y el antecedente del diagnóstico de TB pulmonar se realiza ecocardiograma en el que reporta derrame pericárdico de <300 ml probablemente secundaria a TB sin compromiso hemodinámico por lo que se agrega al manejo prednisona a dosis de 25 mg cada 12 horas en un esquema de reducción de dosis semanal. Se realiza gasometría arterial en la que se reporta hipoxemia con <60 mmHg de PO₂ y un gradiente alvéolo-arterial de 40. Días posteriores presenta exacerbación de los síntomas respiratorios, auscultándose disminución de la ventilación en base izquierda y presencia de edema pretibial. Ante este cuadro se sospecha de extensión de SK a nivel pulmonar. Se toma nueva radiografía en la que se observa infiltrado intersticial, algodonoso, multilobar, bilateral, como se muestra en la imagen 1A. Se realiza tomografía axial computarizada de tórax observándose múltiples nódulos bilaterales y lesiones en flama (Imagen 1B). Con estos hallazgos se solicita broncoscopia con lavado broncoalveolar, se realizaron tinciones, inmunofluorescencia para detección

de PCP y cultivos los cuales se reportan negativos. Se procede a realizar biopsia pulmonar a "cielo abierto" de la cual se reporta en el estudio histopatológico SK. Debido a la extensión de la enfermedad y a la gravedad del caso se inicia inmediatamente quimioterapia basada en paclitaxel.

Epidemiología

Aún cuando la introducción de TAR ha conducido a una reducción marcada en la incidencia de SK asociado a VIH, la enfermedad aun se desarrolla en aproximadamente 15% de los pacientes con SIDA en países desarrollados y puede ocurrir a pesar de un buen control de la infección. La incidencia sigue siendo alta en África sub-sahariana, donde la coinfección con VHS-8 y VIH se ha encontrado.³ El SK asociado a VIH no se relaciona exclusivamente con el conteo de linfocitos T CD4⁺ aunque es más común que ocurra en el contexto de una inmunosupresión avanzada, pudiendo presentarse como la primera manifestación de la infección por VIH en algunos pacientes. El VHS-8 puede ser detectado en casi todas las lesiones de SK y en el 50%, en células mononucleares. La seropositividad a VHS-8 en pacientes con VIH-1 se sitúa entre el 30-35% en hombres y 4% en mujeres, he ahí que las mujeres infectadas por VIH presentan menor incidencia de esta neoplasia.^{1,2,4,5,6}

Etiopatogenia

La patogénesis del SK involucra la interacción entre VHS-8, VIH, citocinas inflamatorias y factores angiogénicos en la presencia de inmunosupresión profunda. El VIH contribuye a la patogénesis del SK a través de varios mecanismos: la proteína Tat promueve directamente la replicación de VHS-8, a su vez, existe una elevada producción de citocinas inflamatorias lo que causa una discapacidad inmunológica que conduce al desarrollo de la neoplasia.⁶

Manifestaciones clínicas

La lesión típica de SK asociado a VIH suele ser un nódulo pequeño, elevado y de color rojo violáceo en la piel, cambio de coloración de la mucosa bucal o aumento de un ganglio linfático. Estas lesiones aparecen frecuentemente en áreas expuestas al sol. Pueden ser aisladas o confluentes, variar en tamaño desde milímetros hasta centímetros.³ Todas sus formas pueden presentarse en la cavidad oral, sin embargo, en el asociado a VIH las lesiones orales son más comunes reportándose hasta en un 22% de los pacientes de los cuales

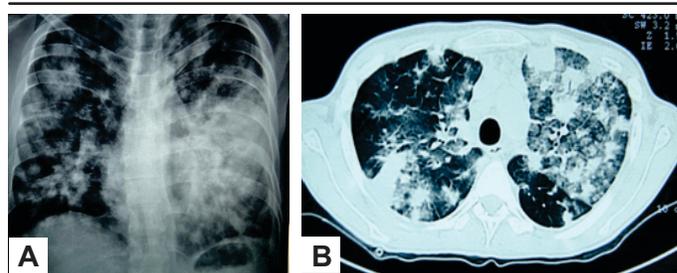


Figura 1. A, radiografía posteroanterior de tórax. B, tomografía axial computarizada de tórax.

hasta 71% puede desarrollar lesiones concurrentes en piel y órganos internos.¹

Los sitios más comunes de localización extra-cutánea son los ganglios linfáticos, seguido del tracto gastrointestinal y los pulmones.⁷ El SK pulmonar es una complicación tardía potencialmente fatal que se presenta con tos, disnea y hemoptisis. Sin embargo, existe la variante asintomática la cual se presenta sólo como hallazgo en la radiografía de tórax, caracterizándose como un infiltrado retículo-nodular difuso con derrame pleural en el 70% de los casos.^{1,6,8} Esta variante tenía una media de supervivencia menor a 6 meses en la era pre-TAR.^{1,3,5}

Diagnóstico

El estándar de oro es la biopsia lesional con estudio histopatológico. Microscópicamente las lesiones se caracterizan por presentar células tumorales fusiformes, extravasación de eritrocitos, macrófagos cargados de hemosiderina, células inflamatorias y datos de angiogénesis.¹ El diagnóstico diferencial se realiza con linfoma, granuloma piógeno, linfedema, angiomatosis bacilar e infecciones cutáneas por micobacterias.^{6,8}

Tratamiento

La introducción de TAR en 1996 fue seguida de una caída en la incidencia de SK. El mecanismo subyacente en la prevención y regresión del SK está relacionado con la reconstitución inmunológica, aumento en la actividad celular citotóxica (células T CD8) y supresión de la replicación viral. Sin embargo, existe evidencia de que los agentes antirretrovirales pueden poseer efecto anti-tumoral directo lo cual ha sido sujeto a revisión reciente.⁷ Aunque la TAR no afecta directamente la replicación del VHS-8, indirectamente disminuye su carga viral y entonces el SK continúa siendo la neoplasia asociada a VIH más frecuente.⁶

Tres factores importantes se han asociado con la regresión de SK por TAR: 1) aumento en la reconstitución inmune 2) inhibición de la replicación del VIH que resulta en el descenso de su proteína Tat y 3) la reducción en la producción de citocinas intracelulares. Estudios recientes indican que la remisión de SK puede alcanzarse con el uso de TAR que contenga inhibidores de proteasa (IP) debido a su actividad directa y potente efecto anti-angiogénico.³

Los pacientes con enfermedad sintomática o enfermedad visceral que amenaza la vida, la terapia quimioterapéutica es indispensable, mientras que para los pacientes asintomáticos con lesiones indolentes la TAR por sí sola puede resultar en regresión completa. La enfermedad visceral o edema asociado a tumor así como enfermedad cutánea extensa son considerados como indicación para quimioterapia sistémica, idealmente en combinación con TAR.⁸ Se ha demostrado que los glucocorticoides tienen un efecto estimulador en el crecimiento de las células fusiformes.⁵ Guo *et al* demostraron que los corticosteroides exógenos estimulan la proliferación de SK en individuos con VIH. También han demostrado que los receptores para corticosteroides son altamente expresados en tejidos neoplásicos.²

Las antraciclinas liposomales son nuevas formulaciones de antraciclinas ya conocidas, daunorrubicina y doxorubicina, en las cuales los compuestos libres son atrapados en liposomas recubiertos en polietilenglicol. Este proceso altera el perfil farmacocinético, con efectos que incluyen mayor duración sistémica, disminución en su aclaramiento renal o hepático, aumento en la actividad tumoral y menos efectos tóxicos. Ambos compuestos han sido estudiados de forma extensa y han sido aprobados por la FDA como primera línea de tratamiento en SK.³ Paclitaxel es un agente citotóxico sistémico aprobado como medicamento de segunda línea con base en los resultados de ensayos fase II, teniendo tasas de regresión de 59 a 71%, con una duración media de respuesta de 10 meses.⁹ En resumen, paclitaxel representa un fármaco efectivo para el tratamiento de SK avanzado en pacientes VIH-positivos que han fallado a la quimioterapia sistémica de primera línea.

Conclusión

El SK, aún con TAR es una de las neoplasias más comunmente asociada a VIH. Se han estudiado diversos regímenes citotóxicos y compuestos antiangiogénicos, sin que exista actualmente un tratamiento que proporcione cura definitiva, por lo que su manejo debe tomar en cuenta distintos aspectos específicos para cada paciente, incluyendo sus co-morbilidades como la presencia de TB, SIRS (Síndrome Inflamatorio de Respuesta Inflamatoria) e infecciones por PCP, además de las interacciones farmacológicas que se puedan presentar. Durante el manejo del caso se optó por usar paclitaxel debido a la no disponibilidad del compuesto liposomal de doxorubicina, basado en la evidencia de que ningún otro compuesto quimioterapéutico ha demostrado superioridad. Cabe mencionar que el uso de corticoesteroide se justificó por la evidencia clínica de infección por PCP en una variante severa. La TAR, en particular el uso de IP's, tiene implicaciones cruciales en tratamiento de esta neoplasia por sus acción antiangiogénica, previamente descrita.

Referencias bibliográficas

1. Fatahadeh M. Kaposi sarcoma: review and medical management update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Sep 1. [Epub ahead of print]
2. Taniguchi T, *et al.* Disseminated cutaneous and visceral Kaposi sarcoma in a patient with rheumatoid arthritis receiving corticosteroids and tacrolimus. *Mod Rheumatol* 2011;21:309-312
3. Cianfroca M, *et al.* Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer.* 2010 Aug 15;116(16):3969-77.
4. Cattelan A, *et al.* Novel pharmacological therapies for the treatment of AIDS-related Kaposi's Sarcoma. *Expert Opin. Invest Drugs* 2004;13:501-513
5. Fauci A, Lane C. Enfermedad por VIH: SIDA y trastornos relacionados, Harrison principios de Medicina Interna, 16ª edición, México, DF. McGraw-Hill Interamericana (2006) 1194:1264.
6. Feller L, Lemmer J. Insights into pathogenic events of HIV-associated Kaposi sarcoma and immune reconstitution syndrome related Kaposi sarcoma. *Infect Agent Cancer.* 2008 Jan 21;3:1.
7. Dhillon T, Stebbing J, Bower M. Paclitaxel for AIDS-associated Kaposi's Sarcoma. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2005;5(2): 215-219.
8. Sue Jessop. HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Dermatol Clin* 2006;24:509-520.
9. Gill PS, Tulupule A, Espina BM *et al.* Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol.* 1999;17:1876-1883

Ⓞ Linfoma No Hodgkin e Histoplasmosis diseminada en un paciente con SIDA. Reporte de Caso

López-Iñiguez Alvaro^a, Mariscal-Álvarez Francisco Javier^b

Resumen

Femenino de 20 años que acude a consulta externa por presentar tumoración en cuello del lado derecho de 5 meses de evolución, acompañada de odinofagia asociada a la aparición de una úlcera amigdalina del mismo lado. Presenta disfagia a sólidos, halitosis, fiebre de 38 - 39 °C y pérdida de peso de 5 kg, síntomas que se exacerbaron en el último mes, además cuenta con prueba de ELISA positiva para VIH realizada 15 días previos. Se realiza Tomografía Axial Computada (TAC) de cuello simple y contrastada en la que se evidencia una lesión que ocupa naso, oro e hipofaringe, es heterogénea con zonas de hipodensidad sugestivas de zonas necróticas o abscedadas que obstruye más del 50% de la vía aérea-digestiva, con múltiples adenopatías profundas regionales, además de una adenopatía submandibular del mismo lado. El resultado del estudio histopatológico de la biopsia faríngea reporta Linfoma No Hodgkin difuso de células grandes con inmunofenotipo compatible con estirpe celular tipo B.

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) causa una disregulación inmunológica que lleva a la aparición de neoplasias e infecciones oportunistas. Una de las neoplasias con mayor prevalencia asociada a VIH es el Linfoma No Hodgkin (LNH), siendo la segunda causa neoplásica asociada a esta infección. A su vez, la infección por *Histoplasma capsulatum* es la micosis sistémica más común en esta población. La asociación entre estas entidades ha sido reportada en pocas ocasiones, existiendo principalmente casos reporte donde histoplasmosis simula LNH. Presentamos el caso de una paciente joven con diagnóstico de infección por VIH que debuta con LNH difuso de células grandes e histoplasmosis.

Palabras clave: *Amfotericina B, CD 20⁺, Histoplasma capsulatum, Linfoma No Hodgkin, SIDA, VIH.*

Non-Hodgkin Lymphoma and disseminated Histoplasmosis a patient diagnosed with AIDS. Case report

Abstract

A 20 year old female seeks medical consult for presenting a mass on the right lateral side of her neck beginning 5 months ago. The clinical manifestations include: odynophagia that began when an amygdalin ulcer formed on the same side of the neck mass, dysphagia to solids, halitosis, 38° - 39°C fever, and a 5 kg weight loss. All of the symptoms have been exacerbated in the last month. An ELISA test was performed 15 days ago, which was positive for HIV. Contrast and non – contrast neck CT scans were taken, in which a lesion that occupies naso, oro and hypopharynx is shown. Lesion is heterogenic with hypodensities suggestive of necrotic or abscedated areas that obstruct over 50% of the airway, with multiple deep regional adenopathies and a submandibular adenopathy on the same side. Histopathology biopsy of the pharynx reports diffuse large B cell Non Hodgkin Lymphoma.

HIV infection causes an immunologic dysregulation, which originates the appearance of neoplasia and opportunistic infections. One of the most prevalent HIV associated neoplasia is Non Hodgkin Lymphoma (NHL), being the second most frequent neoplasia associated with HIV. *Histoplasma capsulatum* is the most frequent systemic mycoses in this population. The association between these two pathologies has been rarely reported, mainly case reports in which Histoplasmosis emulates NHL. We present a case in a young patient diagnosed with HIV who debuts with diffuse large B cell NHL and Histoplasmosis.

Key words: *Amphotericin B, CD 20⁺, Histoplasma capsulatum, Non Hodgkin Lymphoma, AIDS, HIV.*

a. Médico Pasante en Servicio Social asignado a la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Editor de la sección de Medicina Interna de la Revista Médica MD. Instructor de Laboratorio de Ciencias Fisiológicas del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, CUCS.

b. Médico Pasante en Servicio Social asignado a la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Contacto: López-Iñiguez Alvaro. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 3314 65 74 66. Correo electrónico: alvaritroz@hotmail.com.

López-Iñiguez A, Mariscal-Álvarez FJ. Linfoma No Hodgkin e Histoplasmosis diseminada en un paciente con SIDA. Reporte de un caso. *Rev Med MD* 2011;3(2):111-115.

Introducción

La infección por VIH causa una disregulación inmunológica que lleva a la aparición de neoplasias e infecciones oportunistas que son características del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Esta disregulación, en particular la alteración en la inmunidad celular ha llevado a que la asociación entre VIH y neoplasias como el Linfoma No Hodgkin sea común, reportándose una incidencia 200 veces mayor en comparación con población no infectada.^{1,2} Haciendo de esta neoplasia la 2da en incidencia después del sarcoma de Kaposi. Por otro lado, la infección por *Histoplasma capsulatum* es la micosis sistémica con mayor prevalencia a nivel mundial en pacientes con VIH/SIDA. México es una zona endémica, aunque no se tienen datos exactos, se ha reportado una prevalencia que va desde 2 hasta 53% teniendo una incidencia estimada entre 0.1 a 0.29 casos por cada 100 000 habitantes.^{3,4} Es la segunda causa de hospitalización en la Unidad de VIH (U-VIH) del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde (HCGFAA).

Presentación de caso

Se trata de mujer de 20 años que acude a consulta externa de la U-VIH del HCGFAA por presentar tumoración en cuello del lado derecho, de crecimiento lento de 5 meses de evolución acompañada de odinofagia asociada a la aparición de una úlcera amigdalina del mismo lado, disfagia a sólidos, halitosis, fiebre de 38 - 39 °C y pérdida de peso de 5 kg, síntomas que se exacerbaron en el último mes, además de contar con prueba de ELISA positiva para VIH realizada 15 días previos. Los antecedentes personales relevantes para la infección por VIH incluyen: inicio de vida sexual a los 19 años, 1 pareja heterosexual, con prácticas sexuales de riesgo. Negando uso de drogas intravenosas, tener tatuajes o haber recibido transfusiones.

A la exploración física se encuentra una paciente delgada, con coloración adecuada, cráneo y macizo facial sin alteración, en la cavidad oral se observa la presencia de placas blanquecinas con halo eritematoso en su base, sugestivas de candidiasis oral, en orofaringe se observa tumoración que

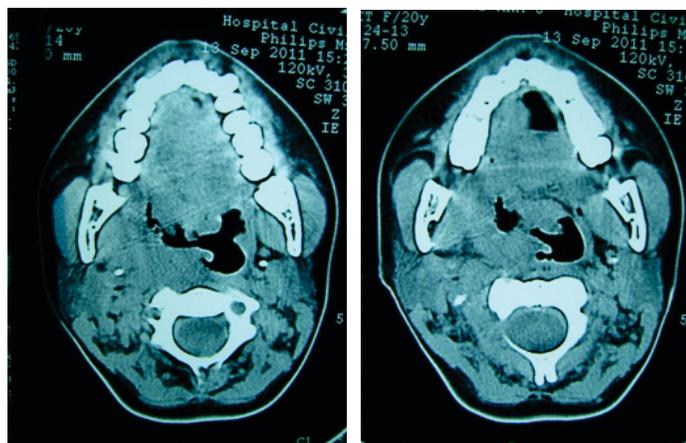


Figura 1. TAC de cuello que muestra lesión intrafaringea derecha que obstruye la vía aérea- digestiva.

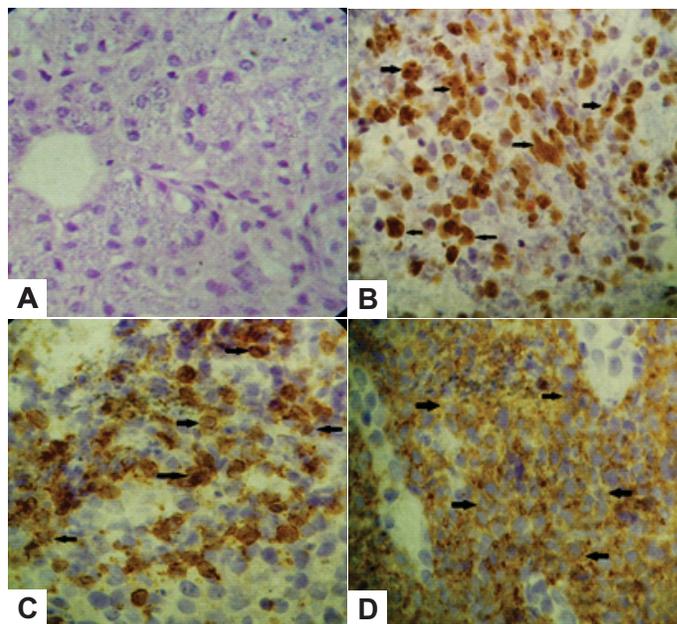


Figura 2. Cortes histológicos de la lesión faríngea con el que se diagnostica Linfoma No Hodgkin difuso de células grandes. A, tinción hematoxilina-eosina de faringe que muestra agrupamiento celular anormal con pérdida de la relación núcleo-citoplasma y cambios morfológicos atípicos. B, tinción Ki67 que muestra >50% de las células con actividad proliferativa. C, tinción CD3⁺ que muestra reactividad al expresarse en la superficie celular. D, tinción CD 20⁺ la cual se aprecia claramente positiva con la reactividad en la superficie celular.

compromete amígdala y pilares amigdalinos del lado derecho causando obliteración de la vía aérea-digestiva en un 40%. La tumoración es una lesión ulcerada con capa blanquecina en su recubrimiento que al retirar no deja halo eritematoso, no es móvil y es dolorosa a la palpación. En cuello se observa deformidad del lado derecho, se palpa tumoración adherida a planos profundos, dolorosa y no móvil. El resto del cuello es móvil y no se palpan adenopatías superficiales. El resto de la exploración no arroja datos relevantes.

Se inicia abordaje del caso como paciente de diagnóstico reciente, solicitando prueba confirmatoria: Western Blot, carga viral y cuenta de linfocitos CD4⁺. Los resultados fueron: linfocitos CD4⁺ de 25 células/mm³ con un 4%, linfocitos CD8 de 357 células/mm³ con un 60% y una carga viral de 325 000 copias con un logaritmo de 5.51, de modo que la paciente se clasifica en un SIDA C3. El Western Blot se reporta sólo con reactividad a las proteínas GP160, GP120, P51 y P24 demostrando una reciente seroconversión. Sobre el abordaje de la tumoración en faringe, se realiza Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cuello simple y contrastada en la que se evidencia una lesión que ocupa naso, oro e hipofaringe, es heterogénea con zonas de hipodensidad sugestivas de zonas necróticas o abscedadas que obstruye más del 50% de la vía aérea-digestiva, con múltiples adenopatías profundas regionales y además de una adenopatía submandibular del mismo lado (Figura 1). Con estos hallazgos, se decide realizar biopsias excisionales para estudio histopatológico y cultivo. El resultado del estudio histopatológico de la biopsia faríngea reporta LNH difuso de células grandes con inmunofenotipo

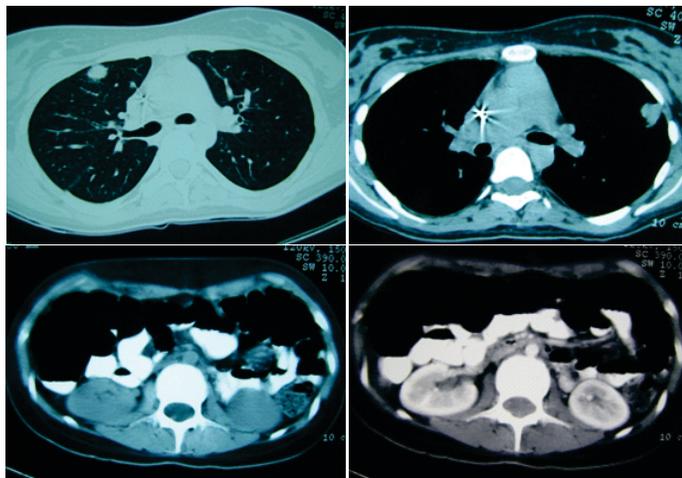


Figura 3. TAC tóraco-abdominal en el que se observan dos lesiones pulmonares periféricas circunscritas sugestivas de metástasis tumoral.

compatible con estirpe celular tipo B CD 20⁺, CD3⁺ con Ki-67 en más del 50% de la celularidad; mientras que el cultivo quedó pendiente (Figura 2). Debido a estos resultados, se realiza estadificación del Linfoma con TAC tóraco-abdominal simple y contrastada, Aspirado de Médula Ósea (AMOH), β -2 microglobulina, marcadores de inflamación aguda como proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), y marcadores de afección medular como deshidrogenasa láctica (DHL) y fosfatasa alcalina (FA).

La TAC tóraco-abdominal, en cortes torácicos se observan múltiples adenopatías mediastinales sin ensanchamiento del mismo, además de la presencia de dos nódulos pulmonares periféricos, circunscritos, bien delimitados, sugestivos de metástasis tumoral. En los cortes abdominales no se observa afección alguna (Figura 3). El AMOH reporta eosinofilia y plasmocitosis reactiva, aislados eritroblastos con eritrocitos en aglutinación, elementos inmaduros de la serie granulocítica, con linfocitos pequeños de aspecto maduro y algunos linfocitos atípicos, sin evidencia de enfermedad hematológica primaria (Figura 4). Los niveles de β -2 microglobulina eran de 3.7 mg/lit (normales de 0.8 – 3 mg/lit), DHL de 252 UI/lit y FA de 79 UI/lit. El resto de los exámenes mostraba una anemia normocítica-normocrómica leve con 10.1 g/dl de hemoglobina (Hb), función renal y hepática normales, examen general de orina sin alteración. Debido a ésto, se estadifica a la paciente según el Linfoma en un estadio IIE B (por presentar afección a regiones extra ganglionares + síntomas B) en la clasificación de Ann Arbor para LNH. Con un índice pronóstico internacional (IPI) de 3, riesgo alto intermedio. Por la presencia de dicha neoplasia se decide iniciar Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA) basada en raltegravir (RAL) + emtricitabina (FTC) + tenofovir (TDF) además de iniciar quimioterapia con esquema EPOCH (etopósido, doxorubicina, vincristina, prednisona y ciclofosfamida).

La paciente recibe el primer ciclo de quimioterapia sin complicación alguna, sin embargo, en ese momento se reporta el cultivo de las biopsias realizadas previamente,

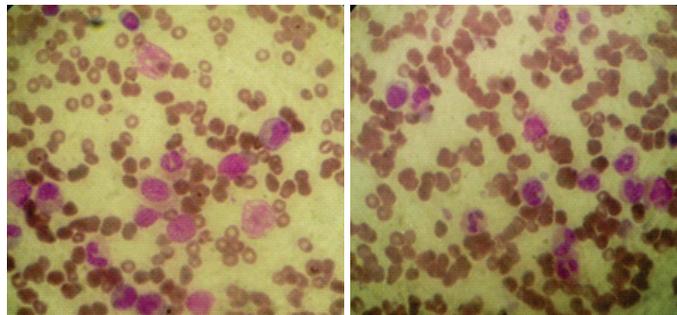


Figura 4. Fotografías microscópicas de aspirado médula ósea.

donde se reporta crecimiento de *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* por lo que se decide postergar el segundo ciclo e iniciar tratamiento con Anfotericina B durante 14 días y continuando manejo con itraconazol. Posteriormente la paciente recibe su segundo ciclo evolucionando de manera favorable.

Revisión de la literatura

Infección por VIH y su asociación a Linfoma No Hodgkin

Los primeros casos de LNH asociado a VIH fueron descritos poco tiempo después de la descripción de los primeros casos de la infección.⁵ Desde entonces el número de casos ha ido en aumento, sin embargo, la introducción de la TARAA ha causado una gran baja en su incidencia. En la era pre-TARAA la incidencia reportada era de 8% de todos los pacientes infectados; mientras en la actualidad supone un 2.5%. De esta neoplasia, el 60% se atribuye a las variantes LNH difuso de células B grandes y al linfoma inmunoblástico, dejando el porcentaje restante para el Linfoma tipo Burkitt, el Linfoma primario de Sistema Nervioso Central (SNC) y el Linfoma de efusión primaria.⁶ El LNH asociado a VIH generalmente es una tumoración agresiva con alto grado de malignidad, tal como fue reportado por Gill *et al*, donde en un cohorte de más de 300 pacientes se encontró 73% de incidencia de tumoraciones con alto grado de malignidad, 24% con un grado intermedio y solo 3% de bajo grado.⁷ Además de que característicamente el LNH asociado a VIH, tiende a presentarse como enfermedad diseminada ya que trabajos como el de Ziengler *et al* reportan que hasta en 95% de los casos, existe diseminación extranodal siendo SNC y médula ósea los sitios más afectados (42 y 33% respectivamente).⁸

La asociación de la infección por VIH y LNH en la variante difusa de células B grandes, se debe a diversos factores: durante la infección, existe una hiperestimulación de las células B con una sobreproducción de citocinas, en especial Interleucina 6 (IL-6) e Interleucina 10 (IL-10). Se ha demostrado que existen niveles elevados de estas citocinas previo a la aparición de LNH y una vez presente, su producción aumenta a cargo de los macrófagos asociados a tumores.^{9,10} Además de la participación de otras citocinas como CD23 soluble, moléculas de activación inmune como CD27 y CD44. Todos estos factores condicionan la expansión policlonal de las células B y la aparición de esta neoplasia.^{11,12} También se han asociado alteraciones en BCL-6, un oncogen

que una vez mutado causa una sobreactivación de células B llevando a la generación de anticuerpos específicos.¹³ El tratamiento de esta neoplasia también ha tenido un giro dramático con la introducción de la TARAA, ya que previo a ésta, se utilizaban esquemas quimioterapéuticos a dosis altas, presentado pobres resultados debido a la afección medular que se presentaba. Sin embargo, en la era post TARAA, el uso de la misma junto con esquema quimioterapéutico ha aumentado la tasa de respuesta de 50 hasta 70% (previo de 33%).¹⁴ Uno de los esquemas recomendados es el EPOCH (etopósido, prednisona, doxorubicina, vincristina y ciclofosfamida), el cual tiene mejores resultados si se utiliza en conjunto con la TARAA ya que tiene buena tolerancia por el paciente y no se ha observado alteración en la farmacocinética de los agentes quimioterapéuticos o en los antirretrovirales. Además, en este esquema, la ciclofosfamida se ajusta a cuenta de linfocitos CD 4⁺, lo que limita la posibilidad de mayor inmunosupresión y reduce la incidencia de infecciones oportunistas. Con este esquema se han reportado tasas de respuesta de hasta 75% con una supervivencia a 5 años en más del 50% de los pacientes.¹⁵ También está aprobado el esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) que tiene tasas similares al previo.

Terapia de salvamento

Cuando un LNH es refractario a tratamiento, el pronóstico es malo teniendo una media de sobrevida de 2 a 5 meses, sin embargo, existen terapias destinadas a aumentar la esperanza de vida y reducir la mortalidad, como el anticuerpo monoclonal quimérico humano contra CD20⁺ rituximab, que es una nueva alternativa para el tratamiento de LNH asociado a VIH. Se recomienda su uso para el tratamiento de LNH refractario a tratamiento convencional, se puede utilizar como monoterapia así como coadyuvante a un esquema previamente utilizado. Sin embargo, existen controversias sobre su beneficio real ya que en un estudio realizado por el *AIDS Malignancies Consortium* donde utilizaron esquema CHOP solo versus CHOP más rituximab, no hubo evidencia significativa entre las tasas de respuesta (47 vs 58% respectivamente con P=0.147) al igual que no hubo diferencia entre el tiempo de supervivencia (110 vs 130 semanas respectivamente). Pero se observó una mayor tasa de muertes asociadas a infección en el brazo de CHOP más rituximab, demostrando mayores efectos en inmunosupresión.¹⁶ Otras opciones de terapia de salvamento es utilizar metilprednisolona, citarabina, etopósido y cisplatino (esquema ESHAP) aunque no ha mostrado muchos beneficios.

Factores de mal pronóstico

En los pacientes con VIH existen factores identificados como de mal pronóstico, tales como: edad mayor a 35 años, cuenta de CD4⁺ <100 células, historia de uso de drogas intravenosas, presencia de una enfermedad definitiva de SIDA previa, niveles elevados de DHL, tamaño de la tumoración y el índice pronóstico internacional.¹⁷

Co-infección por VIH e *Histoplasma capsulatum*

La existencia de co-infección por parte de estos dos organismos es muy común, siendo la histoplasmosis la micosis sistémica más prevalente en los pacientes con SIDA. Está causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum* que se encuentra distribuido en el suelo como saprófito, crece a 37 C° y su reproducción aumenta en sitios ricos en nitrógeno como puede ser en sitios donde hay heces de aves y murciélagos. La forma infectante (levadura) se encuentra en las muestras de tejido infectado.¹⁸ En pacientes inmunocompetentes suele causar una enfermedad indolente prácticamente asintomática que rara vez se manifiesta como cuadros respiratorios agudos. Sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos, la clínica suele ser distinta y se manifiesta como una enfermedad pulmonar crónica o en forma diseminada. La variante pulmonar crónica, se presenta como enfermedad cavitaria, neumonía infiltrante con nódulos pulmonares, pericarditis o fibrosis mediastínica. Mientras que en la variante diseminada causa linfadenopatía (más del 80%), fiebre (77-85%), enfermedad pulmonar (55%), afección a tubo digestivo, incluyendo hígado (65%), extensión a piel o mucosas en 50% e infiltración a SNC en menos del 15% de los casos.^{19,20}

El estándar de oro para el diagnóstico es el cultivo, sin embargo, una de sus desventajas es que su crecimiento varía de 15 a 21 días. Existen otros métodos, como técnicas de microscopia y métodos serológicos. Estas técnicas suelen ser rápidas y cuentan con adecuada sensibilidad y especificidad. Una de ellas es la detección de precipitinas (anticuerpos) relacionadas a los dos antígenos mayores de *H. capsulatum* (antígeno M y O). Cuando el paciente se encuentra profundamente inmunosuprimido no siempre es posible la detección de anticuerpos, por lo que se utiliza la determinación del antígeno específico (sérico, urinario, líquido pleural, etc.) teniendo una sensibilidad que va de 88 a 95% y una especificidad desde 92 a 96%.²¹

Este hongo puede ser observado en estudios histopatológicos de muestras de lavado broncoalveolar, aspirado de médula ósea, esputo, sangre y muestras de tejido cutáneo. Las tinciones recomendadas para su diagnóstico son la tinción como Wright-Giemsa, tinción de metamina argéntica de Grocott o tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff).²² Una vez diagnosticada la infección, las guías de manejo recomiendan que en caso de infección en pacientes inmunocompetentes debido a la naturaleza autolimitada del cuadro, no recomiendan utilizar terapia antifúngica. Mientras que en pacientes inmunocomprometidos en la variante de infección pulmonar crónica, sólo en los casos de nódulos pulmonares, enfermedad cavitaria o neumonía infiltrante se recomienda utilizar Anfotericina B; mientras que en la variante diseminada, todos los casos deben recibir manejo con el antifúngico previamente mencionado. En el caso de intolerancia a este fármaco, se puede utilizar algún miembro de la familia de los azoles, siendo el itraconazol el fármaco de elección.²³

Discusión y conclusiones

Presentamos el caso de una paciente femenina joven con infección por VIH, quien acude a valoración por presentar una tumoración en cuello del lado derecho, pérdida de peso y fiebre. Dentro del abordaje de dicha tumoración se realiza biopsia con estudio histopatológico reportándose LNH difuso de células grandes, se estadifica y se inicia tanto TARAA como quimioterapia. Sin embargo, posteriormente en el cultivo de dicha biopsia se reporta el crecimiento de *Histoplasma capsulatum*, un hongo de alta prevalencia local y causante de micosis sistémica. Este caso tiene relevancia por diversas razones: se trata de una paciente joven que debuta con dos enfermedades severas definitorias de SIDA. La asociación de ambas patologías ha sido reportada en pocos casos en la literatura universal.

Otra razón es que el LNH fue diagnosticado y se inició tratamiento quimioterapéutico, sin embargo, el descubrimiento de la histoplasmosis fue un diagnóstico fortuito ya que a pesar de que la paciente presentó fiebre y linfadenopatía (signos más comúnmente sugerentes de histoplasmosis) no presentaba datos de diseminación típicos como deshidrogenasa láctica elevada (>300 U) o elevación de enzimas hepáticas, por lo que el diagnóstico de infección por *Histoplasma capsulatum* no era el principal a considerar. Lo que demuestra la relevancia de la realización de estudios microbiológicos para descartar la presencia de patógenos en pacientes con VIH/SIDA aún sin evidencia clínica o laboratorial que sugiera infección.

El diagnóstico diferencial entre estas dos entidades es complejo, ya que ambas afectan a pacientes con cuentas de linfocitos CD 4⁺ bajas (<100 células), las dos causan afección sistémica, manifestándose principalmente por fiebre y laboratorialmente pueden cursar con niveles elevados de DHL. Haciendo de los estudios histopatológicos, cultivos, tinciones y laboratoriales herramientas indispensables para el diagnóstico final.

Referencias bibliográficas

- Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E *et al.* AIDS associated non Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA* 1989;261: 719-724.
- Frizzera G, Rosai J, Dehner L *et al.* Lymphoreticular disorders in primary immunodeficiencies: New findings base don an up to date histologic classification of 35 cases. *Cancer* 2000; 46: 692-699.
- González ZI, Vargas YR, Velasco CO, Taylor ML. Histoplasmosis. *Rev Fac Med UNAM.* 1998; 41: 12-5.
- Laniado Labroin R. Coccidioidomycosis and other endemic mycoses in Mexico. *Rev. Iberoam Micol* 2007;24: 249-258.
- Ziegler J, Drew W, Miner R *et al.* Outbreak of Burkitt's like lymphoma in homosexual men. *Lancet.* 1982;2: 631.
- Bonnet F, Balestre E, Thiesbaut R *et al.* Factors associated with the occurrence of AIDS related non Hodgkin lymphoma in the era of highly active antiretroviral therapy. Aquitaine Cohort, France. *Clin Infect Dis.* 2006;42: 411-417.
- Gill P, Levine A, Krail M *et al.* AIDS related malignant lymphoma: Results of prospective treatment trials. *J Clin Oncol.* 2007; 5: 1322-1328.
- Ziegler J, Beckstead J, Volberding P *et al.* Non Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men: Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med.* 1984;3: 565-570.
- McGrath M, Shiramizu B, Herndier B. Clonal HIV in the pathogenesis of AIDS related lymphoma: Sequential pathogenesis. *Infectious Causes of Cancer: Targets for Intervention.* Human Press 2000: 231-242.
- Zenger E, Abbey N, Weinstein M *et al.* Injection of primary effusion lymphoma cells or associated macrophages into severe combined immunodeficient mice causes murine lymphomas. *Cancer Res.* 2002;62: 5536-5542.

- Widney D, Gundapp G, Said JW, Van Der Meijden M, Bonavida B, Demidem A *et al.* Aberrant expression of Cd27 and soluble Cd27 in HIV infection and in AIDS associated lymphoma. *Clin Immunol* 2005;93: 114-23.
- Breen EC, Epeldegui M, Boscardin WJ, Widney DP, Detels R, Martinez Maza. Elevated levels of soluble CD44 precede the development of AIDS associated non Hodgkin's B cell lymphoma. *AIDS* 2006;19: 1711-2.
- Pasqualucci L, Neumeister P, Goossens T, Nanjangud G *et al.* Molecular pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma: the role of Bcl 6. *Leuk Lymphoma* 2003;44: 5-12.
- Ribera JM, Oriol A, Morgades M *et al.* Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus associated diffuse large B cell lymphoma: Results of a phase II trial. *Br J Haematol.* 2008;140: 411-419.
- Vaccher E, Spina M, Di Gennaro G *et al.* Concomitant CHOP chemotherapy and highly active antiretroviral therapy in patients with HIV related non Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 2001;91: 155-163.
- Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RT *et al.* Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV associated non Hodgkin's lymphoma. AIDS Malignancies Consortium Trial. *Blood* 2005;106: 1538-1543.
- Straus DJ, Huang J, Testa MA *et al.* Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus associated non Hodgkin's lymphoma: Analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142: Low dose versus standard dose M BACOD plus granulocyte macrophage colony stimulating factor. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *J Clin Oncol.* 2006;107: 3832-3840.
- Guimaraes AJ, Pizzini CV, Santoro D, Albuquerque PC, Pimenta MA, Peralta *et al.* Evaluation of Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for Antibody response in the Clinical Forms of Histoplasmosis. *Am Soc Microbiol* 2005;49.
- Florence H, Nacher M, Aznar C, Pierre-Demar M, Guedj M, Vaz T, *et al.* AIDS-related *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infection: 25 years experience of French Guiana. *AIDS* 2008;22: 1047-1053.
- Kauffman CA. Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21: 421-425.
- Wheat LJ, Connolly P, Kohler RB, Frame PT, Gupta M. *Histoplasma capsulatum* polysaccharide antigen detection in diagnosis and management of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 2006;4: 396-400.
- Wheat J. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol.* 2003;11: 488-494.
- Kauffman AC *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *IDSA Guidelines CID* 2007;45: 807-825.

Ⓞ Síndrome de Fanconi asociado a toxicidad por tenofovir. Reporte de un caso

Arellano-Contreras Damián^a, Carmona-Guzmán Carlos^b

Resumen

Masculino de 40 años con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) que se encuentra bajo tratamiento antirretroviral con disoproxil fumarato de tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) y lopinavir/ritonavir (LOP/r) desde 2007. Sin hallazgos importantes a la exploración; presenta las siguientes alteraciones en los exámenes de laboratorio: acidosis metabólica hiperclorémica con brecha aniónica (BA) baja, brecha aniónica urinaria (BA urinaria) elevada, glucosuria con normoglicemia, proteinuria, bicarbonato (HCO_3) bajo, fósforo (PO_4) bajo; integrando diagnóstico de síndrome de Fanconi. Se realizó ultrasonograma (USG) que mostró nefropatía indeterminada y una biopsia que advierte nefritis túbulo-intersticial crónica con daño glomerular secundario.

El síndrome Fanconi es un defecto generalizado de la reabsorción proximal y del transporte de aminoácidos, glucosa, fosfato, ácido úrico, sodio (Na), potasio (K), HCO_3 y proteínas de bajo peso molecular, secundario a un daño en el transporte activo de Na en la membrana basolateral. Puede ser idiopático, secundario a enfermedades sistémicas o a uso de fármacos. La presentación clínica incluye una amplia gama de alteraciones en los exámenes de laboratorio, pudiéndose acompañar de entidades como raquitismo, osteomalacia u osteoporosis. Existe evidencia de mecanismos fisiopatológicos que provocan daño glomerular por uso de TDF, no obstante la etiología sigue considerándose como multifactorial.

Palabras clave: acidosis tubular renal, glucosuria, nefritis, síndrome de Fanconi, tenofovir, VIH.

Case report: Fanconi syndrome associated with toxicity by tenofovir

Abstract

40-years-old male with Human Immunodeficiency Virus (HIV) undertaking retroviral treatment of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (TDF/FTC) and lopinavir/ritonavir (LOP/r) since 2007. The patient attends the appointment without any important findings after the exploration. However, displays the following alterations on the laboratory tests: hyperchloremic metabolic acidosis with anion gap (AG), elevated urine anion gap (urinary AG), normoglycaemic glycosuria, proteinuria, low HCO_3 , low PO_4 , all findings consistent with fanconi syndrome. An ultrasonogram showed undetermined nephropathy and a biopsy spots chronic tubulo-interstitial nephritis with secondary glomerular damage.

The fanconi syndrome is a generalized defect of the proximal re-absorption and the transportation of aminoacids, glucose, phosphate, uric acid, Na, K, HCO_3 , low molecular weight, secondary to basolateral membrane damage of Na active transportation. It may be idiopathic, secondary to systemic diseases or the use of medications. The clinical presentation includes a wide range of alterations in the laboratory exams that may be accompanied by entities such as rachitism, osteomalacia or osteoporosis. As for the glomerular damage for the use of TDF, there is evidence of physiological mechanisms. Nevertheless, the etiology is still considered as multifactorial.

Key words: Fanconi syndrome, glycosuria, HIV, nephritis, renal tubular acidosis, tenofovir.

a. Médico Pasante en Servicio Social asignado a la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Editor de la sección de Pediatría de la Revista Médica MD.

b. Médico Pasante en Servicio Social asignado a la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Contacto: Arellano-Contreras Damián. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 3314 4410 07. Correo electrónico: dubait@hotmail.com.

Arellano-Contreras D, Carmona-Guzmán C. Síndrome de Fanconi asociado a toxicidad por tenofovir. Reporte de un caso. *Rev Med MD* 2011;3(2):116-119.

Introducción

En el siglo pasado al comienzo de la pandemia de la infección por VIH/SIDA se tenían reportes de casos de nefritis asociadas a VIH por daño celular directo a la nefrona causados por este virus. Actualmente con el uso de terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) se ha visto una notable disminución en los casos de daño renal producido por el virus, sin embargo el incremento de casos de nefrotoxicidad inducida por fármacos ha sido proporcional al uso de TARAA. El disoproxil fumarato de tenofovir (TDF) es un análogo nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa (ITRAN's) usado en régimen de primera línea para tratamiento contra el VIH, por su eficacia, seguridad y actividad contra hepatitis B en co-formulación con emtricitabina (FTC) y efavirenz (EFV).¹

La evidencia demuestra gran tolerabilidad al fármaco, así como una potente actividad antirretroviral; sin embargo se sabe que su principal toxicidad secundaria a altas concentraciones y depósitos de dicho fármaco pueden causar un daño renal tubular proximal (síndrome de Fanconi), insuficiencia renal aguda, osteomalacia y diabetes insípida nefrogénica.^{2,3} En los últimos años existen pocos reportes de casos de disfunción renal sintomática secundaria al uso de TDF. A continuación presentamos el caso clínico de un paciente que desarrolla acidosis tubular renal proximal (síndrome de Fanconi) secundario a toxicidad por TDF, los hallazgos laboratoriales y la correlación histopatológica.

Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 40 años de edad originario de Aguascalientes, México, conocido con infección por VIH desde el 2002, tratado con varios esquemas antirretrovirales, el más reciente a base de tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC, 300 mg/200 mg por día) y lopinavir/ritonavir (LOP/r, 800 mg/200 mg por día) desde el año 2007. El último conteo de linfocitos CD4+ es de 89 células/ μ L, con 15.4% y carga viral-VIH indetectable con <50 copias/ml. Cuenta con serologías negativas para virus de hepatitis B y C (VHB y VHC, respectivamente) y VDRL negativo. Acude a cita de control con exámenes laboratoriales después de una pérdida de dos años de seguimiento.

A la exploración física el paciente se encontró en buenas condiciones generales, sin hallazgos relevantes. Los exámenes de laboratorio mostraron: macrocitosis (Hb 13.4 g/dl, VCM 108 fL, HCM 36.9 pg) y trombocitopenia leve (81.1 k/ μ L); en la química sanguínea se reportó una creatinina sérica de 1.97 mg/dL, urea de 21 mg/dL y nitrógeno ureico en sangre de 9.8 mg/dL, teniendo una tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault de 28 ml/min. Glucemia de 82 mg/dL, electrolitos séricos: sodio (Na) 133.9 mmol/L, potasio (K) 3.07 mmol/L, cloro (Cl) 119.2 mmol/L y fosfato (PO_4) de 2.1 mmol/L; electrolitos urinarios: Na 87.2 mmol/L, K 17.64 mmol/L y Cl 81.1 mmol/L.

El examen general de orina reportó glucosuria (500 mg/dL), indicios de proteinuria, cilindros granulados aislados y hematuria microscópica (25 hem/ μ L y 2 eritrocitos por campo). La gasometría arterial evidenció una acidosis

metabólica parcialmente compensada (pH 7.23, presión de oxígeno [pO_2] 101 mmHg, presión de dióxido de carbono [pCO_2] 24 mmHg, bicarbonato [HCO_3] 12.3 mmol/L). La brecha aniónica sérica (BA) corregida con albúmina calculada fue de 6.9 mEq/L y la BA urinaria fue de 19.74 mEq/L. Se realizó ultrasonido (USG) renal el cual reportó un incremento de la ecogenicidad del parénquima renal bilateral, con adecuada diferenciación córtico-medular, sin evidencia de tumoraciones o dilatación del sistema pielocalicial. La radiografía simple de tórax fue normal.

Con estos hallazgos se concluye que el paciente presenta: acidosis metabólica hiperclorémica con AG bajo, AG urinario elevado, glucosuria con normoglucemia, proteinuria, HCO_3 bajo, PO_4 bajo, datos compatibles con una tubulopatía renal más que una glomerulopatía. Éstos hallazgos son consistentes con el diagnóstico de síndrome de Fanconi. El USG renal reporta hallazgos compatibles con una nefropatía a descartar etiología, por lo que se solicitaron anticuerpos antinucleares (pANCA y cANCA) para descartar proceso de vasculitis, los cuales resultan negativos. El paciente fue sometido a una biopsia renal percutánea como parte del abordaje y el estudio histopatológico reportó algunos glomérulos esclerosados en su totalidad (Imagen 1A) y los restantes viables con reforzamiento de la matriz mesangial sin engrosamiento de membranas ni esclerosis segmentaria (Imagen 1B); túbulos renales tumefactos con atrofia del 15-20% (Imagen 1C); intersticio con fibrosis de 15-20% con células inflamatorias en cantidad moderada, vasos sanguíneos con esclerosis leve. Inmunofluorescencia con IgM positiva, IgG negativa, IgA negativa y C3 negativo. Todos estos hallazgos morfológicos compatibles con una nefritis túbulo-intersticial crónica con daño glomerular secundario.

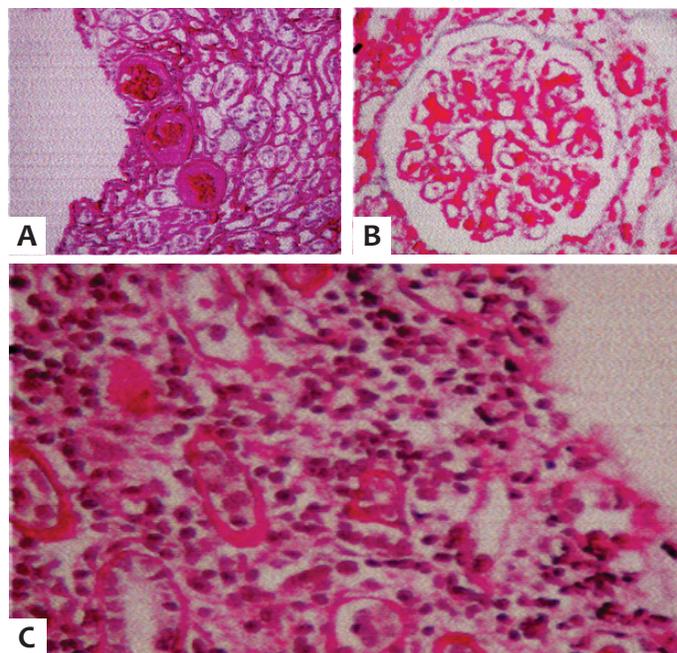


Figura 1. A, glomerulos esclerosados. B, glomerulos preservados con aumento de matriz mesangial. C, nefritis túbulo-intersticial crónica.

Discusión y revisión de la literatura

El síndrome de Fanconi fue inicialmente descrito por Lignac en 1924, y definido por Fanconi en 1936. Es un defecto generalizado de la reabsorción proximal y del transporte de aminoácidos, glucosa, fosfato, ácido úrico, Na, K, HCO₃ y proteínas de bajo peso molecular (<50,000 daltons), secundario a un daño en el transporte activo de Na en la membrana basolateral, por alteración en el propio transportador o en las vías respiratorias intracelulares que conducen a la generación de ATP.^{2,4} Esta entidad puede acompañarse de signos clínicos como osteomalacia y osteoporosis.⁴

La enfermedad se considera primaria o idiopática cuando su causa es desconocida o cuando sólo es evidente un tipo genético de herencia. La presentación idiopática puede ser esporádica, o mostrar un patrón de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo o ligada al cromosoma X.^{3,5} Existen además diversos trastornos generalizados heredados que se relacionan con este síndrome, como la enfermedad de Wilson, galactosemia, tirosinemia, cistinosis, intolerancia a la fructosa y síndrome óculo-cerebral de Lowe.⁵ Entre las causas secundarias del síndrome de Fanconi, se han descrito errores innatos del metabolismo, enfermedades sistémicas como mieloma múltiple, enfermedad amiloide, toxicidad por metales pesados y administración de fármacos quimioterapéuticos, antirretrovirales, entre otros.^{2,5}

La presentación clínica del síndrome incluye una amplia gama de anomalías de laboratorio como: aminoaciduria, acidosis tubular proximal, glucosuria con glucemia normal, hipofosfatemia, hipofosfaturia, hipouricemia, hipopotasemia, proteinuria de bajo peso molecular, poliuria, hipercalcemia y alteraciones esqueléticas. Algunas veces no se observa ninguna anomalía en los transportadores de los túbulos proximales; en este caso las alteraciones de laboratorio son menores. El raquitismo y la osteomalacia son frecuentes debido a la hipofosfatemia; la producción de calcitriol también se altera. La acidosis metabólica contribuye a la enfermedad ósea. La poliuria, las pérdidas salinas y la hipopotasemia pueden llegar a ser graves, llegando a desarrollar falla renal aguda.

El caso que presentamos, no cuenta con antecedentes familiares de trastornos genéticos, nefropatías congénitas ni adquiridas que pudieran explicar los hallazgos laboratoriales. El único antecedente que puede correlacionarse como etiología en nuestro paciente es el esquema de terapia antirretroviral (TAR), que incluye TDF, por lo que se atribuyó a éste la causa del síndrome de Fanconi que presenta el paciente. Aunque los casos de toxicidad tubular asociada a TDF graves son relativamente raros (<0.1%), actualmente las anomalías tubulares subclínicas son cada vez más comunes.^{6,8}

Los mecanismos fisiopatológicos de nefrotoxicidad asociada a TDF son variados. El primero se relaciona con la interacción farmacológica con otros fármacos a nivel tubular proximal, porción de la nefrona que contribuye en mayor proporción con la excreción de fármacos. El TDF ingresa a la células tubulares a través de los transportadores aniónicos de

la membrana basolateral tipo 1 (OAT1) y tipo 2 (OAT2) y sale de la célula a través del transportador: proteína asociada a multidrogo resistencia tipo 4 (MRP4) y tipo 2 (MRP2) situada en la membrana apical.^{7,8,9}

Se sabe que otras drogas como la didanosina (ddI) de la familia de los ITRAN's es también un sustrato para los OAT de la membrana basolateral y por esto es bien conocida la potencialización de toxicidad renal entre ddI y TDF. Otro fármaco ya conocido y usado en diversos esquemas de TAR es el ritonavir (RTV) de la familia de los inhibidores de proteasa (IP's), que es un sustrato para el transportador de la membrana apical MRP2, por lo que se deduce que potencializa la toxicidad del TDF inhibiendo su salida de la célula tubular y aumentando las concentraciones intracelulares del mismo. Este mecanismo de nefrotoxicidad no es bien conocido ya que aún no se comprueba que el TDF sea sustrato del transportador MRP2. Sin embargo hay evidencia de que el RTV disminuye la depuración renal de TDF y aumenta sus concentraciones plasmáticas (Imagen 2).

Otro mecanismo de nefrotoxicidad inducida por TDF que se ha descrito, tiene relación estrecha con la farmacogenómica. Se ha propuesto que los polimorfismos genéticos en los transportadores del túbulo proximal podrían predisponer a algunas personas a acumular niveles más altos de TDF intracelular, y teóricamente podría aumentar el riesgo de desarrollar toxicidad tubular. El gen ABCC2 codifica para el MRP2 y 2 pequeños estudios han sugerido una posible asociación entre el haplotipo ABCC2 y el riesgo de toxicidad

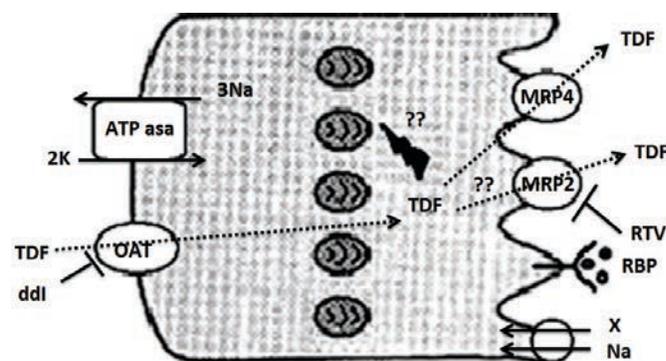


Figura 2. Transporte del tenofovir (TDF) en el túbulo renal proximal. El TDF entra en las células tubulares proximales cruzando la membrana basolateral a través de transportadores de aniones orgánicos (OAT), en donde compite con la didanosina (ddI) por el transportador y sale del túbulo cruzando la membrana apical a través del transportador asociado de resistencia a multidrogas tipo 4 (MRP4). El ritonavir (RTV) es un sustrato para el MRP2 y puede interactuar con la excreción del TDF a través de mecanismos que no han sido completamente explicados hasta el momento. El túbulo proximal contiene una gran cantidad de mitocondrias y la evidencia sugiere que estos organelos son el blanco principal de la toxicidad del TDF. Una variedad de solutos (X) son reabsorbidos a través de la membrana apical mediante co-transportadores, favorecido por los gradientes de sodio generados por la actividad de la bomba NaK ATPasa. El túbulo proximal también es responsable de la reabsorción de proteínas de bajo peso molecular (como la proteína fijadora de retinol [PFR]) del filtrado glomerular a través de endocitosis. La toxicidad mitocondrial en el túbulo proximal impide la reabsorción de estas proteínas y otros solutos, ocasionando su eliminación a través de la orina y las características clínicas del síndrome de Fanconi.

por exposición a TDF.

El tercer mecanismo se basa en la toxicidad mitocondrial.^{7,8,9} Se sabe que los ITRAN's inhiben la replicación viral incorporándose a la cadena creciente de DNA y previniendo su elongación; estos agentes inhiben igualmente la DNA polimerasa γ (gamma), enzima responsable de la replicación del DNA mitocondrial (mtDNA) y la toxicidad mitocondrial se ha postulado como el mayor mecanismo de toxicidad del TDF para la patogénesis de la enfermedad tubular proximal.

El túbulo proximal es intrínsecamente vulnerable a la disfunción mitocondrial, debido a la limitada capacidad para generar ATP de forma anaeróbica. De hecho, el síndrome de Fanconi es la presentación renal típica en pacientes que presentan mutaciones en el mtDNA y también ocurre en pacientes con exposición a otros fármacos que provocan toxicidad a la mitocondria (aminoglucósidos, valproato, ifosfamida). Por esta razón investigadores han fijado sus miras en las anomalías estructurales de la mitocondria y mtDNA en células tubulares proximales. Se han analizado niveles de mtDNA en especímenes de biopsias renales expuestos a combinación de TDF y ddI en los cuales se observó una depleción del mtDNA. Así mismo se han realizado estudios con animales en los cuales se ha observado que la exposición a TDF ocasiona una disminución importante de los niveles de mtDNA, anomalías en la morfología de las mitocondrias y disfunción en la cadena respiratoria mitocondrial de las células tubulares proximales.^{7,8,9}

A pesar de que existen varios mecanismos fisiopatológicos de nefrotoxicidad, la evidencia sugiere que el problema sea multifactorial.

Referencias bibliográficas

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2011; 1–166.
2. Izzedine H, Launay-Vacher V *et al.* Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003. 41: 292-309.
3. Quinn KJ, Emerson CR *et al.* Incidence of proximal renal tubular dysfunction in patients on tenofovir disoproxil fumarate. *Int J STD AIDS*. 2010. 21: 150-151.
4. Woodward CLN, Hall M, Williams IG, Madge S, Copas A, Nair D *et al.* Tenofovir-associated renal and bone toxicity. 2009. *HIV medicine*. 10: 482-487.
5. Brenner and Rector's. Capítulo 40. Inherited Disorders Associated with Generalized Dysfunction of the proximal Tubule (Renal Fanconi Syndrome), publicado en el libro *The Kidney*. 8va edición. Editorial Saunders Elsevier. Volumen 1. pag: 1390.
6. Samir Kg. Tenofovir-Associated Fanconi Syndrome: Review of the FDA Adverse Event Reporting System. 2007. *AIDS patient care STDS*. 22(2): 99-103.
7. Herlitz LC, Mohan S *et al.* Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int*. 2010; 78(11): 1171-1177.
8. Andrew M. Hall, Bruce M. Hendry *et al.* Tenofovir-Associated Kidney Toxicity in HIV-Infected Patients: A Review of the Evidence. *Am J Kidney Dis*. 2011. 57(5):773-780.
9. Fernández B, Montoya A *et al.* Tenofovir Nephrotoxicity: 2011 Update. *AIDS Research and Treatment*. 2011. (11)

© Criptococosis meníngea y tuberculomas en SIDA

Arce-Rosas Jorge Iván^a, García-Castro José Alain^a

Resumen

Masculino de 22 años con diagnóstico de SIDA C3 que presenta un cuadro de cefalea de evolución subaguda persistente, náuseas, vómitos, pérdida de peso y disminución de la agudeza visual. El paciente es diagnosticado con criptococosis meníngea y recibe tratamiento antifúngico con Anfotericina B y fluconazol durante 14 días y posteriormente recibiendo sólo fluconazol como tratamiento de sostén. El cuadro clínico remite, a excepción de la disminución visual. Aproximadamente 1 mes posterior a su egreso, es reingresado por haber presentado crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, se realiza Tomografía Axial Computarizada de cráneo en la que se evidencian masas frontales previamente no existentes. Se realiza determinación de anticuerpos para *Toxoplasma gondii* los cuales resultan negativos, la cuantificación de adenosin desaminasa de líquido cefalorraquídeo fue de 15 U/L. Ante la ausencia de una recaída de criptococosis meníngea u otra infección neuronal se inicia manejo con antifímicos, resultando en mejoría del paciente.

En la progresión de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, las infecciones oportunistas son cuadros clínicos recurrentes, siendo de las más comunes la criptococosis y la tuberculosis (TB) en cualquiera de sus presentaciones. La TB y la criptococosis meníngea son enfermedades oportunistas, que afectan de manera importante al SNC y que comparten muchas características y manifestaciones clínicas, por lo tanto siempre ante la sospecha de alguna de ellas se debe pensar en la otra como diagnóstico diferencial.

Palabras clave: adenosin desaminasa, anfotericina B, criptococosis meníngea, fluconazol, fuberculosis, Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Meningeal cryptococcosis and tuberculomas in AIDS

Abstract

22 year old male diagnosed with AIDS in stage C3 presents sub-acute and persistent cephalalgia, nausea, vomit, weight loss and diminished visual acuity. Diagnosis of meningeal cryptococcosis is made, and antifungal 14 day treatment with amphotericin B and fluconazole is administered. Forward to this, maintenance treatment with only fluconazole continues. All symptoms subside except to the diminished visual acuity. A month after being checked out from the hospital he is admitted again in account of generalized tonic – clonic seizures. Cranial CT scan is performed, in which new frontal masses are shown. Antibodies for *Toxoplasma gondii* are negative; adenosine deaminase in cerebral spine fluid is 15 U/L. In absence of relapse of meningeal cryptococcosis or other nervous infection, antituberculous treatment is administered, resulting in clinical improvement in the patient.

Progression of Human Immune Deficiency virus leads to recurrent opportunistic infections, most frequently cryptococcosis and tuberculosis (TB) in any of their presentations. These two entities affect Central Nervous System and share many clinical manifestations, which is why in clinical suspicion of one of them the other has to be taken into account as differential diagnosis

Key words: adenosine deaminase, amphotericin B, fluconazole, Human Immune Deficiency Virus, meningeal cryptococcosis, tuberculosis.

a. Médico Pasante en Servicio Social de la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 36145501/36147244.
Contacto al correo electrónico: alain_1502@hotmail.com
Arce-Rosas JI, García-Castro JA. Criptococosis meníngea y tuberculomas en SIDA. *Rev Med MD* 2011;3(2):120-123.

Presentación del caso

Masculino de 22 años de edad, homosexual, quien inicia con un cuadro de cefalea de evolución subaguda, persistente y progresiva que se acompaña de náuseas, vómitos y disminución en la agudeza visual derecha. El paciente acude a consulta con médico particular, quien debido a los factores de riesgo solicita prueba de *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) resultando positivo, posteriormente se realiza prueba confirmatoria con Western-Blot. El paciente es referido a nuestra unidad hospitalaria donde se aborda la cefalea con Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo, en la que no se observa lesión ocupante, desviación de la línea media u otra alteración, por lo que se realiza punción lumbar (PL) obteniéndose líquido cefalorraquídeo (LCR) macroscópicamente en agua de roca y se registra una presión de apertura de 550 mm de agua. Se realizan tinciones de tinta china, Gram, Kinyoun, citológico, citoquímico y cultivo de LCR, además de antígenos capsulares para *Cryptococcus neoformans* (CN). Se reporta tinción con tinta china positiva y antígenos capsulares para CN positivos con títulos de 1:512, hipoglucorraquia de 20 mg/dl (glucemia central de 95 mg/dl) e hiperproteinorraquia de 60 mg/dl. También se realiza conteo de linfocitos CD4⁺ y carga viral, los cuales resultan con una carga de 1,040,000 copias y conteo de 10 células con 4%. Se inicia manejo con anfotericina B 50 mg/día y fluconazol 200 mg cada 12 hrs.

La evolución del cuadro clínico es regular ya que el paciente presenta secuelas de la criptococosis meníngea al presentar Hipertensión Intracraneal (HI) caracterizado por cefalea, vómitos en proyectil, hipoacusia leve bilateral y un empeoramiento en la disminución visual que progresa a amaurosis derecha y disminución en la presión del globo ocular izquierdo. El paciente es valorado por el departamento de oftalmología, reportando atrofia de retina y de papila sugestivos de daño a nervio óptico, por lo que se solicita Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de cráneo en la que se observan dos lesiones isquémicas en ganglio lenticular (putamen) y subcortical-periventricular en lóbulos parietales; ambas del lado izquierdo, con atrofia de nervio óptico derecho. Estas lesiones son compatibles con secuelas de HI secundaria a la criptococosis meníngea. El paciente recibe tratamiento agudo con anfotericina B y fluconazol durante 14 días y continúa con fluconazol como terapia de sostén a las dosis antes mencionadas, teniendo cultivo negativo para CN al día 7 de tratamiento.

Sin embargo, el paciente continua con HI y presenta crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (se descarta causa metabólica, alteración electrolítica y traumatismo) por lo que se realiza nueva TAC de cráneo donde se visualizan dos nuevas lesiones hipodensas frontales irregulares (Imagen 1), por lo que se realiza nueva RMN de cráneo en las que además de las lesiones frontales, se observa una lesión parieto-frontal izquierda con edema perilesional que a la aplicación de contraste tiene realce en anillo. En la espectroscopía existe predominio de N-Acetil aspartato sobre la colina indicando el carácter inflamatorio de la lesión. (Imagen 2). Se realizan anticuerpos para *Toxoplasma gondii* los cuales resultan

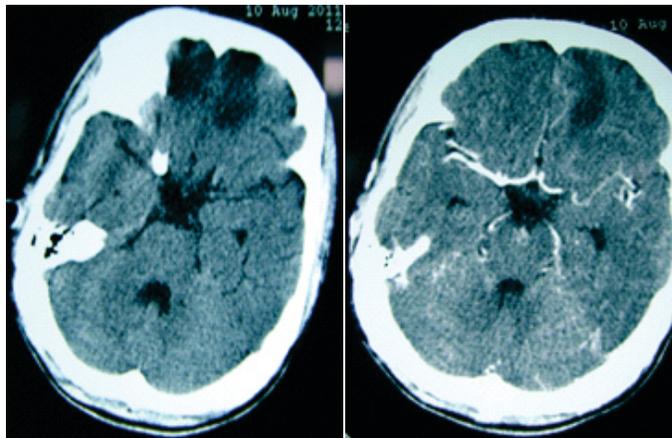


Figura 1. TAC de cráneo simple y contrastada evidenciando lesiones frontales irregulares sin efecto de masa con pobre captación de material de contraste.

negativos. Se toma nueva muestra de LCR para estudio, solicitándose tinciones, antígenos capsulares para CN, cultivo y *Polymerase chain reaction* (PCR) para virus JC y Adenosin Desaminasa (ADA).

Las tinciones son negativas, los títulos de los antígenos de CN se reportan 1:256, cultivo negativo, PCR para virus JC también negativo y un ADA con niveles de 15 U/L. Con este resultado, se sospecha de tuberculosis meníngea en variedad de tuberculomas, se inicia manejo con antifímicos y corticoides, con lo que el paciente evoluciona favorablemente, sin presentar crisis convulsivas y con una mejoría paulatina de la afección visual.

Discusión

La criptococosis meníngea es una infección subaguda o crónica del sistema nervioso central ocasionada por el microorganismo *Cryptococcus neoformans*, el cual es una levadura encapsulada perteneciente a la familia de los Basidiomicetos, quien en más del 50% de los casos afecta al sistema nervioso central (SNC). Existen cuatro serotipos: A, B, C, y D. El complejo CN incluye al *C. neoformans* y *C. gattii*. Según los antígenos específicos de la cápsula mucopolisacárida y el análisis filogenético, el complejo se divide en *C. neoformans var grubii* (serotipo A), *C. neoformans var neoformans* (serotipo D), y *C. gattii* (serotipos B y C).¹ Los principales factores de riesgo para la infección por el criptococo son el antecedente de infección por VIH (78.1%), el uso de esteroides (4.1%), la enfermedad autoinmune (2.3%), el tumor sólido o malignidad (1.9%), el trasplante (1.3%), la diabetes mellitus (1.1%), la cirrosis hepática (0.9%), la falla renal crónica (0.3%) y causas no establecidas (13.2%).^{2,3} En el caso de la infección por VIH, el conteo promedio de células CD4⁺ al momento del diagnóstico están en un número menor a 200 / μ l.²

Por lo general en pacientes inmunocompetentes, la primo infección por este hongo puede cursar como cuadros asintomáticos o cuadros respiratorios leves, sin embargo en pacientes con VIH/SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) el hongo genera mecanismos para evadir la

respuesta inmune y se expresa como una enfermedad diseminada.⁴ La meningo-encefalitis es la principal forma de presentación, esta variante es mortal sin el tratamiento adecuado, sus manifestaciones clínicas incluyen: cefalea, náusea, pérdida del equilibrio, demencia, irritabilidad, confusión y visión borrosa; la presencia de fiebre y rigidez de nuca suelen ser leves o inexistentes. La presencia de edema de papila es evidente en un tercio de los casos al momento del diagnóstico y la pérdida rápida y permanente de la visión puede ocurrir, dejando un escotoma central o atrofia óptica. También se puede presentar parálisis o paresia de nervios craneales, existiendo en una cuarta parte de los casos. La presencia de datos de lateralización es rara a menos de que haya la presencia de lesiones focales llamadas criptocomas los cuales son lesiones focales generalmente localizadas en ganglios basales.²

El diagnóstico se puede realizar por diversos métodos: el cultivo el estándar de oro (sensibilidad de 90%) es una prueba económica pero requiere en promedio de 5 a 7 días en tener el crecimiento del hongo. La aglutinación en látex para el antígeno de *C. neoformans* detecta concentraciones tan bajas como 25-60 ng del antígeno por mL de fluido del cuerpo y puede ser positivo cuando el cultivo y la tinta china son

negativos.⁵ El látex para criptococo puede alcanzar una sensibilidad de 99% en pacientes con títulos mayor que 1:2048.⁶ Los estudios citológicos y citoquímicos de LCR generalmente presentan pleocitosis linfocitaria, hiperproteíorraquia leve e hipoglucoorraquia. Un conteo de leucocitos >10 cel/ μ l y una presión de apertura de \geq 250 mm de agua son factores de mal pronóstico.² La tinción con tinta china es positiva en 70-90% de los pacientes con SIDA, y en solo 50% en los pacientes sin SIDA.⁶

El tratamiento agudo recomendado es con anfotericina B con dosis de 0.7 a 1 mg/kg al día, combinada con flucitosina en dosis de 100 mg cada 6 hr durante 2 semanas.

Después con dosis de mantenimiento con fluconazol 400 mg diarios durante 8 semanas, para continuar a dosis de 200 mg diarios durante un año.⁷ El edema cerebral, manifestado por dolor de cabeza, confusión o visión borrosa deberá de ser tratado mediante punción lumbar diaria para evitar la ceguera. El pronóstico de los pacientes depende de la administración adecuada y oportuna del tratamiento, el estado inmunológico del paciente y los factores de mal pronóstico presentes al ingreso.²

La TB en la variante de meningitis es el diagnóstico diferencial más importante, ya que generalmente ocurre en pacientes con conteo de CD4⁺ muy bajos (menores a 100), pocas ocasiones causan lesiones focales por lo que imagenológicamente son similares y el análisis del LCR suele ser similar en estudios citológicos y citoquímicos. En este caso, el paciente no presentó afectación pulmonar por lo que no se sospechaba de extensión a SNC de TB. Sin embargo, en el cultivo de LCR creció la micobacteria. La TB tiene un mayor impacto en el curso en la infección por VIH ya que incrementa la replicación viral.⁸ La meningitis tuberculosa se debe a una diseminación hematogena de la lesión pulmonar primaria o a la rotura de un tubérculo subependimario en el espacio subaracnoideo. La punción lumbar resulta esencial para hacer el diagnóstico.⁹ La principal presentación en forma de tuberculomas es menos común.¹⁰

En el análisis del líquido cefalorraquídeo existe elevación de la presión de apertura en la PL en el 50% de los casos. Las proteínas se encuentran entre 100 y 200 mg pero pueden llegar a 1 ó 2 gramos en pacientes con bloqueo espinal. Existe pleocitosis con predominio de linfocitos (fase temprana) y monocitos (fase tardía), aunque la cuenta celular puede ser normal o alcanzar hasta 4000 céls/mm². La glucosa se encuentra disminuida en más del 50% en relación con la glucemia central. Es por eso que en la presencia de una meningitis linfocítica en la que se descarten otras etiologías y con la evidencia imagenológica o bacteriológica de TB en otro órgano, se debe iniciar el tratamiento empíricamente.¹¹ La tinción de Ziehl-Nielsen detecta los bacilos en el 25% de los casos, el análisis de cuatro muestras de LCR incrementa la posibilidad de detección hasta en el 87%. El cultivo puede ser positivo del 25 al 75% de los casos, pero requiere de 4 a 8 semanas para su crecimiento. Las pruebas indirectas que miden la respuesta del huésped al bacilo incluyen los niveles de ADA, la permeabilidad anormal de la BHE (Barrera Hematoencefálica) con la prueba de partición del bromuro y la detección de anticuerpos para el bacilo tuberculoso.¹² El



Figura 2. Resonancia Magnética de cráneo simple y con contraste en la que se evidencian lesiones frontal izquierda y parieto-frontal ipsilateral con captación de material de contraste en anillo.

análisis de los niveles de ADA para diagnóstico de TB meníngea tiene una sensibilidad que va desde el 88 al 100% y una especificidad que va del 91 al 99% con títulos superiores a 10 U/L teniendo un valor predictivo positivo de 88.8% y un valor pronóstico negativo de hasta 95%.^{13,14}

Conclusiones

La TB y la criptococosis meníngea son enfermedades oportunistas, que afectan de manera importante al SNC y que se presentan en una gran cantidad de pacientes infectados con VIH/SIDA además de que comparten muchas características y manifestaciones clínicas, por lo tanto siempre ante la sospecha de alguna de ellas se debe pensar en la otra como diagnóstico diferencial. Dentro de las manifestaciones clínicas de ambas entidades se encuentran: dolor de cabeza, náusea, pérdida del equilibrio, demencia, irritabilidad, confusión y visión borrosa. Tanto la fiebre y rigidez de nuca suelen ser leves o inexistentes.

En un caso como el que presentamos, en donde no existía evidencia de infección por *M. tuberculosis* y ante la aparición de lesiones cerebrales con resultados similares en los análisis de LCR, el uso de ADA es una herramienta valiosa para el diagnóstico, ya que el inicio de tratamiento está relacionado con disminución en la morbi-mortalidad de los pacientes.

Referencias bibliográficas

- Sidrim JJ, Costa AK, Cordeiro RA, Brilhante RS, Moura FE, Castelo-Branco D. *et al.* Molecular methods for the diagnosis and characterization of *Cryptococcus*: a review. *Can J Microbiol.* 2010;56:445-58.
- John E. Bennett, *Cryptococcosis*. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Edition. Estados Unidos de America. Mc.Graw-Hill. 2005, 2001, 1998, 1994, 1991, 1987, 1983, 1980, 1977, 1974, 1970, 1966, 1962, 1958. Pag. 1182-1184.
- Jairo L, Melva L, Catalina De B, ET AL. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultado de nueve años de la encuesta nacional, 1997–2005. *Biomedica* 2007; 27:94-10.
- Del Poeta M, Casadevall A. Ten Challenges on *Cryptococcus* and *Cryptococcosis*. *Mycopathologia.* 2011 Sep 24. [Epub ahead of print]
- Jarvis JN, Harrison T. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 2007; 21:2119-29.
- Derek S, Siphon D, Navin P, Martin D. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults with an emphasis on resource-limited settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD005647.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR* 2009;58(No. RR-4):38-40.
- Garg RK, Sinha MK. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Neurol.* 2011 Jan;258(1):3-13. Epub 2010 Sep 17.
- Mario C. Raviglione, Richard J. O'Brien. Tuberculosis. Harrison "Principios de Medicina Interna", 16ª Edición, México, Mc Graw Hill Interamericana editores S.A. de C.V., 2006, páginas 1062-1076.
- Martínez HR *et al.*, Tuberculosis del Sistema Nervioso Central; Conceptos actuales. *Rev Mex de Neurociencia*, 2000,1(1).
- Garg RK. Tuberculous meningitis. *Acta Neurol Scand.* 2010 Aug;122(2):75-90. Epub 2010 Jan 6.
- Palou E, *et al.* Tuberculosis y SIDA: Una co-infección eficiente. *Rev Med Hondur* 2010;78(1).
- Gupta BK, Bharat V, Bandyopadhyay D. Sensitivity, Specificity, Negative and Positive Predictive values of Adenosine Deaminase in patients of tubercular and non-tubercular serosal effusion in India. *J Clin Med Res.* 2010 May 19;2(3):121-6.
- Corral I, Quereda C, Navas E, Martín-Dávila P, Pérez-Eliás MJ, Casado JL, Pintado V, Cobo J, Pallarés E, Rubí J, Moreno S. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV infected patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Jun;23(6):471-6. Epub 2004 May 13.

Encefalitis por Parvovirus B19 una manifestación poco común de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica en SIDA

Castañeda-Castañeda Delia Fabiola^a, Morales-Villarreal Miguel Angel^a

Resumen

Femenina de 46 años con diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en 1999. Presenta falla virológica en 2005 iniciando esquema con emtricitabina/tenofovir + darunavir/ritonavir, logrando supresión virológica y reconstitución inmunológica. En Mayo de 2008 presenta alteración de la memoria, desviación de la marcha, disartria, afeción de VI par craneal y parálisis facial de origen central, disdiadococinesia y dificultad para sostener objetos con la mano izquierda. Se realizó una Resonancia Magnética (RM) de cráneo con gadolinio, donde se observan lesiones cerebrales nodulares subcorticales, edema perilesional y desmielinización periventricular. El panel viral en líquido cefalorraquídeo y en suero resultaron positivos para Parvovirus B19 (PB19). Se asocia dicho cuadro a Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica (SIRI) tardío secundario a infección por PB19 por lo que recibe 3 ciclos con inmunoglobulina intravenosa remitiendo gradualmente la sintomatología.

El PB19 es un virus de ADN de cadena simple. Se han descrito dos formas de presentación de infección por PB19 en pacientes con VIH, una como enfermedad exantemática leve en pacientes con VIH sin SIDA y otra en pacientes con VIH/SIDA como infección persistente y viremia crónica, causando inhibición transitoria de la eritropoyesis. Se han reportado casos con manifestaciones neurológicas como encefalitis, meningitis, accidente cerebrovascular, neuropatía periférica y estatus epiléptico, además se le ha asociado a síndrome de fatiga crónica.

Palabras clave: *Parvovirus B19, síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica tardío.*

Encephalitis by parvovirus B19: An uncommon manifestation of immune reconstitution syndrome on AIDS

Abstract

A 46-years-old female, with a diagnosis of infection by Human Immunodeficiency Virus (HIV) in 1999, displays virologic failure in 2005 initiating scheme with emtricitabine/tenofovir + darunavir/ritonavir, achieving virological suppression and immunologic reconstitution. In May of 2008 presents memory alteration, walk deviation, dysarthria, VI pair cranial complain and central origin facial paralysis, dysdiadochokinesia, and difficulty to hold objects with left hand. A Cranium Magnetic Resonance Imaging (MRI) with gadolinium was done, where lesions on cerebral sub-cortical nodes, perilesional edema and periventricular demyelinating are observed. The viral panel on cerebrospinal fluid and serum tested positive for parvovirus B19 (BP19). It is associated with late immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) secondary to infection by BP19, therefore 3 immunoglobulin intravenous therapy cycles are received, subsiding the symptomatology gradually.

The BP19 is a virus of single chain DNA. Two ways of presentation of infection by BP19 on patients with HIV have been described, one as exantematic disease on patients with HIV without AIDS and another on patients with HIV/AIDS as a persistent infection and chronic viremia, causing transitory inhibition of the erythropoiesis. It has been reported cases with neurological manifestations such as encephalitis, meningitis, cerebrovascular accident, peripheral neuropathy and epileptic status. Moreover, it is commonly associated to chronic fatigue syndrome.

Key words: *Parvovirus B19, late Immune reconstitution inflammatory syndrome.*

a. Médico Pasante en Servicio Social asignada a la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Contacto: Castañeda-Castañeda Delia Fabiola. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 33 11 76 88 28. Corre electrónico: dra.fabiolacastaneda@gmail.com
Castañeda-Castañeda DF, Morales-Villarreal MA. Encefalitis por Parvovirus B19: una manifestación poco común de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica en SIDA. *Rev Med MD* 2011;3(2):124-127.

Presentación del caso

Se presenta el caso de una paciente femenina de 46 años de edad con diagnóstico de infección por VIH desde 1999, con antecedente de haber presentado falla virológica en el 2005 por lo que inicia esquema con emtricitabina/tenofovir + darunavir/ritonavir (FTC/TFV+DRV/r), logrando supresión virológica y reconstitución inmunológica a las 16 semanas de iniciado el tratamiento, manteniéndose así hasta mayo de 2008 (CD4⁺ de 306 células) cuando inicia de manera insidiosa con alteración de la memoria a corto y largo plazo, diplopía, desviación de la marcha hacia la derecha, disartria leve con afección del VI nervio craneal izquierdo, parálisis facial central, disidiadococinesia y dificultad para sostener objetos con la mano izquierda, prueba de Romberg negativo sin signos meníngeos.

Se realiza resonancia magnética de cráneo (RMC) con gadolinio donde se evidencian 11 lesiones cerebrales nodulares subcorticales bihemisféricas y en tálamo derecho, una de ellas en ganglios basales que no refuerza con la administración de medio de contraste y presenta ligero edema perilesional sin efecto de masa, además de áreas de desmielinización periventricular.

Se lleva a cabo punción lumbar que se complementa con serologías contra *Toxoplasma gondii*, Citomegalovirus (CMV) y virus Epstein-Barr (VEB), así como panel viral en líquido cefalorraquídeo (LCR) y suero. A la espera de los resultados y debido al cuadro clínico con compromiso neurológico, se inicia manejo empírico para neurotoxoplasmosis así como medidas antiedema cerebral, mostrando parcial mejoría de los síntomas neurológicos. Sin embargo dos semanas después se obtienen resultados de panel viral en LCR y suero con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de Parvovirus B19 (PB19) positivos, por lo que se asocia el cuadro clínico a síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica tardío secundario a infección por PB19. Se atribuye la mejoría clínica a las medidas antiedema cerebral y no estrictamente al manejo empírico contra neurotoxoplasmosis, por lo que se suspende dicho tratamiento y se decide iniciar manejo dirigido contra PB 19. Recibe el primer ciclo de inmunoglobulina intravenosa (IG IV) a dosis de 40 mg/Kg cada 24 horas por 4 días de manera ambulatoria tras lo cual remiten las alteraciones visuales y revierte la parálisis facial central. Sin embargo persiste sintomática y recibe un segundo ciclo de IG IV con el cual mejoran los mareos y la cefalea aunque continua con debilidad y afasia motora, además de agregarse marcha atáxica y prueba de Romberg positiva, debido a ello se decide realizar nuevamente PCR para PB19 que se reporta de nueva cuenta positiva, razón por la cual pese a presentar disminución en el tamaño de las lesiones cerebrales así evidenciado en estudios de imagen de control, recibe un tercer ciclo de IG IV. Posterior a su tercer ciclo de IG IV remite la disartria y presenta eventualmente mejoría en la retención de información temprana, así mismo es hasta entonces cuando revierte la alteración en la marcha.

Ante la mejoría del cuadro clínico se determinan nuevamente PCR para PB19 en LCR y suero que resultan negativos en 2009 por lo que se suspende el manejo ambulatorio con IG IV. Actualmente la paciente se encuentra

sin secuelas neurológicas de encefalitis por PB19 y con mejoría del estado de ánimo, sin embargo continúa con debilidad generalizada, por lo que se establece diagnóstico de síndrome de fatiga crónica secundario a infección por PB19. Continúa con excelente respuesta virológica e inmunológica, y cabe mencionar que aunque presentó una carga viral para VIH detectable al inicio de su cuadro clínico en 2008, jamás presentó falla virológica o inmunológica durante el evento.

Revisión de la Literatura

El PB19 es un virus de ADN de cadena simple, mejor conocido por ser el agente etiológico del eritema infeccioso en niños, históricamente también se le ha relacionado con otras enfermedades como artropatías, crisis aplásica transitoria e hidrops fetal.¹ Recientemente en algunos reportes de casos se le ha asociado además como agente causal de síndrome de fatiga crónica. Todas estas entidades clínicas se correlacionan con la presencia de IgG contra PB19. Dicha sintomatología tiene fundamento fisiopatológico en la elevada producción de citocinas proinflamatorias, principalmente factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interferón gamma (IFN γ) e interleucina 6 (IL6), como consecuencia de la infección y sobre todo ante la presencia de polimorfismos en genes de HLA DR4 y HLA DRB1.¹ La respuesta inmunológica desencadenada por este agente infeccioso implica la activación de la fosfolipasa A2 por una secuencia específica de aminoácidos de una proteína estructural, la VP1, lo que en algunas series de casos se ha asociado con la producción de anticuerpos antifosfolípidos.^{1,2}

Se han descrito dos formas de presentación de infección por PB19 en pacientes con VIH. La primera forma se da en pacientes con VIH sin SIDA, en los cuales la infección evoluciona como una enfermedad exantemática leve. La segunda forma se da en pacientes con VIH en etapa de SIDA, en los cuales se manifiesta como una infección persistente con viremia crónica, lo que le da acceso a precursores eritroides en la médula ósea hematopoyética, en donde causa inhibición transitoria de la eritropoyesis que conlleva a una aplasia pura de células rojas. Otras series reportan en pacientes severamente inmunosuprimidos con menos de 300 linfocitos T CD4⁺, una infección que cursa sin evidencia de anemia y como una enfermedad reumatológica que se acompaña de manifestaciones cutáneas que predominantemente asemejan un rash, mientras que en pacientes con menos de 100 linfocitos T CD4⁺, se manifiesta como anemia sin dichas alteraciones cutáneas. De acuerdo a algunos reportes de casos de pacientes con infección por VIH y coinfección por PB19, un nivel umbral de más de 300 linfocitos T CD4⁺ se correlaciona con una mayor capacidad para neutralizar la infección, así mismo se ha observado que a mayor grado de inmunosupresión, mayor probabilidad existe de presentar infección persistente por dicho agente.^{2,3}

Hasta la fecha se ha reportado un número importante de casos de infección por PB19 con manifestaciones neurológicas, tales como encefalitis, meningitis, accidente cerebrovascular y neuropatía periférica, además de estatus epiléptico tanto en pacientes que viven con infección por VIH como pacientes sanos.^{4,5,6,7,8,9}

Discusión y conclusiones

Este caso es una forma de presentación poco usual de coinfección por PB19 en pacientes con infección por VIH en estadio de SIDA posterior al comienzo de la terapia antirretroviral altamente activa (TAR) que se mantienen con adecuada supresión virológica y reconstitución inmunológica. Cabe mencionar que posterior al inicio de TAR con base en FTC/TFV+DRV/r, nuestra paciente logró las metas de la terapia presentando adecuada supresión virológica y reconstitución inmunológica a las 16 semanas de inicio, sin embargo, presentó 2 cargas virales mayores de 40 copias/ml al inicio del cuadro clínico, pero nunca presentó falla virológica ni inmunológica durante el curso de la enfermedad.

Se realizó RMC en la cual se observaron múltiples lesiones encefálicas supratentoriales, dos de ellas en tálamo derecho tanto en su porción anteromedial como en su porción anterolateral que involucraba al brazo posterior de la cápsula interna derecha, una lesión en tálamo izquierdo y putamen izquierdo. En el lóbulo frontal derecho se encontraba una lesión más que comprometía la circunvolución frontal superior hasta la sustancia blanca periventricular adyacente y en las secuencias FLAIR y T2 algunas otras lesiones hiperintensas mal definidas en la sustancia blanca subcortical frontoparietal de ambos hemisferios (Figura 1).

Como parte del abordaje inicial de las lesiones encefálicas observadas, se realizó punción lumbar que presentó una presión de apertura de 18cm de agua, proteinorraquia de 79 mg/dl, glucorraquia de 29 mg/dl, además de obtenerse resultados negativos en dicho líquido para antígenos capsulares bacterianos y *Cryptococcus neoformans*. Se solicitó así mismo panel viral en LCR y suero además de serologías para *T. gondii*, CMV y VEB. Una vez descartados otros oportunistas y ante la espera de los resultados, debido a las manifestaciones neurológicas del cuadro clínico, se inició manejo empírico para neurotoxoplasmosis, incluyendo medidas antiedema, mostrando parcial mejoría clínica. Posteriormente se recabaron dichas serologías, mismas que resultaron negativas. El panel viral también se reportó negativo para otros agentes oportunistas importantes a considerar en pacientes con infección por VIH en etapa de SIDA como virus del Herpes Simple 1 y 2, CMV, EBV, virus JC y virus de la Varicela-Zoster. Un resultado positivo de PCR para el DNA de PB19 en LCR y suero estableció el diagnóstico durante el evento y permitió guiar la pauta terapéutica para su manejo médico, por lo que se suspendió el tratamiento empírico para neurotoxoplasmosis y se asoció dicho cuadro a SIRI tardío secundario a infección por PB19. Se administran dos ciclos de IG IV con lo cual mejora parcialmente el cuadro clínico así como lograr evidenciar una disminución en el tamaño y número de las lesiones encefálicas en la RMC de control, sin embargo se acentúan las alteraciones en la marcha y presenta prueba de Romberg positiva. Investigaciones posteriores por medio de PCR en LCR y suero para PB19 permitieron demostrar la persistencia de la infección, confirmando el hallazgo inicial por lo que se administra un tercer ciclo de IG IV y posterior a ello revierte de manera completa el cuadro clínico.

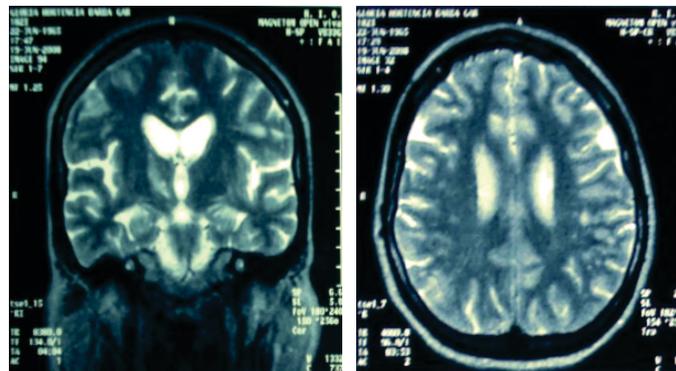


Figura 1. Resonancia Magnética A, Lesiones en región frontal derecha con compromiso en circunvolución superior hasta la sustancia blanca periventricular adyacente. B, Lesiones hiperintensas mal definidas en la sustancia blanca subcortical frontoparietal de ambos hemisferios.

A los 10 meses posteriores de haber presentado mejoría clínica, se realiza nuevamente PCR para PB19 en LCR y suero, resultando negativos. Se concluyó así que PB19 fue el agente etiológico causante del cuadro de encefalitis y que tras el manejo dirigido con IG IV en cantidad total de 3 ciclos, se logró revertir de manera completa las manifestaciones neurológicas de dicho cuadro clínico. Actualmente la paciente no presenta secuelas neurológicas como consecuencia de la encefalitis por PB19, sin embargo permanece sintomática con síndrome de fatiga crónica que también apoya el diagnóstico de infección por dicho agente etiológico.

Nolan y cols. en 2003 reportaron un caso de encefalitis por PB19 como manifestación de SIRI en un paciente con infección por VIH en etapa de SIDA posterior a las 4 semanas del comienzo de TARAA. Dato digno de mencionar es que este paciente presentó aplasia pura de serie roja secundaria a infección crónica por PB19, previo a las manifestaciones neurológicas.⁹ A pesar de que hubo un descenso moderado de la hemoglobina durante el evento, los registros previos y posteriores nunca demostraron la presencia de anemia asociada de alguna forma a viremia crónica por PB19, de igual manera durante el evento la paciente nunca presentó alteraciones cutáneas ni refirió sintomatología articular. Éste resulta ser el primer caso reportado de encefalitis por PB19 como manifestación de SIRI tardío en una paciente infectada con VIH en etapa de SIDA, con conteo mayor a 300 linfocitos T CD4⁺, con historial de indetectabilidad previo al momento de la presentación clínica en la unidad de VIH del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Referencias bibliográficas

1. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:485-505.
2. Kerr JR. Pathogenesis of Parvovirus B19 Infection: Host Gene Variability, and Possible Means and Effects of Virus Persistence. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 2005 Sep-Oct;52(7-8):335-9.
3. Setúbal S, Jorge-Pereira MC, de Sant'Anna AL, de Oliveira SA, Bazin AR, do Nascimento JP. Clinical presentation of parvovirus B19 infection in HIV-infected patients with and without AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003 Mar-Apr;36(2):299-302. Epub 2003 Jun 10.
4. Douvoyiannis M, Litman N, Goldman DL. Neurologic Manifestations Associated with Parvovirus B19 Infection. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 15;48(12):1713-23.

5. Okumura A, Ichikawa T. Aseptic meningitis caused by human parvovirus B 19. *Arch Dis Child*. 1993 Jun;68(6):784-5.
6. Druschky K, Walloch J, Heckmann J, Schmidt B, Stefan H, Neundörfer B. Chronic parvovirus B-19 meningoencephalitis with additional detection of Epstein-Barr virus DNA in the cerebrospinal Fluid of an immunocompetent patient. *J Neurovirol*. 2000 Oct;6(5):418-22.
7. Skaff PT, Labiner DM. Labiner, Status epilepticus due to human parvovirus B19 encephalitis in an immunocompetent adult, *Neurology*. 2001 Oct 9;57(7):1336-7.
8. Clarke J, Lee JD. Primary human parvovirus B19 infection in an HIV infected patient on highly active antiretroviral therapy, *Sex Transm Infect*. 2003 Aug;79(4):336.
9. Nolan RC, Chidlow G, French MA. Parvovirus B19 Encephalitis Presenting as Immune Restoration Disease after Highly Active Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2003 May 1;36(9):1191-4. Epub 2003 Apr 14.
10. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19, *N Engl J Med*. 2004 Feb 5;350(6):586-97.

Encefalitis por *Toxoplasma* desenmascarada por quimioterapia para Linfoma No Hodgkin en un paciente con SIDA

Álvarez-Villanueva Miriam^a, Ontiveros-Mercado Heriberto^a

Resumen

Masculino de 43 años con diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y Linfoma No Hodgkin (LNH) difuso de células B-grandes, con afección pulmonar y en Sistema Nervioso Central (SNC). Es sometido a tres ciclos de quimioterapia y aplicación de Citarabina intratecal con mejoría clínica parcial; dos semanas posteriores al tratamiento presenta franco deterioro del SNC. Se realiza resonancia magnética (RM) de cráneo que revela lesiones en cerebelo y pedúnculos cerebelosos, así como biopsia estereotáxica que reporta infiltración por lesión proliferativa compatible con LN H y presencia de *Toxoplasma gondii* (TG).

El LN H asociado a Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ocurre aproximadamente en 3-4% de los pacientes infectados, es predominantemente de células B y afecta principalmente a hígado, tracto gastrointestinal y SNC. La encefalitis por *Toxoplasma* (ET) es casi siempre resultado de la reactivación de una infección latente en pacientes con VIH y un nivel de linfocitos CD4⁺ <200 cel/μL, y es la principal causa de lesiones cerebrales focales en pacientes con SIDA.

Palabras clave: *biopsia estereotáxica, CD20, linfoma No Hodgkin, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, Toxoplasma gondii.*

Toxoplasma encephalitis masqueraded by chemotherapy for non-hodgkin lymphoma in a VIH infected patient

Abstract

43 year old male, diagnosed with Acquired Immune Deficiency Syndrome and diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma affecting lungs and Central Nervous System, (CNS) goes through three chemotherapy cycles and intrathecal cytarabine showing partial recovery. Two weeks forward to treatment shows frank central nervous system deterioration. Cranial Magnetic Resonance Imaging (MRI) is performed, which depicts cerebellum and peduncle lesions. Stereotactic biopsy reports proliferative lesions compatible with Non – Hodgkin Lymphoma and the presence of *Toxoplasma gondii*. NHL occurs in 3 - 4% of HIV infected patients, mainly the B – cell line and it mostly affects liver, gastro intestinal system and central nervous system. Toxoplasma encephalitis comes the majority of times as a result of a reactivation of a latent infection by the HIV virus and a CD4⁺ lymphocyte level < 200 cels/μL and is the main cause of focal brain lesions in patients with AIDS.

Key words: *Acquired Immune Deficiency Syndrome, CD20, Non – Hodgkin Lymphoma, stereotactic biopsy, Toxoplasma gondii.*

a. Médico General. Unidad de VIH Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 36145501/36147244.
Contacto al correo electrónico: miriam.alvarez87@gmail.com.

Álvarez-Villanueva M, Ontiveros-Mercado H. Encefalitis por *Toxoplasma* desenmascarada por quimioterapia para Linfoma no Hodgkin en paciente con VIH. *Rev Med MD* 2011;3(2):128-131.

Introducción

La Encefalitis por Toxoplasma (ET) causada por el parásito *Toxoplasma gondii*, es casi siempre el resultado de la reactivación de una infección latente en pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y un nivel de linfocitos CD4⁺ <200 cel/μL, aunque el mayor riesgo se presenta en pacientes con niveles menores de 50 cel/μL. En el 70% de los casos la imagen típica incluye lesiones múltiples con reforzamiento al paso del contraste que frecuentemente se encuentran rodeadas por edema. Esta entidad continúa siendo la principal causa de lesiones cerebrales focales en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en la era de la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA). Aunque clásicamente se presenta en pacientes VIH positivos, la ET también ha sido descrita en pacientes VIH negativos con cáncer y en aquellos que se encuentran bajo tratamiento con quimioterapia en estados de inmunosupresión severa.¹⁻⁵ El Linfoma No Hodgkin (LNH) asociado a VIH es una entidad que ocurre en el 3-4% de los pacientes infectados a pesar de estar bajo TARAA; es predominantemente de células B y afecta sitios extranodales especialmente hígado, tracto gastrointestinal y SNC. El linfoma difuso de células B-grandes es la forma más común, representando 30 a 40% de los nuevos diagnósticos. Los pacientes con VIH presentan linfomas que generalmente son de alto grado y con gran potencial para crear metástasis.^{6,7}

Presentación del caso

Paciente masculino de 43 años, heterosexual, electricista, sin antecedentes familiares de importancia; con hábito tabáquico intenso, así como usuario regular de alcohol y cocaína inhalada. Sin antecedentes patológicos relevantes. Diagnosticado con infección por VIH 17 meses previos, con carga viral plasmática de 26,062 copias/μL y conteo de linfocitos CD4⁺ de 129/μL (porcentaje no disponible). Comenzó TARAA a base de Tenofovir/Emtricitabina (TFV/FTC) + Saquinavir/ritonavir (SQV/r) y terapia profiláctica para *Pneumocystis jirovecii* con Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX).

Acude 12 meses previos a consulta con debilidad generalizada, emaciación e hipotensión; múltiples linfadenopatías localizadas en cuello, axilas e ingles que medían hasta dos centímetros de diámetro; presentaba dolor intenso a la palpación en parrilla costal izquierda en región paravertebral inferior, extremidades con atrofia muscular y neurológicamente íntegro, sin presencia de otros datos de importancia. La biometría hemática no mostró anomalías, las alteraciones laboratoriales incluyeron: Deshidrogenasa Láctica (DHL) de 626 UI/L (91-180 UI/L), Gama Glutamil Transpeptidasa (GGT) 95 UI/L (7-64 UI/L), Fosfatasa Alcalina (FA) 371 UI/L (42-121 UI/L), albúmina 2.8 g/dL (3.5-5.0 g/dL), el resto se encontró dentro de parámetros normales. (Cuadro 1). Las serologías para Virus de Hepatitis B y C (VHC-VHB) fueron negativas. El nuevo conteo de linfocitos CD4⁺ fue de 111/μL. Se realizó exéresis de una linfadenopatía submandibular de aproximadamente 2cm de diámetro, el estudio

inmunohistoquímico reportó LNH difuso de células grandes con inmunofenotipo B (CD20⁺) con alto grado de proliferación. La radiografía de tórax evidenció infiltrados micronodulares difusos, una lesión para-hiliar izquierda ovoide, homogénea de aproximadamente 6 cm de diámetro y una fractura lineal en séptima costilla izquierda afrontada a la lesión antes descrita. Se practicó una broncoscopia que mostró el bronquio del lóbulo superior izquierdo con datos de compresión extrínseca y el medial con tumoraciones endobronquiales de aspecto granulomatoso con oclusión de entrada de la llingula y eritema de la mucosa; se realizó lavado y cepillado de dicha área, los hallazgos microscópicos fueron compatibles con la neoplasia reportada previamente.

Para su estadificación se realizó biopsia de médula ósea hematopoyética que reportó tendencia a maduración megaloblástica, eosinofilia y trombocitosis; una Tomografía Axial Computarizada (TAC) de tórax y abdomen que reportó una tumoración para-hiliar izquierda con infiltración de la ventana aorto pulmonar y una lesión hipodensa en bazo; una TAC de cráneo que mostró intensa atrofia cortical sin evidencia de otras lesiones y una punción lumbar que reportó presencia de células tumorales en el frotis. Según la clasificación de Ann Arbor se estadificó como IV-BE, tomando la invasión pulmonar y en SNC como la afección extranodal y el síndrome de desgaste físico como el principal síntoma B.

Se decide iniciar ciclos de quimioterapia (QT) con Etopósido, Doxorubicina y Vincristina durante 4 días, Ciclofosfamida el último día y Prednisona durante los cinco días del ciclo, los cuales deberían administrarse cada 21 días. Por los hallazgos a nivel de SNC se indicó Citarabina intratecal cada tercer día, corroborando en cada ocasión la persistencia de las células tumorales. En el esquema de TARAA el SQV/r se intercambió por Efavirenz por motivos de disponibilidad, el TFV/FTC se conservó y se continuó con la terapia profiláctica con TMP/SMX.

Durante la administración del tercer ciclo de QT el paciente manifestó dificultad para coordinar su brazo derecho y a la exploración física se observó disidiadococinesia de dicha extremidad, ataxia y marcha lateralizada a la derecha. Una nueva TAC no evidenció anomalías. Se realizó una RM que reportó lesiones ocupativas que afectaban ambos hemisferios cerebelosos de predominio en hemisferio derecho y en pedúnculo cerebeloso del mismo lado con compresión del cuarto ventrículo, ocasionando datos de hidrocefalia. Laboratorialmente sin alteraciones. Se decidió suspender Citarabina por sospecha de toxicidad, aunado a que las últimas dos muestras de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) habían sido negativas para células tumorales. La radiografía de tórax mostró remisión casi total de la masa tumoral. El cuarto ciclo programado de QT se mantuvo expectante hasta comprobar la etiología de dichas lesiones, se realizó un PCR multiplex de LCR para virus Herpes, Enterovirus, Parvovirus B19, Virus de la Hepatitis C, Virus de la Coriomeningitis Linfocítica y *Toxoplasma gondii* con el fin de descartar patógenos oportunistas, resultando negativo para todos estos agentes. Una nueva RM con secuencia de difusión, tomada dos semanas después mostró aumento de tamaño de las lesiones preexistentes así como una nueva lesión a nivel de

Cuadro 1. Resultados de laboratorio					
	Ingreso	3 meses	6 meses	Referencias	Unidades
Hemoglobina	11.9	13.8	12.29	12.0 - 17.0	g/dL
Hematócrito	35.5	41.6	39.35	37.0 - 53.7	%
Leucocitos	6,780	7580	6210	4600-10200	cel/μL
Neutrófilos	5120	5590	5100	200-6900	cel/μL
Linfocitos	1210	1430	690	600-3400	cel/μL
Monocitos	394	496	390	0.0-900	cel/μL
Eosinófilos	28	23	10	0.0-700	cel/μL
Basófilos	29	36	30	0.0-800	cel/μL
Plaquetas	258000	204000	322000	142K-424K	cel/μL
VCM	84.2	95.5	88.39	80.0 - 97.0	fL
Na	148.3	134.1	127	135-145	mmol/L
K	4.77	4.5	4.1	3.6 - 5.0	mmol/L
Cl	107.9	103	91	101-111	mmol/L
Úrea	50	31	6.42	15-40	mg/dL
Creatinina	1.19	0.88	0.5		mg/dL
BT	0.7	0.3	0.55	0.2-1.0	mg/dL
Proteínas	6.4	6.7	4	6.7-8.2	g/dL
Albumina	2.8	3.6	2	3.5-5.0	g/dL
GGT	95	33	24	7.0-64.0	U/L
AST		25	23	10.0-42.0	U/L
ALT	35	44	10	10.0-40.0	U/L
DHL	626	147	650	91.0-180.0	U/L
FA	371	117	85	42.0-121.0	U/L

corteza cerebral en el lóbulo temporal; el perfil de la espectroscopía no fue concluyente de neoplasia, el reporte concluyó en una leucoencefalopatía de tipo inflamatoria y/o infecciosa con presencia de imágenes nodulares que mostraban reforzamiento posterior a la aplicación de contraste IV. Sin embargo, a pesar de dichos hallazgos, el paciente no mostró empeoramiento clínico. El nuevo conteo de CD4 fue de 112/μL. Los anticuerpos IgG antitoxoplasma fueron de 8.1 UI/μL (positivo) e IgM de 0.114 UI/μL (negativo).

Se realizó la biopsia estereotáxica de la región temporal derecha sin complicaciones, reportándose una lesión infiltrativa y proliferativa compatible con LNH de células grandes de alto grado (Imagen 1). Por lo que se modificó el esquema de QT a ciclofosfamida, vincristina y dexametasona en dosis decrecientes, del cual recibió un ciclo y se programó para radiación craneoespinal terapéutica. Los nuevos estudios radiográficos mostraron reincidencia de la masa torácica.

Previo a la administración de radioterapia el paciente mostró un deterioro súbito del estado de alerta, encontrándose estuporoso y con incapacidad de establecer una conversación. Se tomó una nueva TAC de cráneo que descartó complicaciones derivadas de la biopsia, por lo que el deterioro neurológico se adjudicó al rápido avance de las metástasis cerebrales. Durante su hospitalización se recibió la notificación de otro estudio histopatológico de tejido cerebral que confirmó la presencia del linfoma y que advirtió la presencia de taquizoítos de TG por lo que se inició manejo con pirimetamina, clindamicina y ácido fólico.

Ante el rápido avance de la infiltración por linfoma y el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral, se decidió suspender la radioterapia temporalmente y continuar únicamente con manejo, sin embargo, continuó con deterioro progresivo y falleció dos semanas después por complicaciones de una neumonía asociada a cuidados de la salud.

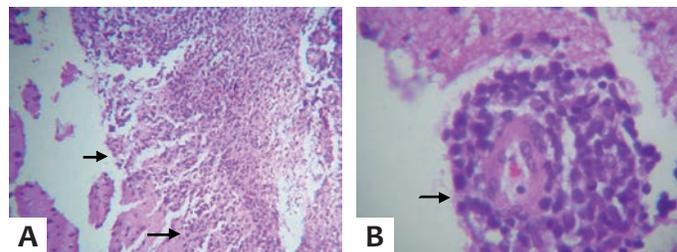


Imagen 1 Estudio histopatológico de cerebro. A. Segmento de cerebro con infiltración por linfoma, se observa la transición entre tejido sano y el tejido neoplásico (flechas). B. Corte histopatológico donde se observa un manguito perivascular formado por linfocitos.

Discusión

El protozooario TG es un parásito que infecta subclínicamente a un tercio de la población mundial. El estado de inmunosupresión severa los convierte en candidatos a presentar manifestaciones de daño neurológico. Casos similares de afección por TG en pacientes inmunocompetentes se presentan en el contexto de la administración de QT para enfermedades neoplásicas como el LNH. La coincidencia de LNH y ET en pacientes con SIDA ya ha sido reportado en la literatura pero no existen reportes concluyentes sobre cómo la QT aumenta la incidencia de infección por este parásito ni de cómo ambos padecimientos inciden en la mortalidad.^{4,8}

Se ha demostrado que el uso regular de TMP/SMX reduce la probabilidad de padecer ET, existen estudios que demuestran que la principal causa de ET en pacientes que tomaban dicho medicamento ha sido por mala adherencia al tratamiento. No se conoce el porcentaje de adherencia de nuestro paciente a dicho fármaco pero pudo haber sido un factor más que contribuyera al desarrollo de ET, no obstante, la quimioterapia es un factor de gran peso para una inmunosupresión severa que permitió la presentación de ET independientemente de la toma de TMP/SMX.^{4,8}

Este caso llamó nuestra atención por el rápido deterioro del paciente a pesar de haber mostrado una respuesta inicialmente favorable. Conscientes de la alta agresividad del linfoma diagnosticado y lo tardío de su presentación, no fue posible administrarle rituximab por motivos económicos. Otra falla en el tratamiento fue el tiempo que transcurrió para realizar la biopsia de las lesiones cerebrales, durante el cual fue necesario retrasar la QT, ocasionando reincidencia de la masa tumoral torácica, así como aumento en el tamaño de las linfadenopatías. El reporte de la afección por *Toxoplasma gondii* fue recibido tardíamente, cuando el paciente ya había recibido dosis altas de corticosteroides en su último ciclo de QT, lo que pudo haber favorecido la rápida extensión de la infección.

Entre los diagnósticos diferenciales se consideró el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune, en nuestro caso el conteo inicial de 129/uL linfocitos CD4 y las mediciones posteriores de 111 y 112/μL respectivamente, aunados al inicio de TARAA casi 10 meses antes del empeoramiento neurológico, facilitaron descartar dicho diagnóstico. Se omitió también tuberculosis meníngea ya que se obtuvo una prueba cutánea de tuberculina, así como

cultivos para micobacterias y baciloscopías en LCR negativas. El patrón de intensidades en la RM descartó Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva ya que ésta no se intensifica con la administración de contraste IV. Los cultivos para otros agentes infecciosos también fueron reportados negativos.

Conclusiones

Este caso evidencia la importancia de un rápido abordaje diagnóstico en pacientes con deterioro neurológico y una masa en SNC aunque ya se tenga un diagnóstico presuntivo. Consideramos que el riesgo-beneficio de la obtención de una biopsia cerebral está justificado en la mayoría de los casos en los que los hallazgos de dicho estudio puedan incidir en el manejo inmediato.

Dado que la ET es la principal causa de lesiones cerebrales en pacientes con SIDA debe ser siempre considerada como un diagnóstico diferencial ante un paciente con deterioro neurológico y presencia de una o múltiples lesiones, en el que no se ha podido descartar certeramente y que además se encuentra en un estado de inmunosupresión severo. La quimioterapia representó para nuestro paciente un factor agregado a la infección por VIH que intensificó su inmunosupresión y permitió desarrollar dicho oportunismo.

Referencias bibliográficas

1. Singer EJ, Valdes-Sueiras M *et al.* Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin.* 2010. 2: 253–275.
2. Ammassari A, Cingolani A, Pezzotti P, De Luc A, Murri R, Giancola M.L., *et al.* AIDS-related focal brain lesions in the era of highly active antiretroviral therapy. *Neurology.* 2000. 55(8):1194-1200.
3. Smego RA, Orlovic D, Wadula J. An algorithmic approach to intracranial mass lesions in HIV/AIDS. *Int J STD AIDS.* 2006. 17: 271–276.
4. Herold MA, Kühne R, *et al.* Disseminated Toxoplasmosis in a Patient with Non-Hodgkin Lymphoma. *Infection.* 2009. 37: 551–554.
5. Bacchu S, Fegan C, Neal J. Cerebral toxoplasmosis in a patient with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine. *Br J Haematol.* 2007. 139: 349.
6. Lenz G, Staudt L. M. Aggressive Lymphomas. *N Engl J Med.* 2010. 362:1417-1429.
7. Salemi M, Lamers S.L., Huysentruyt L.C., Galligan D, Gray R.R, Morris A, *et al.* Distinct Patterns of HIV-1 Evolution within Metastatic Tissues in Patients with Non-Hodgkins Lymphoma. *PLoS ONE.* 2009. 4(12)
8. Béraud G, Pierre-Francois S, *et al.* Cotrimoxazole for Treatment of Cerebral Toxoplasmosis: An Observational Cohort Study during 1994–2006. *Am J Trop Med Hyg.* 2009. 80 (4): 583-587.

© Sífilis secundaria imitando un Linfoma No Hodgkin en un paciente con VIH/SIDA

Mercado-Núñez Emmanuel^a, González-Landeros Marcos^a

Resumen

Masculino de 47 años con antecedente de Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) desde el año 2002, en estadio SIDA C2, antecedente de Tuberculosis ganglionar y serologías para Virus Hepatitis B (VHB), Virus Hepatitis C (VHC) y VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) negativas en el 2007. En 2009 presenta tumoración en lengua con centro ulcerado y necrótico sin salida de material purulento, se realiza estudio histopatológico y se reporta Linfoma No Hodgkin (LNH) e inicia tratamiento con quimioterapia. Un mes posterior al primer ciclo de quimioterapia, no se observa mejoría de la tumoración en lengua además de presentar dermatosis generalizada caracterizada por pápulas eritematosas, induradas y confluentes, por lo que intencionadamente se hace búsqueda de sífilis secundaria. Se solicitan serologías las cuales confirman el diagnóstico. Posterior al tratamiento para sífilis, el paciente presenta mejoría franca.

En las últimas dos décadas son pocos los casos reportados de sífilis secundaria con patrón atípico, cuya sospecha inicial incluían procesos linfoproliferativos malignos. Este patrón se ha reportado en pacientes con VIH positivo o negativo.

Palabras clave: *EPOCH, Linfoma No Hodgkin, penicilina, sífilis, VDRL, Virus de Inmunodeficiencia Humana.*

Secondary syphilis resembling Non Hodgkin Lymphoma in a patient with HIV/AIDS

Abstract

47 year old male diagnosed with HIV since 2002, currently stage AIDS C2 with a medical history of lymph node tuberculosis and positive serologies for type B and C hepatitis and negative for VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) in 2007. In 2009 the patient presents a tongue mass with an ulcerated necrotic center, but without purulent material. A biopsy is performed and histopathology reports NHL, for which chemotherapy is started. No improvement is shown in regards of the tongue mass a month after the first cycle of chemotherapy, furthermore patient shows a generalized dermatosis conformed by indurated erythematous papules which lead to the diagnostic suspicion of secondary syphilis. Serologies are requested and diagnosis of syphilis is obtained. Patient shows radical improvement to treatment.

In the last two decades few case reports have described atypical presentations of secondary syphilis initially behaving as malignant lymphoproliferative disorders. This pattern has been described in patients with or without HIV.

Key words: *HIV, Non Hodgkin Lymphoma, penicillin, syphilis, VDRL.*

a. Médico Pasante Servicio Social en Unidad de VIH en Antiguo Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", Hospital 278, El Retiro, Guadalajara, Jalisco. Contacto al correo electrónico: drmerkdo25@hotmail.com
Mercado-Núñez E y González Landeros M. Sífilis secundaria imitando un Linfoma no Hodgkin en un paciente con VIH/SIDA. *Rev Med MD* 2011; 3(2):132-135.

Introducción

En la actualidad, la asociación del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y enfermedades venéreas ha ido disminuyendo su incidencia gracias al aumento de uso de medidas de protección sexual, el acceso y la eficacia de la terapia con antibióticos, además de la identificación clínica de las lesiones características. Sin embargo, cuando se presenta como un patrón atípico, el diagnóstico al igual que el tratamiento se retardan aumentando la morbilidad del paciente. Y en algunas ocasiones pudiendo llevar a un diagnóstico temporal erróneo. Es por eso que presentamos las características clínicas, pruebas serológicas y tratamiento de un caso de sífilis secundaria con patrón atípico en un paciente con VIH.

Presentación del caso clínico

Se presenta el caso de un paciente masculino de 47 años de edad con antecedente de infección por virus inmunodeficiencia humana (VIH) desde el año 2002 diagnosticado por método de ELISA y confirmado por Western Blot (WB), con antecedente de Herpes Zoster en 1983 remitido, con serologías para VHC, VHB y prueba VDRL negativas en el año 2007, Tuberculosis (TB) ganglionar en 2008 con tratamiento antifímico completo, con una carga viral plasmática para VIH de 236 copias/ml y cuenta de CD4+ de 463 células/ml con 17% con fecha en Julio de 2009. Manejado con terapia antirretroviral (ARV) con base en Raltegravir 400mg 1 tableta BID (del inglés twice a day) y Emtricitabina 200 mg /Tenofovir 300mg 1 tableta QD (del inglés everyday) desde Julio del 2009.

En julio del año 2009 el paciente acude a consulta de control, al realizar exploración física se observa una tumoración de 2 cm de diámetro localizada en lengua, se encontraba en tercio proximal, esta lesión presentaba centro ulcerado y necrótico sin salida de material purulento.

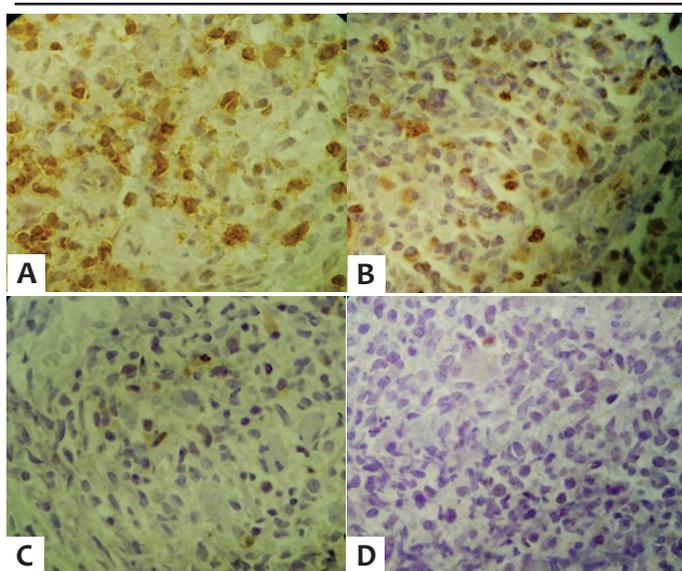


Imagen 1 Imágenes de estudio histopatológico de lesión oral donde no se observa reactividad ante los marcadores tumorales. A) Tinción CD3 B) Tinción Ki 67 C) Tinción CD79 D) Tinción CD 10.

En cuello, se palpa adenopatía bilateral en cadena cervical posterior, con ganglios linfáticos profundos de 0.5 cm de diámetro aproximadamente, no adheridos, dolorosos o eritematosos. Tórax y abdomen sin datos relevantes a la exploración física. En región genital se observan úlceras impetiginizadas localizadas en escroto, cara dorsal de pene y en glande, siendo sugestivas de lesiones herpéticas con sobreinfección estreptocócica.

Se aborda la lesión en lengua con biopsia excisional y estudio histopatológico e inmunohistoquímico de la tumoración en lengua. El resultado arrojó lo siguiente: presencia de tejido de granulación con cambios regenerativos y reacción inflamatoria subaguda inespecífica, con infiltrado inflamatorio profundo linfocítico atípico, compatible con Linfoma No-Hodgkin difuso de estirpe T CD3 con índice bajo de proliferación. (Imagen 1). Se procede a la estadificación de la tumoración realizando Tomografía Axial Computada (TAC) simple de cuello, tórax y abdomen. En estos estudios, se evidencian múltiples adenopatías pretraqueales bilaterales de 2 a 3 cm de diámetro así como adenopatía para-aórtica y hepatoesplenomegalia difusa. También se solicita β -2 microglobulina, la cual se reporta con un valor de 2.9 mg (normal de 0.8 a 3 mg).

Con estos resultados, se estadifica el linfoma, como un estadio III B en la clasificación Ann Arbor, por lo que se indica tratamiento quimioterapéutico basado en esquema EPOCH (Etopósido, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona y Ciclofosfamida).

El paciente recibe un primer ciclo, sin alteración durante o posterior al tratamiento. En agosto de 2009 vuelve a acudir a consulta de control. En esta ocasión, en el examen físico se aprecia dermatosis generalizada caracterizada por pápulas eritematosas, induradas, confluentes de hasta 0.5 cm de diámetro de predominio en tórax, cara y miembros superiores. (Imagen 2). Niega haber presentado prurito o algún otro síntoma. En cavidad oral la tumoración anteriormente mencionada presenta aumento de tamaño, alcanzando 2.5 cm de diámetro.

Para el abordaje de la dermatosis, se solicita VDRL sérico cualitativo, el cual resulta positivo, por lo que se solicita VDRL cuantitativo teniendo títulos de 1:32. Dentro del abordaje se realiza punción lumbar obteniéndose líquido cefalorraquídeo (LCR) al que se le realiza VDRL, éste resulta negativo, con lo que se descarta sífilis en Sistema Nervioso Central (SNC). Con estos resultados, se solicitan pruebas serológicas para *Treponema Pallidum* las cuales se reportan con una IgM negativo y una IgG positiva. De igual manera, se realiza biopsia de piel en la que se reporta dermatitis subaguda inespecífica de etiología infecciosa y negativo para actividad tumoral.

Con estos resultados y las características de las lesiones, se diagnostica sífilis secundaria cutánea nodular, iniciando manejo a base de Penicilina G Benzatínica (2.4 millones de unidades) intramuscular 1 vez por semana durante 3 semanas. Posterior a la segunda dosis de tratamiento de sífilis en su visita de control se observa que la dermatosis va a en remisión y en cavidad oral la lesión había disminuido considerablemente siendo casi imperceptible, se corrobora la mejoría clínica realizando VDRL cuantitativos el cual muestra títulos de 1:4.

Discusión

Las lesiones orales en los pacientes con VIH son tan comunes como variadas, tanto, que en países en vías de desarrollo la prevalencia va desde 21 al 90%, y aunque los diagnósticos más comunes incluyen candidiasis, leucoplasia oral vellosa y sarcoma de Kaposi, existen otras menos comunes pero cuya identificación es trascendental para la instauración de un tratamiento adecuado oportuno; por lo que en septiembre de 2010 Castellarin *et al.* propusieron una clasificación que correlaciona las enfermedades linfoproliferativas con las lesiones orales, misma que consta de 7 grupos siendo el último de ellos reservado a pacientes con SIDA, en parte debido a que cerca del 10% de los LNH se presentan en este subgrupo de pacientes.¹⁻³

Por otro lado la sífilis se mantiene como un problema epidemiológico global significativo con 13 millones de casos nuevos por año. En nuestro país se reporta (con base en un estudio transversal publicado en 2007) el dato ponderado de sífilis activa en 0.3% (IC 95% 0.2-0.5), que equivale a 167,816 personas infectadas al tiempo de la encuesta, también se han registrado aumentos desde el año 2000 hasta reportes generados en 2008 a más del doble de casos por lo menos en EUA, muchas de estas personas coinfectados con VIH.^{4,6}

Existe una interacción en la patogenia de sífilis con el VIH ya que está demostrado mientras la lesión primaria del *Treponema* facilita la entrada del virus, el SIDA es un modificador negativo de la historia natural de sífilis acortando los períodos de tiempo entre las diferentes fases e incluso relacionándose con recaídas neurológicas a pesar de tratamiento estándar.^{4,5}

Debido a sus diferentes fases y presentaciones la sífilis puede mimetizar muchas enfermedades, las lesiones primarias extragenitales forman del 2-31% de los chancros sífilíticos, de éstos la cavidad oral es el sitio extragenital más común 70-40% siendo el caso específico que nos ocupa una neoplasia.

La lesión sífilítica primaria nodular de lengua ya había sido reportada en varias ocasiones como pseudotumoral, incluso se reporta un caso que (como el nuestro) el diagnóstico neoplásico se descartó hasta el tratamiento con penicilina, esto en 2006; tratándose de un paciente masculino de 56 años que fue diagnosticado inicialmente con carcinoma espinocelular lingual, mismo que "remitió" a la administración del antibiótico, así mismo cabe destacar que compartía con el caso presentado la concomitancia con infección por VIH.⁷⁻¹¹

Parte de la importancia de esta presentación radica en la particularidad de la lesión ulcerada (no nodular) lingual que remite con la administración del mencionado betalactámico. Por lo anterior, consideramos importante reafirmar la recomendación de Ikenberg *et al.* de descartar siempre sífilis frente a un paciente con lesiones orofaríngeas compatibles más adenopatía cervical. Continuando con la descripción de las manifestaciones clínicas la sífilis, principalmente nodular, ésta ha sido responsable de mimetizar el linfoma en algunos casos, incluso con una biopsia de por medio, encontrándose también reportado el fenómeno inverso de linfoma mimetizando sífilis.^{4,12-16}



Imagen 2 Dermatosis generalizada caracterizada por pápulas y máculas induradas confluentes.

El examen histológico de la lesión primaria también puede llegar a variar pero de manera general muestra una infiltración perivascular formada principalmente por linfocitos (incluidas las células CD8⁺ y Cd4⁺), células plasmáticas y macrófagos junto con la proliferación del endotelio capilar que va seguida de oclusión de los pequeños vasos sanguíneos. La infiltración celular ofrece un perfil de citocinas del tipo de Th1, congruente con la activación de los macrófagos, recordando para el caso que, aunque se reportó como neoplasia, en esta biopsia se identificó la estirpe T CD3 propia de infiltración por linfocito T.⁵

A pesar de que las guías actuales para el tratamiento antimicrobiano de sífilis en pacientes infectados con VIH están basadas en datos objetivos limitados y que se desconoce de tratamiento óptimo, es recomendable Penicilina G Benzatínica (2.4 millones de unidades) intramuscular por semana así como el monitoreo de la titularidad de los anticuerpos para evaluar el éxito individual de la terapia, conducta seguida en el presente con buena respuesta al tratamiento.¹⁷

Conclusiones

Por lo anterior se concluye que todo paciente con VIH, cuya presentación clínica de manera inicial o tardía implique una lesión oral, es un motivo de peso considerable para descartar sífilis con independencia de las características macroscópicas y microscópicas de la lesión, sobre todo si hay indicios que conduzcan a pensar en una lesión primaria extragenital sífilítica; como una prueba VDRL de positividad reciente (con antecedente de escrutinio con este método previamente negativo), con el fin de detectar esta infección de manera oportuna y ofrecer tratamiento específico sin demora.

Referencias bibliográficas

1. K. Ranganathan and R. Hemalatha. Oral Lesions in HIV Infection in Developing Countries: an Overview. *ADR* April 2006 19: 63-68, doi:10.1177/154407370601900113
2. Geddes A, Savin J, White SJ, Gibson J. Primary cutaneous CD8-positive T-cell lymphoma: a case report of a rare and aggressive disease with oral presentation. *Dent Update*. 2011 Sep;38(7):472-4, 476.
3. P. Castellarin, G. Pozzato, G. Tirelli, R. Di Lenarda, y M. Biasotto. Oral Lesions and Lymphoproliferative Disorders. *J Oncol* 2010, pii: 202305. Epub 2010 Sep 1.

4. Rodríguez y Nieto *et al.* Sífilis secundaria nodular en paciente VIH positivos imitando linfoma cutáneo. *An Med Interna* 2004; 21(5):241-243, 2004
5. Lukehart SA. Chapter 169. Syphilis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. <http://eresources.library.mssm.edu:2059/content.aspx?aID=9102029>. Accessed November 14, 2011.
6. Conde-González, Valdespino, Juárez-Figueroa, Palma, Olamendi-Portugal, Olaiz-Fernández *et al.* Prevalencia de anticuerpos antitreponémicos y características sociodemográficas de la población mexicana adulta en el año 2000. *Salud Pública Méx* 2007; 49(sup 3):412-420
7. Scott CM, Flint SR. Oral syphilis – re-emergence of an old disease with oral manifestations. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34: 58–63.
8. M. Ye'benes, A. Toll, A. Giménez-Arnau, M. Ferran, E. Parera, J. Fraga, C. *et al.* Pseudotumoral primary syphilis on the tongue in an HIV positive patient. España; *Clin Exp Dermatol* 2008; 33:500–522
9. Dalmau y Alegre *et al.* Syphilitic nodules on the tongue. *J Am Acad Dermatol* 2006 Feb; 54(2 Suppl):S59-60. ;54(2).
10. Dalmau J, Alegre M, *et al.* Nodules on the tongue in an HIV-positive patient. Barcelona, Spain. *Scand J Infect Dis* 2006; 38(9):822-5.
11. Spornraft-Ragaller P, Boashie U, *et al.* Spätsekundäre Syphilis mit Ulzeration der Zunge bei HIV-Koinfektion. *Hautarzt* 2006; 57:1005–1008.
12. Ikenberg K, Springer E, Bräuninger W, Kerl K, Mihic D, Schmid S, Schmitt A, Yeginsoy S, Bode B, Weber A. Oropharyngeal lesions and cervical lymphadenopathy: syphilis is a differential diagnosis that is still relevant. *J Clin Pathol* 2010 Aug; 63(8):731-6.
13. Breznik V, Potočnik M, Miljković J. Papulonodular secondary syphilis in a 52-year-old non-HIV heterosexual patient. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2010 Dec; 19(4):27-30
14. Hyung-Sik Moon, MD y Kun Park, MD *et al.* A Nodular Syphilid Presenting as a Pseudolymphoma: Mimicking a Cutaneous Marginal Zone B-Cell Lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2009; 31(8):846-8.
15. Liotta EA, Turiansky GW, Berberian BJ, Sulica VI, Tomaszewski MM. Unusual presentation of secondary syphilis in 2 HIV-1 positive patients. *Cutis.* 2000 Nov; 66(5):383-6, 389.
16. Calista y Valenzano *et al.* Unusual cutaneous presentation of ALK+ anaplastic large cell lymphoma mimicking syphilis on the glans penis. *Eur J Dermatol.* 2009 Jan-Feb; 19(1):76-7.
17. Leah J Blank y Anne M Rompalo. Treatment of syphilis in HIV-infected subjects: a systematic review of the literature. *Sex Transm Infect.* 2011 Feb; 87(1):9-16. Epub 2010 Oct 5.

Regimen inicial de terapia antirretroviral en pacientes adultos vírgenes a tratamiento

Montes de Oca-Morales Melva Guadalupe^a, Mercado-Núñez Emmanuel^a

Regimen inicial de terapia antirretroviral en pacientes adultos vírgenes a tratamiento

	A	B	Observaciones
	INNR ¹		
	Nevirapina Efavirenz	Tenofovir/Emtricitabina Tenofovir/Emtricitabina o Abacavir/Lamivudina	Tenofovir/Emtricitabina 300/200 mg qd co-formulado Abacavir/Lamivudina 600/300 mg co-formulado Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz co-formulado
Recomendado	IP ² reforzado con ritonavir (r)		
	Atazanavir/r Lopinavir/r Darunavir/r	Tenofovir/Emtricitabina o Abacavir/Lamivudina	Atazanavir/r 300/100 mg qd Lopinavir/r 400/100 mg ó 800/200 mg qd Darunavir/r 800/100 mg qd
	IP ³		
	Raltegravir	Tenofovir/Emtricitabina	Raltegravir 400 mg bid
Alternativo	Maraviroc Fosamprenavir/r Saquinavir/r	Didanosina/lamivudina o emtricitabina Zidovudina/lamivudina	Saquinavir/r comenzar con 500/100 mg y después de 1 semana cambiar a 1000/100 mg bid* Fosamprenavir/r 700/100 mg bid ó 1400/200 mg qd Maraviroc 150 mg bid si se combina con IP's, 300 mg bid si se combina con nevirapina, efavirtida, tipranavir/r ó 600 mg bid si se combina con efavirenz y etravirina ^{2,4} Zidovudina/lamivudina 300/150 mg bid co-formulado
Embarazo³	Lopinavir/r	Zidovudina/lamivudina	Lopinavir/r 400/100 mg bid durante el 1er trimestre y posteriormente cambiar a dosis 600/150 mg bid Zidovudina/lamivudina bid

Bibliografía:

The European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines version October 2011
Samantha Abel, Timothy M Jenkins, et al. Effects of CYP3A4 inducers with and without CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:38-46
Laura E. Rieley, Sigal Yawetz. Case 32-2005: A 34-year-old HIV-positive woman who desired to become pregnant. *N Engl J Med* 2005;353:16
Kevin C Brown, Sunita Paul, et al. Drug interactions with new and investigational antiretrovirals. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(4):211-241.

Selecciona 1 fármaco de la columna A más 1 INTR⁴ de la columna B.

1, Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. 2, Inhibidor de proteasa. 3, Inhibidores de integrasa. 4, Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa

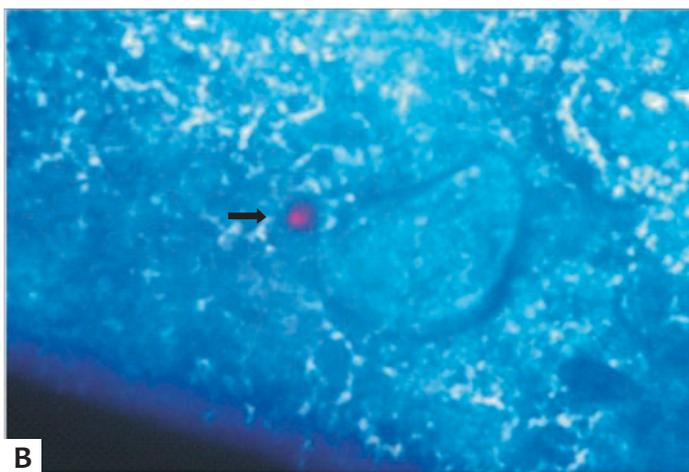
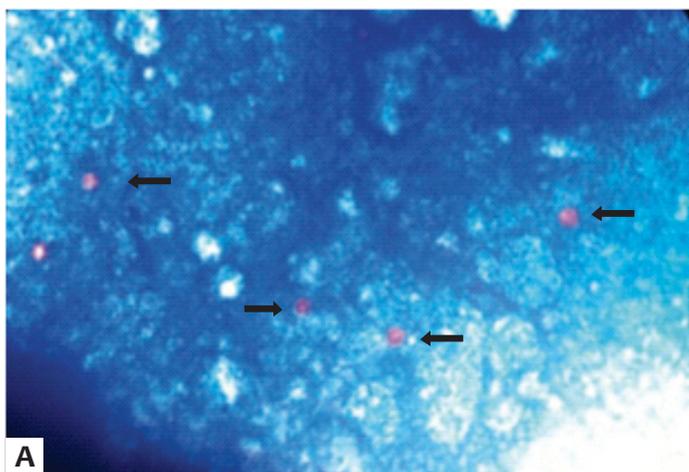
* Esta recomendación es para vigilancia de prolongación de segmento QT por los efectos electrocardiográficos que puede provocar el fármaco.



a. Médico Pasante en Servicio Social asignado a COESIDA/Unidad de VIH, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Universidad de Guadalajara. Hospital Civil de Guadalajara. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 3315763600. Contacto al correo electrónico: Melva Guadalupe Montes de Oca Morales mel.mdom@gmail.com.
Montes de Oca-Morales MG, Mercado-Núñez E. Régimen inicial de terapia antirretroviral en pacientes adultos vírgenes a tratamiento. *Rev Med MD* 2011; 3(2):136.

Tinción Kinyoun y dos Coccidios en VIH

Orozco-Rico Miguel^a



A. *Cryptosporidium* señalados con flechas.
B. *Cyclospora* señalada con flecha.

Descripción de la imagen

Los Coccidios junto a los Esporozooos forman un grupo de parásitos protozoarios denominado *Apicomplexa*. Los Coccidios incluyen varios géneros, a dos de los cuales (*Cryptosporidium* y *Cyclospora*) pertenecen las especies que aquí presentamos. Ambos tienen características comunes como formación de esquizogonias y esporogonias, no tener microorganelos de locomoción y adquirir sus nutrientes por difusión simple. Cuando nos referimos a las especies que generalmente infectan al ser humano, del género *Cryptosporidium*, la especie más común es *C. parvum*, sin embargo otras especies pueden aislarse de manera menos frecuente como lo son: *C. meleagridis*, *C. felis* y *C. muris*, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

En el caso del género *Cyclospora*, una sola especie se ha identificado que puede infectar al ser humano (*Cyclospora cayetanensis*).

Una herramienta útil para identificar si estos patógenos son el agente etiológico de un cuadro clínico compatible, en pacientes con VIH, es hacer un frotis de heces y posteriormente hacer una tinción del frotis de tipo ácido-resistente, como por ejemplo Ziehl-Neelsen modificada o ácidorresistente de Kinyoun, las cuales hacen que ambos géneros se identifiquen al microscopio, diferenciándose del medio por colores que varían de rosa moteado a rojo intenso.

En la imagen A se observa una tinción de Kinyoun modificada, resaltando con las flechas los ovoquistes de *Cryptosporidium*, los cuales suelen observarse como pequeñas formaciones ovaladas o circulares de 4-6 µm de diámetro de color rosa pálido, rojo o morado intenso, que contrastan con un fondo color azul distribuido uniformemente. La característica de este género es que se pueden encontrar 4 esporozoítos en el interior del ovoquiste; esto depende de la muestra y de la técnica empleada, por lo que se debe procurar tal distinción.

En la imagen B, podemos ver un ovoquiste que mide aproximadamente 10 µm (característica de *Cyclospora*) además de no tener una estructura interna bien definida, como la tienen los otros Coccidios. Los *Cyclospora* pueden contener gránulos visibles o tener una apariencia burbujosa, a lo que antes se le denominaba "celofán corrugado".

Lecturas recomendadas:

1. García LS. Diagnostic Medical Parasitology, (4) edición. Washington, D.C., ASM press 2001 p 723.
2. Quintero-Betancourt. W, Peele. E.R, Rose. J.B. *Cryptosporidium parvum* and *Cyclospora cayetanensis*: a review of laboratory methods for detection of these waterborne parasites. *J Microbiol Methods*. 2002 May;49(3):209-24
3. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Protozoos intestinales y urogenitales. Microbiología Médica. (5) edición. Madrid España. Elsevier 2006 847-860.

a. Médico Pasante del Servicio Social en la Unidad de VIH y SIDA del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, "Fray Antonio Alcalde", Hospital 278, El Retiro, Guadalajara, Jalisco.
Contacto al correo electrónico:ledlveu777@hotmail.com
Orozco-Rico M. Tinción Kinyoun y dos Coccidios en VIH. *Rev Med MD* 2011; 3(2):137.

Comité de expertos

Para garantizar la excelencia del contenido en cada trabajo publicado, los Comités Directivo y Editorial se han dado a la tarea de reunir a un Comité Interinstitucional Revisor de Expertos, formado por Médicos Generales y Especialistas que destacan por su desempeño en la docencia, en la formación de nuevos Médicos y en el ámbito profesional; que desenvuelven sus labores en diferentes instituciones del estado de Jalisco, como el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, el Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara, el Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca y el Instituto Mexicano de Seguro Social; algunos de ellos pertenecientes a diversos programas del CONACYT como el SNI y PNPS. Este Comité Revisor de Expertos se encarga de llevar a cabo el arbitraje por pares de cada artículo, es decir, dos miembros de esta lista revisan, corrigen y opinan acerca del contenido científico y la organización de cada trabajo enviado a la Revista Médica MD antes de que éste sea publicado, lo cual otorga a cada trabajo una garantía de calidad de gran nivel. El número de integrantes de este comité sigue en aumento, incrementando también la calidad de nuestras publicaciones.

Dr. Alejandro Bravo Cuellar

Dr. en C. Jefe de la División de Inmunología del Centro De Investigación Biomédica de Occidente (CIBO) del IMSS. Médico Adscrito al Servicio de Consulta Médica de primera atención adultos, del Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca.

Dr. Arnoldo Guzmán Sánchez

Médico Gineco-Obstetra, subespecialidad en fertilización in vitro. Jefe del Servicio de Obstetricia del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dr. Arturo Plascencia Hernández

Infectólogo Pediatra. Jefe del servicio de Infectología Pediátrica del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Maestro en Ciencias con orientación en Microbiología Clínica por la facultad de Biología de la Universidad de la Habana. Coordinador y profesor titular de la especialidad de Infectología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dr. Benjamín Robles Mariscal

Jefe del Departamento de Clínicas Quirúrgicas. M en C médicas; Adscrito al Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca.

Dr. Carlos Saldaña García

Médico Cirujano y Partero, Posgrado en Inmunología. Médico Adscrito al Servicio de Consulta Médica de primera atención adultos, del Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca.

Dr. Carlos Armando Ramírez Huerta

Neurocirujano con subespecialidad en Neurocirugía de mínima invasión y Neuroendoscopia por la Universidad de Mainz, Alemania. Adscrito y Coordinador de la Clínica de Cirugía Vascular Cerebral en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dr. Carlos Clemente Rivera Mendoza

Infectólogo Pediatra. Médico Adscrito al Servicio de Infectología Pediátrica del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Profesor Titular Adjunto de la Especialidad en Infectología Pediátrica. Miembro activo del comité de Infecciones nosocomiales del HCFAA.

Dr. Carlos Cuevas De Alba

Ortopedista y Traumatólogo Adscrito al Servicio de Ortopedia y Traumatología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Profesor Adjunto de posgrado de la especialidad de Ortopedia y Traumatología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dr. César Martínez Ayón

Médico Hematólogo. Jefe del Servicio de Hematología Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Profesor de Fisiopatología del CUCS, UdeG; Miembro Fundador del Colegio Jalisciense de Hematología.

Dr. Daniel Pérez Rulfo Ibarra

Pediatra y Neurólogo Pediatra. Profesor Titular de la Especialidad de Pediatría Médica en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, PNPC CONACYT.

Dr. Darío Gustavo Reyes Villalvazo

Cirujano Plástico y Cirujano de Mano. Médico Adscrito del servicio de Cirugía Plástica del OPD Hospital Civil "Juan I. Menchaca". Profesor Docente de Cirugía Plástica del CUCS UdeG.

Dr. David Guzmán Gómez

Médico Oftalmólogo. Profesor Docente de Oftalmología del CUCS UdeG. Médico Adscrito del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dr. Elba Rubí Fajardo López

Médico Pediatra. Presidente de la Academia de Fisiología CUCS UdeG. Profesor Docente de Fisiología CUCS UdeG.

Dra. Elva Carmina Ramírez Contreras

Médico Gineco-Obstetra. Profesor Docente de Fisiología, CUCS UdeG.

Dr. Enrique Romero Velarde

Médico Pediatra con subespecialidad en Nutrición Pediátrica. Doctor en Ciencias médicas. Médico Adscrito al servicio de Nutrición Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca.

Dra. Erika Iliana Arana Hernández

Ortopedista y Traumatólogo Adscrito y Jefe de la Clínica de Ponseti del Servicio de Ortopedia y Traumatología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dr. Ernesto Fernández Rodríguez

Médico Pediatra. Pediatra Intensivista. Profesor Docente de Pediatría, CUCS UdeG.

Dr. Ernesto Germán Cardona Muñoz

Médico Cardiólogo. Doctorado en Farmacología. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel 1. Jefe del Departamento de Fisiología y Coordinador de Investigación, CUCS, UdeG.



Dr. Ernesto Javier Ramírez Lizardo

Doctorado en Genética Humana. Presidente de la Academia de Genética. Coordinador de investigación del departamento de Fisiología. Profesor Docente de la materia de Genética Humana. CUCS UdeG.

Dra. Esperanza Barrera Chairez

Médico Hematóloga Adscrita al servicio de Hematología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Profesora de Fisiopatología y Hematología del CUCS, UdeG.

Dr. Federico Mendoza Sánchez

Médico Cirujano, especialista en Trasplantes. Centro Médico Nacional de Occidente IMSS.

Dr. Fernando Hiramuro Shoji

Ortopedista y Traumatólogo Adscrito al Servicio de Ortopedia y Traumatología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Jefe de la Clínica de Hombro. Profesor Adjunto de posgrado de la Especialidad de Ortopedia y Traumatología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dr. Fernando Petersen Aranguren

Médico Cardiólogo. Jefe del servicio de Cardiología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Profesor Docente de Cardiología CUCS, UdeG. Fellow del American College of Cardiology.

Dr. Francisco Javier De la Cabada Cortés

Médico Internista e Infectólogo, Hospital General de Zona "Zoquiapan" de la Secretaría de Salud. Profesor Docente Medicina Interna e Infectología del CUCS, UdeG.

Dr. Francisco Javier Hernández Mora

Médico Gineco-Obstetra. Subespecialidad en colposcopia. Subjefe del Servicio de Obstetricia del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dr. Gerardo Amaya Tapia

Médico Infectólogo. Maestría en Ciencias de la Salud. Doctorado en Investigación clínica. Profesor Docente de Infectología y Medicina basada en evidencias de CUCS, UdeG.

Dra. Griselda Escobedo Meléndez

Infectóloga Pediatra. Dra. en C. en Biología Molecular en Medicina CUCS, UdeG. Profesora de los programas de la Especialidad de Pediatría Médica y de Infectología Pediátrica. PNPC CONACYT. Médico Adscrito al servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde.

Dr. Guillermo Carrillo Guerrero

Ortopedista y Traumatólogo Adscrito al Servicio de Ortopedia y Traumatología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Profesor Ortopedia y Traumatología CUCS, UdeG.

Dr. Guillermo Pérez García

D en C. en Genética Humana. Jefe del Laboratorio de Bioquímica del Departamento de Biología Molecular y Genómica, CUCS, UdeG. Jefe del Servicio de Genética del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Coordinador del Cuerpo Académico UDG-CA80. Profesor Titular de la Especialidad de Genética Médica del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde.

Dr. Hilario Coronado Magaña

Médico Internista con subespecialidad en Medicina del enfermo en estado crítico. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dr. Hugo Ceja Moreno

Neurólogo Pediatra. Jefe y Médico Adscrito al servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Profesor de pregrado y posgrado de Neurología Clínica. Profesor Investigador Nacional Asociado "C". Expresidente del Capítulo Mexicano de la Liga Internacional Contra la Epilepsia. Miembro de la Sociedad Mexicana de Neurología Pediátrica.

Dr. Irineo Roberto Rentería Ibarra

Médico Cardiólogo. Miembro de la Sociedad Americana de Hipertensión. Miembro fundador de la Asociación Nacional de Cardiólogos de México (ANCAM). Director de Cardiología clínica del Instituto Cardiovascular de Guadalajara. Profesor Docente de la materia de Cardiología en CUCS UdeG.

Dr. Jaime Arias Amaral

Médico Internista. Consejero Titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna. Profesor Docente de Fisiopatología, CUCS UdeG.

Dr. Jesús Aarón Curiel Beltrán

D en C. Médico Cirujano y Partero, Jefe de la Coordinación de la Carrera de Medicina CUCosta UdeG.

Dr. Jorge Andrade Sierra

Médico Nefrólogo. Especialista en Trasplantes. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente. IMSS. Profesor de Terapéutica Farmacológica, CUCS, UdeG. Miembro de la Sociedad Americana de Nefrología y Trasplantes.

Dr. Jorge Luis Pérez Agráz

Cirujano Oncólogo. Médico Adscrito del Centro Médico Nacional de Occidente IMSS y del Instituto Jalisciense de Cancerología. Profesor Docente de Morfología en CUCS UdeG.

Dr. José Antonio Velarde Ruiz Velazco

Médico Gastroenterólogo Adscrito al servicio de Gastroenterología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Miembro del International Club of Ascites.

Dr. José de Jesús Díaz Ávila

Médico Gineco-Obstetra. Fellow en Fisiología Obstétrica. Médico Adscrito y Jefe de Quirófanos del Servicio de Obstetricia del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dr. J. Guadalupe Panduro Barón

Médico Gineco-Obstetra. Profesor Titular de Ginecología y Obstetricia del Departamento de Reproducción Humana. CUCS. Jefe de la Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca. Profesor Examinador del Consejo Mexicano de Certificación en Ginecología y Obstetricia.

Dr. José Z. Parra Carrillo

Director del Instituto de Investigación Cardiovascular de la UdeG. Jefe del Departamento de Clínicas Médicas del CUCS UdeG.

Dr. Juan José Robles Ávila

Médico Cirujano y Partero, Maestro en Ciencias, Profesor de Fisiología, Fisiopatología y Terapéutica Farmacológica, Coordinador del Laboratorio de Fisiopatología del CUCS UdeG.

Dr. Juan Luis Soto Mancilla

Maestro en Ciencias Médicas. Neurocirujano con subespecialidad en neurocirugía pediátrica. Jefe del servicio de Neurocirugía pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Profesor investigador asociado "C" CUCS UdeG.

Dr. Julio César Mijangos Méndez

Médico Especialista en Medicina Interna y subespecialista en Medicina del enfermo en estado crítico. Médico Adscrito al servicio de Terapia Intensiva del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dra. Karla Isis Aviléz Martínez

Médico Pediatra. Médico Adscrito al Servicio de Urgencias Pediatría del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dr. Luis Alfredo Padilla Gómez

Neurólogo Pediatra. Médico Adscrito al servicio de Neurología pediátrica; Profesor adjunto de la materia de Neurología pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dr. Luis Eduardo Espinosa Arellano

Médico Cirujano y Partero. Jefe del Laboratorio de Ciencias Fisiológicas. Profesor Docente de Fisiología, Farmacología y Terapéutica Farmacológica, Coordinador Académico del Laboratorio de Ciencias Fisiológicas. CUCS UdeG.

Dr. Luis Enrique Ledón Pérez

Médico especialista en otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Profesor Docente de Fisiopatología y Terapéutica Farmacológica CUCS, UdeG.

Dr. Luis Humberto Govea Camacho

Médico especialista en otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Profesor de carrera CUCS. Maestría en Ciencias Médicas. Adscrito al Hospital de Especialidades del Centro Médico IMSS.

Dr. Manuel Rodrigo Prieto Aldape

Médico Cirujano. Obesidad y Laparoscopia avanzada, Hospital Puerta de Hierro Sur. Médico Adscrito al servicio de Cirugía General del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde.



Dr. Mario Salazar Páramo

Dr. en C. Médico Internista y Reumatólogo. Jefe de Enseñanza del CMNO UMAE. Investigador Nacional Nivel II del Sistema Nacional de Investigadores CONACY.

Dr. Mario Joel Sandoval Sandoval

Jefe de la unidad de trasplantes y nefrología del Centro Médico Nacional de Occidente UMAE.

Dr. Marisol Conde Ávila

Cirugía Plástica y Reconstructiva. Profesor Docente de Fisiología y Terapéutica Farmacológica, CUCS UdeG.

Dra. María Victoria Murillo Neri

Médico adscrito del Servicio de Infectología Pediátrica. Profesor docente de Fisiología CUCS UdeG.

Dra. Martha Leticia Ornelas Arana

D en C. en Genética Humana. Profesora Docente de Bioquímica del Departamento de Biología Molecular y Genómica del CUCS UdeG. Profesora Adjunta de la Especialidad de Genética Médica del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde.

Dr. Martín Guerrero Becerra

Infectólogo Pediatra adscrito al servicio de Infectología Pediátrica y encargado de la clínica de infecciones de vías urinarias pediátricas del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dr. Martín Robles Figueroa

Médico Internista. Adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca. Profesor de la especialidad de Medicina Interna del Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca.

Dr. Matías Márquez Balderrama

Médico Neurólogo del Hospital General Regional No. 46 del IMSS.

Dra. Mónica Cecilia Mercado Uribe

Infectóloga Pediatra adscrita al servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. M en C con orientación pediátrica. Profesora de pregrado de la Universidad de Guadalajara, CUCS UdeG.

Dr. Pedro Antonio Martínez Arce

Infectólogo Pediatra. Médico adscrito al servicio de Infectología Pediátrica y encargado de la clínica de VIH pediátrico del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dr. Pedro Moreno Torres

Médico Pediatra. Profesor docente asistente de tiempo completo del Departamento de Crecimiento y Reproducción Humana, CUCS UdeG.

Dr. Rafael Santana Ortiz

Pediatra, Cirujano Pediatra, Cirujano Neonatal y de ano-recto. Adscrito al Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Profesor de Fisiología CUCS UdeG.

Dr. Ricardo Arias Torres

Médico Internista. Miembro del comité de bioética del Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca y del CUCS. Profesor Docente de Propedéutica, Semiología y Diagnóstico Físico, CUCS UdeG.

Dr. Ricardo Gómez Martínez

Médico Oncólogo Pediatra adscrito al servicio de oncología de la Unidad Médica de Alta Especialidad UMAE, Hospital de Pediatría CMNO, IMSS. Investigador asociado B de la UMAE del Hospital de Pediatría CMNO IMSS. Médico adscrito al servicio de Pediatría del Hospital Regional Valentín Gómez Farías.

Dr. Rodolfo Hernández Vidales

Médico Internista. Especialidad en Medicina del Enfermo Crítico. Médico Adscrito al servicio de Terapia Intensiva del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dr. Salvador Fonseca Reyes

Especialista en Medicina Interna. Maestría y Doctorado en Ciencias médicas. Reconocimiento como especialista en Hipertensión Arterial por la Sociedad Latinoamericana de Hipertensión. Investigador titular por parte de la UdeG.

Dr. Salvador Meza Márquez

Médico Cirujano y Partero, Médico adscrito al servicio de Consulta Médica de primera atención adultos, del Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca. Profesor del Departamento de Biología molecular y genómica CUCS, UdeG.

Dr. Sergio Adrián Trujillo Ponce

Médico Cirujano Pediatra. Médico Adscrito al servicio de Cirugía Pediátrica y Urgencias Pediatría del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Dra. Sylvia Elena Totsuka Sutto

Doctorado en Genética Humana. Coordinadora de planeación del Departamento de Fisiología. Profesor docente de Genética CUCS UdeG.

Dra. Trinidad García Iglesias

Dra. en C. Departamento de Fisiología, Laboratorio de inmunología del CUCS, UdeG.

Dra. Valeria Taylor Sánchez

Endocrinóloga adscrita al servicio de Endocrinología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Certificada por el consejo Mexicano de Nutrición y Endocrinología.



Patrocinadores



FonoTec[®]

Profesionales en Audición



Venta y Renta de equipo medico

Material de Curación, Neurocirugía y Cardiología

Tel Oficina: 4040-6187, Cel: 33 1401-5320

Rosario 611-508 Jrdines del Bosque
C.P. 44120, Guadalajara, Jalisco



www.mundovegano.com



Soluciones Gráficas Integrales

Av. La Paz Esq. 8 de Julio
Col. Centro, Guadalajara, Jal.
favriano@hotmail.com
Tel. Cel. 33 1530 6129

PUBLICIDAD e IMPRENTA



Xilotl

Isidro Xilonzóchitl 'Xilotl' nació en San Juan Cosalá, Jalisco el día del maestro en el año de 1966. Es Pintor y escultor egresado de la Escuela de Artes Plásticas de la Universidad de Guadalajara. Ha expuesto en diferentes galerías de México y el extranjero. Comenzó en el arte desde muy niño bajo la tutela de importantes maestros como Rosana Sapién y el escultor Ramón Villalobos "Tijelino". Tras su paso por la academia descubre un lenguaje peculiar, único en su obra; en la que resuelve la realidad a través de un mundo imaginario llena de colorido y sin límites en sus composiciones. Algunas de sus imágenes son grotescas, otras con esa forma nagualesca, característica de un "realismo mágico", en otras más, describe la pasión de la mujer con rostros de angustia manejados con un realismo característico de su pincel.

Xilotl es un artista completo, trabaja con sumo talento el óleo, acrílico, pastel, grabado, tinta, lápiz, escultura, talla, ilustración de textos y medios diversos.

En su búsqueda de nuevas formas de expresión por medio de texturas y otros soportes ha alcanzado un estilo fácilmente identificable y un nombre con una presencia importante en las artes plásticas de nuestro país.

Xilotl ha expuesto su trabajo en importantes exposiciones colectivas en México, EE. UU. Cuba y Centroamérica. Su nombre ha figurado en exposiciones relevantes en sitios tales como el Palacio de Bellas Artes en Ciudad de México, Instituto Allende en San Miguel de Allende, Museo López Portillo en Guadalajara o Centro Cultural Axixic, en Ajijic, entre muchas otras. Ha realizado exposiciones individuales en más de una decena de ciudades del país.

"Xilotl hace del acto de pintar labor de alquimista nato: construye nuevas dimensiones, dobla la materia a su capricho, reinventa colores y combinaciones, rehace el mundo a través de la imagen fantástica que habita e impacta su obra. Los que tenemos la fortuna de conocerlo de hace bastante tiempo hemos descubierto que además de artista Xilotl es un forjador de mitos, ha construido una leyenda a base del tesón de quien vive plenamente para el arte que es su alimento cotidiano, el pan que le mantiene con vida: la leyenda de lo sublime".

Mario Z Puglisi



Michicihualli
Xilotl
2011
Óleo sobre papel
70 x 50 cm



Transustanciación
Xilotl
2011
Mixta sobre papel
70 x 50 cm



Pez atrapado en un sueño
Xilotl
2011
Óleo sobre papel
70 x 50 cm



El paceo
Xilotl
2011
Mixta sobre tela
70 x 50 cm