

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



**“CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO DE PACIENTES CON
VIH Y PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS OPORTUNISTAS DE LA UNIDAD DE
ATENCIÓN INTEGRAL DE PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS ENTRE EL
AÑO 2014 AL 2018”**

**DISERTACION PREVIA A LA OBTENCION DEL TITULO DE MEDICO
CIRUJANO**

COLOMA CASTRO SALLY DANIELA

DIRECTOR DR. FRANCISCO BARRERA

QUITO – ECUADOR

2019

TÍTULO

“CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO DE PACIENTES CON VIH Y PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS OPORTUNISTAS DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL DE PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS ENTRE EL AÑO 2014 AL 2018”

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi gratitud a Dios, quien me ha permitido llegar a culminar uno de mis más grandes sueños, a mis padres y mi hermano quienes han sido mi pilar más fundamental.

De manera especial a mi tutor de tesis por haberme guiado a lo largo de este arduo trabajo y haberme brindado el apoyo para desarrollarme profesionalmente y seguir cultivando mis valores.

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento a todos quienes a lo largo de estos 6 años han colaborado, para seguir adelante con mi sueño.

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a la memoria de mi abuelita María Odila Proaño, quién siempre me animó en este campo de estudio y al llegar los fines de semana a casa me preguntaba como me iba en mi carrera, “ pues si abuelita ya soy una doctora” , también esta dedicada a mi papi y a mi mami, quienes sin ellos esto no hubiese sido posible su amor es lo único que me ha mantenido en este camino

Además a una persona muy especial que ha recorrido estos últimos años junto a mi Ramiro Cevallos, mi gran fortaleza y mi gran amor.

TABLA DE CONTENIDO

TÍTULO	2
AGRADECIMIENTOS	3
DEDICATORIA.....	4
TABLA DE CONTENIDO.....	5
LISTA DE TABLAS	10
LISTA DE GRÁFICOS.....	12
ABREVIATURAS.....	13
Capítulo 1.....	18
1 .Introducción	18
Capítulo II: Marco Teórico.....	19
2 . Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida.	19
2.1 Concepto e Historia.....	19
2.2 Epidemiología	19
2.2.1 Situación Mundial	19
2.2.2 Situación en Ecuador.....	20
2.3 Estructura del VIH:	21
2.4 Replicación Viral	23

2.5 Manifestaciones Clínicas	25
2.5.1 Fase Aguda.....	25
2.5.2 Fase Crónica.....	25
2.5.3 Fase avanzada.....	26
2.6 Neuropatología del VIH.....	26
2.7 Infecciones Oportunistas del SNC más Prevalentes	29
2.7.1 Toxoplasmosis	29
2.7.2 Tuberculosis Meníngea	30
2.7.3 Criptococosis.....	31
2.7.4 Cytomegalovirus	31
2.8 Líquido Cefalorraquídeo	32
2.8.1 Concepto y Formación:	32
2.8.2 Análisis de las características del LCR	33
CAPÍTULO 3.....	39
3 . Materiales y Métodos.....	39
3.1 Justificación.....	39
3.2 Problema de Investigación	39
3.3 Pregunta de Investigación	40
3.4 Hipótesis:	40

3.5 Objetivo.....	40
3.5.1 Objetivo general	40
3.5.2 Objetivos específicos	40
3.6 Metodología	41
3.6.1 Tipo de estudio:.....	41
3.6.2 Universo y muestra:	41
3.7 Criterios de Inclusión	41
3.8 Criterios de Exclusión	41
3.9 Operacionalización de variables:	42
3.10 Procedimientos de Recolección de Información:.....	45
3.11 Plan de Análisis de Datos:.....	45
3.11.1 Método y modelo de análisis:	45
3.12 Aspectos Bioéticos:	46
3.12.1 Beneficios.....	46
3.13 Aspectos Administrativos	46
Capítulo 4.....	48
4 . Resultados	48
4.1 Prevalencias.....	48
4.2 Estadísticas descriptivas.....	49

4.3	Análisis del LCR por Patología Neurológica.....	53
4.3.1	Neurosífilis.....	53
4.3.2	Criptococosis.....	54
4.3.3	Toxoplasmosis	56
4.3.4	Tuberculosis Meníngea.....	57
4.4	Medidas de significancia y asociación.....	58
4.4.1	Neurosífilis.....	58
4.4.2	Criptococosis Meníngea.....	60
4.4.3	Tuberculosis Meníngea.....	61
4.4.4	Toxoplasmosis	63
4.5	Pruebas no paramétricas.....	64
4.5.1	Kruskal – Wallis H.....	64
	Capítulo V.....	67
	5 . Discusión	67
	5.1 Limitaciones.....	72
	CAPÍTULO VI.....	73
	6 .Conclusiones y Recomendaciones.....	73
	6.1 Conclusiones	73
	6.2 Recomendaciones.....	74

7 . BIBLIOGRAFÍA: 75

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Genoma del VIH	22
Tabla 2:	36
Causas de disminución de glucosa en LCR	36
Tabla 3:	37
Alteraciones en la concentración de proteínas en el LCR	37
Tabla 4:	42
Variables Independientes	42
Tabla 5:	43
Citoquímico y Bacteriológico del LCR.....	43
Tabla 6(a):.....	50
Estadísticas descriptivas de la población total	50
Tabla 6(b):	51
Estadísticas descriptivas de la población total (n=82)	51
Tabla 7:	52
Estadística descriptiva del estudio de LCR	52
Tabla 8: Estadística descriptiva del estudio de LCR en Neurosífilis	54
Tabla 9:	55
Estadística descriptiva del estudio de LCR en Criptococosis	55
Tabla 10:	56

Estadística descriptiva del estudio de LCR en Toxoplasmosis	56
Tabla11:	57
Estadística descriptiva del estudio de LCR en Tuberculosis Meníngea	57
Tabla 12:	59
Asociación entre Neurosífilis, características inmunológicas y características del LCR	59
Tabla 13:	60
Asociación entre Criptococosis, características inmunológicas y características del LCR	60
Tabla 14:	62
Asociación entre Tuberculosis Meníngea, características inmunológicas y características del LCR.....	62
Tabla 15:	63
Asociación entre Toxoplasmosis, características inmunológicas y características del LCR	63
Tabla 16.....	65
Características inmunológicas y de respuesta viral	65
Tabla 17:	65
Características Químicas del LCR	65

LISTA DE GRÁFICOS

FIGURA 1.....	21
Caracterización de la epidemia de VIH en el Ecuador.....	21
FIGURA 2: Virología del VIH.....	22
FIGURA 3: Replicación viral	24
FIGURA 4: Enfermedades Definitorias de SIDA	26
FIGURA 5: Neuropatología del VIH.....	28
FIGURA 6: Hallazgos típicos en LCR en los diferentes tipos de meningitis.....	35
FIGURA 7: Prevalencia de Enfermedades Neurológicas Oportunistas	48

ABREVIATURAS

CDC Centers for Disease Control and
Prevention

VIH Virus de Inmunodeficiencia
Humana

SIDA Síndrome de
Inmunodeficiencia adquirida

CDC Centers for Disease Control
And Prevention

OMS Organización mundial de la
Salud

LCR Líquido Cefalorraquídeo

HAART Terapia Antirretroviral
Altamente Activa

PVV Personas que viven con VIH

SNC Sistema Nervioso Central

GIRD Gay Related- Inmuno deficiency

HSH hombres que tienen sexo con
hombres

TS trabajadoras/es sexuales

TRANS transexuales

MI mililitro

Mg/dl miligramo/decilitro

UI microlitro

BHE Barrera Hematoencefálica

LT CD4 Linfocitos T CD4

ONUSIDA Programa Conjunto de
Las Naciones Unidas sobre el
VIH/Sida

DS Desviación Estándar

Resumen

Antecedentes

Las enfermedades oportunistas del SNC, representan una causa de morbimortalidad en los pacientes con VIH, al ser patologías con las que suelen debutar; por esta razón la importancia de estudiarlas y diagnosticarlas de manera precoz, lo que permitirá establecer un tratamiento más rápido basado en la prevalencia y características del estudio de LCR y aplicarse en esta población en específico.

Objetivo

Describir las características del líquido cefalorraquídeo y su asociación con las patologías neurológicas oportunistas prevalentes en pacientes con VIH de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital General Enrique Garcés entre el año 2014 al 2018.

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico, de los 1302 portadores registrados de la clínica de VIH del Hospital Enrique Garcés, se escogió a aquellos que durante el período mencionado presentaron alguna enfermedad neurológica oportunista, quedando una muestra de 115 pacientes de los que tan solo 82 cumplían con los criterios de inclusión.

Los datos recolectados mediante la revisión de las historias clínicas se utilizaron para determinar la prevalencia y las características del estudio de LCR de patologías neurológicas oportunistas entre el año 2014 al 2018.

Resultados

En 82 pacientes evaluados se determinó una prevalencia de 6,29% de enfermedades neurológicas oportunistas, de los cuáles el 31,70 % tuvieron Criptococosis, 24,39 % Neurosífilis, Toxoplasmosis 18,29 %, Tuberculosis Meníngea 15,85% y otros 9,75 %.

En cuanto a la revisión del estudio de LCR de cada paciente con patología neurológica, dentro de las características físicas del LCR, se obtuvo que el 78% fueron incoloros y tan solo el 22% fue xantocrómico, dentro del aspecto de los mismos el 54,9% fue transparente. Los datos obtenidos en las características cito químicas del LCR mostró que el 51,2 % de los leucocitos se encontró dentro de parámetros normales. De igual manera el estudio de glucorraquia evidenció que el 57,3% estuvo disminuido, mientras que el número de proteínas estuvo aumentado en el 70,7% de los LCR. El GRAM fue negativo en el 73,2% de los LCR.

Conclusiones

Se determinó que la prevalencia de las patologías neurológicas, en pacientes con VIH de la Unidad de Atención Integral son semejantes a las encontradas en otras series de estudios.

Las proteínas en LCR al igual que la celularidad de leucocitos, son determinantes en el diagnóstico de una patología infecciosa oportunista meníngea.

Al encontrarse un bajo conteo de CD4+ como respuesta inmunológica, las características del LCR determinan la posibilidad de que esté presente un patógeno como Criptococosis, Toxoplasmosis y Tuberculosis.

ABSTRACT

Background

The opportunistic diseases of the CNS represent a cause of morbidity and mortality of patients with HIV, being pathologies with which they usually debut their disease, hence its importance of being studied and diagnosed early. Therefore, its usefulness could make a faster diagnosis and treatment based on the prevalence and characteristics of the CSF study in this specific population.

Objective

Describe the characteristics of the cerebrospinal fluid and its association with the opportunistic neurological pathologies prevalent in HIV patients of the Comprehensive Care Unit of PVV of the General Enrique Garcés Hospital between 2014 and 2018.

Methodology

A retrospective, descriptive and analytical study of the 1302 registered patients of the Enrique Garcés Hospital HIV clinic was carried out; those who during the mentioned period presented an opportunistic neurological disease were chosen, leaving a sample of 115 patients of whom Only 82 met the inclusion criteria. The data collected by reviewing the medical records were used to determine the prevalence and characteristics of the CSF study of opportunistic neurological pathologies between 2014 and 2018.

Results

In 82 patients evaluated, a prevalence of 6.29% of opportunistic neurological diseases was determined, of which 31.70% had Cryptococcosis, 24.39% Neurosyphilis, Toxoplasmosis 18.29%, Meningeal Tuberculosis 15.85% and other 9,75%.

Regarding the review of the CSF study of each patient with neurological pathology, within the physical characteristics of the CSF, it was obtained that 78% were colorless and only 22% were xanthochromic, within their appearance 54, 9% was transparent. The data obtained in the chemical characteristics of the CSF showed that 51.2% of the leukocytes were within normal parameters. Similarly, the study of glucorrachia showed that 57.3% was decreased, while the number of proteins was increased in 70.7% of the CSF. The GRAM was negative in 73.2% of the CSF.

Conclusion

It was determined that the prevalence of neurological pathologies in patients with HIV of the Comprehensive Care Unit are similar to those found in other series of studies.

CSF proteins as well as leukocyte cellularity are determinants in the diagnosis of an opportunistic meningeal infectious pathology.

When a low CD4 + count are found as an immune response, the characteristics of the CSF determine the possibility of a pathogen such as cryptococcosis, toxoplasmosis and tuberculosis.

Capítulo 1

1 .Introducción

El presente estudio tiene como objetivo describir las características del líquido cefalorraquídeo y su asociación con las patologías neurológicas oportunistas prevalentes en pacientes con VIH de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital General Enrique Garcés entre el año 2014 al 2018.

La prevalencia de pacientes que desarrollaron infecciones neurológicas según Maschke, estudio realizado entre al año 1995 al 1998, era alrededor del 39 al 70%, después de la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) el estilo de vida de las personas que viven con VIH mejoró, por lo que la prevalencia de éstas patologías disminuyó. Las infecciones neurológicas en pacientes que viven con VIH se clasifican en primarias y secundarias, siendo las infecciones secundarias el tema de estudio y aquellas producidas debido a la marcada inmunosupresión en estos pacientes.

Dentro de las infecciones secundarias se mencionan a la Toxoplasmosis, Leuco encefalopatía multifocal progresiva, linfoma primario del SNC, Criptococosis meníngea, encefalitis por Cytomegalovirus, meningitis tuberculosa, Neurosífilis, infección por Aspergillus, infección por Nocardia, siendo la Toxoplasmosis la más prevalente de todas éstas, seguido de la Criptococosis y la tuberculosis meníngea, aunque este orden varía dependiendo de la población estudiada.

Según la guía de la EACS del 2017, parte del algoritmo para el diagnóstico de infecciones neurológicas oportunistas en personas que viven con VIH, es el estudio del LCR, siendo éste pieza fundamental del proyecto en el que se buscará variaciones en sus parámetros microbiológicos y cito químicos, en cada una de las enfermedades antes mencionadas.

Capítulo II: Marco Teórico

2 . Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida.

2.1 Concepto e Historia.

El virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) agente causal del Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en humanos (Vih et al., n.d.) Es un retrovirus de la subfamilia Lentivirus que afecta al sistema inmunitario de los seres humanos.

En 1981 en Estados Unidos reportado por la CDC se describe la aparición de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en 5 pacientes HSH de aparición inexplicable (Navigation & Route, n.d.).

Debido a la aparición de manchas de color rosáceo la prensa la llama “ la peste rosa ” atribuyéndole a los homosexuales, también la comunidad científica le asigna erróneamente el nombre de Gay Related- Inmuno deficiency (GIRD), poco a poco se reportan más casos en mujeres y HSH hasta que en 1984 se aísla el virus definitivamente y se le da su actual nombre (Boza Cordero, 2016).

2.2 Epidemiología

2.2.1 Situación Mundial

De acuerdo al informe de monitoreo del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH /Sida – ONUSIDA, en el 2017 vivían 36.7 millones de personas en el mundo con VIH de los cuáles 34.5 millones eran adultos y 2.2 millones de niños menores de 15 años. (“UNAIDS 2017”)

Las personas recientemente infectadas con VIH en el 2016 fue de 1.8 millones de personas, de las cuales fallecieron 1 millón de personas. (“UNAIDS,” 2017)

A nivel de África oriental y África del sur se encuentra la mayor parte de infectados por VIH con un total de 19.4 millones de personas, en las que 790.000 personas corresponden a adultos y niños recientemente infectados.

A nivel de América Latina se estima un total de 1.8 millones de personas infectadas por VIH. (“UNAIDS,” 2017)

En 2016 ONUSIDA informa una tendencia de nuevas infecciones que se mantiene estable entre el 2010 al 2015 de 1.9 millones de nuevas infecciones por año, a pesar de eso en el 2017 la tendencia cambia disminuyendo a un 8% entre 2010 y 2015 y en un 11% entre 2010 y 2016. (“UNAIDS,” 2017)

2.2.2 Situación en Ecuador

En el 2017 se reportan 36.000 personas infectadas por VIH, siendo los hombres la mayor cantidad con un número de 24.000 infectados por VIH. Se estima que tan solo 23.000 conocen acerca de su estado y tan solo 19.545 personas infectadas entre adultos y niños se encuentran recibiendo tratamiento antirretroviral. (“UNAIDS,” 2017)

En la población general la prevalencia nacional es de 0.3% en personas entre 15 y 49 años, población que se considera sexualmente más activa, localizándose por debajo de la media latinoamericana que se registra en 0.5%.

Del otro lado la tasa de incidencia de VIH en el Ecuador es de 0.22 personas por cada 1000 habitantes. (“INFORME GAM ECUADOR,” 2017)

Ecuador mantiene una mayor prevalencia de VIH en poblaciones vulnerables en los que se incluye a HSH (hombres que tienen sexo con hombres), TS(trabajadoras/es sexuales) , Trans (transexuales), Embarazadas. **FIGURA 1**

FIGURA 1.

Caracterización de la epidemia de VIH en el Ecuador

Caracterización de la epidemia en el Ecuador		
Grupo	Prevalencia	Año
HSH	11%	2012
TS	3.2%	2007
PPL	1.4%	2009
Trans	31.9%	2012
Embarazadas	0.16%	2016

MSP-ENVIH/Sistema de información

Fuente: (“INFORME GAM ECUADOR,” 2017)

Según el sistema del MSP-ENVIH la región costa concentra el 74.1% casos de VIH, siendo las provincias de Guayas, El Oro, Manabí, Los Ríos y Esmeraldas que concentran más del 80% de personas con VIH /SIDA . Por parte de la región Sierra se estima un 20.34%, la región amazónica con 1.93% y la región insular con el 0.11% (“INFORME GAM ECUADOR,” 2017).

2.3 Estructura del VIH:

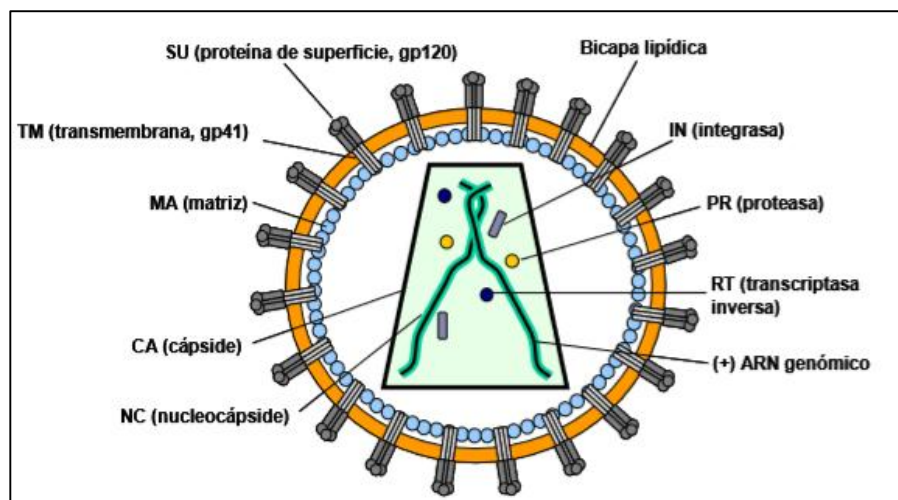
El VIH pertenece a la subfamilia de Lentivirus, se han descrito dos serotipos VIH-1 y VIH-2 originados de la especie de Chimpancé *Pan troglodytes troglodytes* y de los monos Sooty mangabeys.

La partícula viral es esférica de aproximadamente 150nm de diámetro la cuál presenta las siguientes estructuras:

- Envoltura : bicapa lipídica
- Matriz esférica

- Cápside Icosaédrica que contiene dos cadenas sencillas de RNA de aproximadamente 10 kilobases de largo

FIGURA 2: Virología del VIH



Fuente: (Vih et al., n.d.)

El genoma de este retrovirus consiste en dos moléculas de ARN que contiene aproximadamente 9800 nucleótidos, además presenta 9 genes que darán origen a 15 proteínas virales maduras. **Tabla 1**

Tabla 1: Genoma del VIH

GEN	PROTEÍNA	FUNCIÓN
Gag	P24(CA)	Proteína que forma la cápside
	P17(MA)	Proteína que forma la matriz
	P7(NC)	Proteína que forma la nucleocápside
Pol	PR	Enzima proteasa, maduración del virión
	RT	Enzima transcriptasa inversa, cataliza el paso de ARN a ADN
	IN	Enzima integrasa , abarca la integración de los ADN provirales
Env	Gp120(SU)	Proteína que se une al receptor CD4 y

		a los correceptores
		Gp41(TM)
		Permite la fusión de membranas viral y celular
Tat	Tat	Proteína reguladora esencial para la replicación del virus , actúa uniéndose en la región TAR del genoma
Rev	Rev	Segunda proteína reguladora esencial, es una fosfoproteína que se une a RER y permite el transporte y estabilización del ARNm entre el núcleo y citoplasma
Nef	Nef	Regulador negativo de la presencia del receptor CD4 y moléculas MHC I en la membrana celular
Vif	Vif	Factor de infectividad viral ,
Vpr	Vpr	Proteína viral R , promueve el paro del ciclo celular en G2, facilita la infección de los Macrófagos por el VIH
Vpu	Vpu	Proteína viral U ,promueve la degradación del receptor CD4 y la descarga de viriones
Vpx	Vpx	Proteína homóloga a Vpr presente solo en VIH-2

FUENTE: (Vih et al., n.d.), (Navigation & Route, n.d.)

2.4 Replicación Viral

Se puede dividir en las siguientes etapas:

1. Entrada del virus a la célula huésped : Se encuentra dado por la unión de la glicoproteína Gp120 con el receptor CD4 de los linfocitos, iniciando la activación de estas células dando lugar a cambios conformacionales exponiendo los segundo

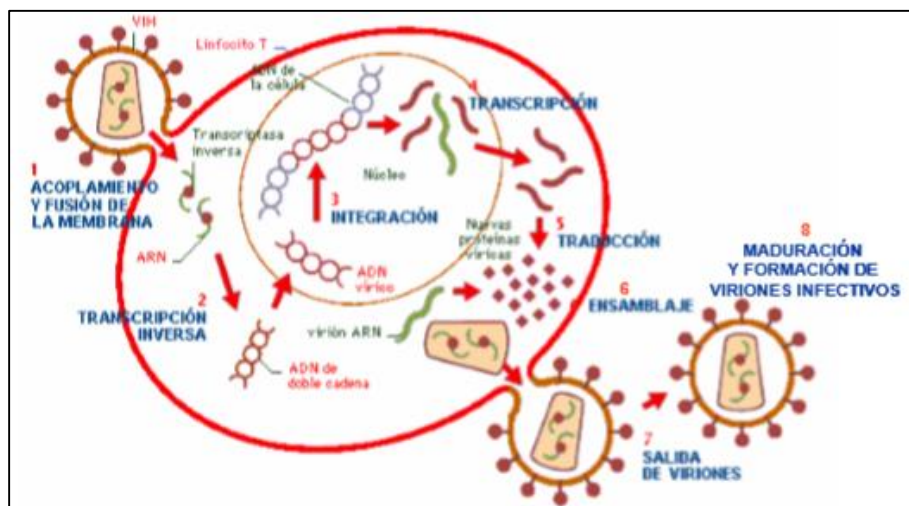
receptores CCR5 y CXCR4 , que permitirán la aparición de la glicoproteína Gp41 responsable principal de la fusión de membranas

2. Liberación al citoplasma de la cápside viral
3. Retrotranscripción del ARN viral: Proceso dado por la enzima transcriptasa inversa que permite la síntesis de ADN a partir de ARN
4. Transporte del ADN al núcleo celular e integración en el genoma de la célula hospedadora

Una vez sintetizado el ADN de doble cadena es transportado al núcleo y se integra al genoma de la célula huésped donde ahora se llamará ADN proviral reacción catalizada por la enzima integrasa

1. Transcripción de los genes provirales
2. Procesamiento de los transcritos primarios hasta ARNA genómico viral y ARNm viral
3. Traducción de los ARNm a las distintas proteínas virales
4. Salida del virión por gemación, arrastrando parte de la membrana de la célula huésped

FIGURA 3: Replicación viral



Fuente: (Vih et al., n.d.)

2.5 Manifestaciones Clínicas

Se ha establecido 3 estadios de la enfermedad por VIH.

2.5.1 Fase Aguda

Esta empieza en el momento del contacto, en un par de días el virus infecta a todas las células expuestas incluyéndose ganglios linfáticos y así mantiene su multiplicación.

Esta fase se puede presentar de manera asintomática o en un 50% a 70% de manera sintomática que se conoce como, Síndrome retroviral agudo, el cual es similar a una mononucleosis infecciosa con síntomas:

- Generales: Fiebre persistente (96%), adenopatías (74%), faringitis (70%), mialgias (54%), diarrea (32%), cefalea (32%), náuseas y vómitos (27%)
- Dermatológicas: Brote cutáneo (70%), candidiasis orofaríngea (12%)
- Neurológicas: pueden incluir meningitis aséptica, meningoencefalitis, neuropatía periférica, Síndrome de Guillain – Barre, mielopatía.

2.5.2 Fase Crónica

Denominada también fase latente, no existen síntomas que definan una inmunodeficiencia grave pero se puede, presentar enfermedades relacionadas con la alteración inmunológica y que no sean definitorias de SIDA. En esta fase, la respuesta inmune que es generada logra controlar los niveles de replicación viral, pero no es suficiente, por lo que de manera lenta y progresiva se establecerá un déficit gradual inmunológica, que aproximadamente en 10 años finalizará con la etapa avanzada (Rojas, William. Anaya, Juan. Aristizabal, 2013).

2.5.3 Fase avanzada

Definida por una inmunosupresión severa, conlleva a infecciones oportunistas debido a la disminución grave de células CD4. Debido al alto grado de inmunodeficiencia muchos virus se tornan oncogénicos, incluso infecciosos. Aquí se agrupan a las enfermedades definatorias de SIDA.

FIGURA 4: Enfermedades Definatorias de SIDA

Prueba recomendada encarecidamente:	<p>Neoplasias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cáncer cervical • Linfoma no-Hodgkin • Sarcoma de Kaposi <p>Infecciones bacterianas</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>, pulmonar o extrapulmonar • Complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) o <i>Mycobacterium kansasii</i>, diseminado o extrapulmonar • <i>Mycobacterium</i>, otras especies o especies no identificadas, diseminado o extrapulmonar • Neumonía, recurrente (2 o más episodios en 12 meses) • Septicemia por salmonella, recurrente <p>Infecciones víricas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinitis por citomegalovirus • Citomegalovirus, otras (excepto hígado, bazo, glándulas) • Herpes simplex, úlcera(s) > 1 mes/bronquitis/neumonitis • Leucoencefalopatía multifocal progresiva <p>Infecciones parasitarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmosis cerebral • Criptosporidiosis diarreica, > 1 mes • Isosporiasis, > 1 mes • Leishmaniasis atípica diseminada • Reactivación de tripanosomiasis americana (meningoencefalitis o miocarditis) <p>Infecciones micóticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> • Candidiasis, esofágica • Candidiasis, bronquial/ traqueal/ pulmonar • Criptococosis, extrapulmonar • Histoplasmosis, diseminada/ extrapulmonar • Coccidioidomicosis, diseminada/ extrapulmonar • Penicilliosis, diseminada
-------------------------------------	---

Fuente: (Raben, 2013)

2.6 Neuropatología del VIH

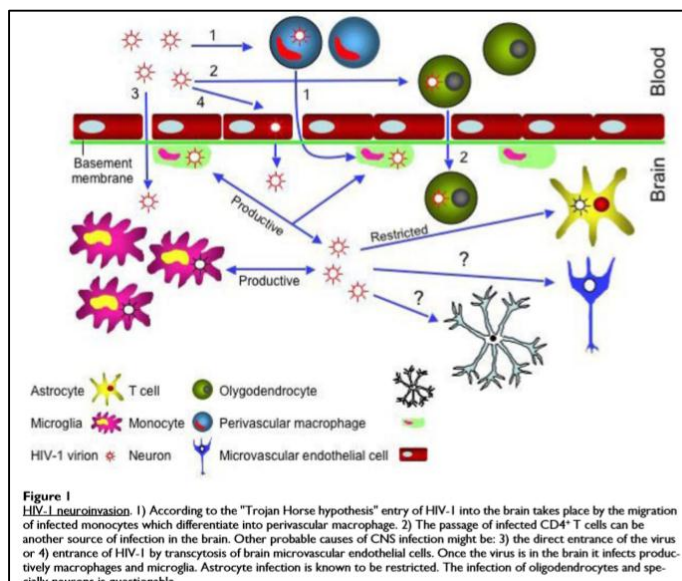
Aunque se desconoce la neuropatología exacta del VIH se ha propuesto ciertas hipótesis entre ellas:

1. Infiltración de macrófagos al Sistema Nervioso Central

La barrera Hematoencefálica (BHE) es una capa de células endoteliales estrechamente vinculadas que separan al SNC de la periferia (Ghafouri, Amini, Khalili, & Sawaya, 2006).

La propiedad de la BHE se basa en la existencia de una permeabilidad muy restringida del endotelio vascular del SNC al paso de solutos, por lo que, ciertas moléculas entre ellas el agua, gases como el oxígeno y el CO₂ pueden atravesar la misma, mientras que otras moléculas orgánicas deben atravesarla a través de sistemas de transporte específicos y finamente regulados (Pascual, González, Prieto & Cerdán, 1981), es así que para que el VIH ingrese al cerebro debe cruzarla, aunque se desconoce de manera exacta la forma en la que penetra al cerebro hay un modelo el más acertado conocido como "La hipótesis del Caballo de Troya", siendo éste un modelo característico de los Lentivirus (Ghafouri et al., 2006). Este se explica de la siguiente manera:

Se dice que el VIH-1 ingresa a la célula por el mecanismo de los correceptores, entra como pasajero de los monocitos, LT CD4, células dendríticas presentes en la periferia, pero sobre todo ingresa a través de los monocitos por un mecanismo conocido como endocitosis, los cuáles entran a la BHE por transporte bidireccional, una vez adentro del SNC el virus se reproduce y disemina por exocitosis al resto de células.

FIGURA 5: Neuropatología del VIH

Fuente: (Ghafouri et al., 2006)

2. Formación de nódulos microgliales y células gigantes multinucleadas

Esta hipótesis resulta del fenotipo X4 que es el más patógeno, el cuál, induce una unión sincitial entre células infectadas y no infectadas produciendo células multinucleadas que rápidamente mueren.

3. Activación y daño de astrocitos

Son capaces de ser infectados por el virus, pero no de apoyar al proceso de crecimiento y replicación, no tienen los receptores CD4, que son importantes en la replicación del virus, pero expresan el correceptor CXCR4 y posiblemente también CCR5. A pesar de que se ha reportado múltiples estudios de presencia del virus dentro de estas células, el proceso de entrada es desconocido (Ghafouri et al., 2006).

4. Pérdida neuronal

Se encuentran particularmente en el hipocampo, ganglios basales y el núcleo caudado. La detección del virus en las neuronas ha sido complicada de estudiar debido a la muerte neuronal una vez infectada por el virus.

5. Daño axonal

Dentro de los hallazgos se encontró también una pérdida de mielina, siendo desde un grado bajo que produce palidez axonal hasta la pérdida generalizada que conduce a la acumulación de macrófagos lipídicos en casos extremos.

2.7 Infecciones Oportunistas del SNC más Prevalentes

2.7.1 Toxoplasmosis

Toxoplasma Gondii es un parásito protozoario, que tiene como huésped principal a los gatos y como huésped intermediario al ser humano. La seroprevalencia en EEUU es del 15% pero en Europa y en países de bajos recursos va del 50-75%.

La prevalencia en pacientes con VIH es del 30 al 40% (Rivas González & Fernández Guerrero, 2005) .

Siendo esta la infección oportunista más prevalente del SNC, el riesgo de desarrollar infección en estos pacientes se estima en torno al 30%, generalmente se produce con un conteo de Linfocitos CD4 inferiores a 100 células/ml.

Presentación Clínica:

- **Absceso cerebral:** también conocido como encefalitis por toxoplasma, es la manifestación más común, usualmente se presenta de forma subaguda, los síntomas se presentan gradualmente, signos focales neurológicos dependen de la zona afectada del

cerebro, resultando en convulsiones focales, afasia, apraxia, hemiparesia, déficit sensorial o disfunción cerebral.

- **Encefalitis difusa:** una condición extremadamente rara presente solo en pacientes con SIDA, acompañada de síntomas generalizados, alteración del estado de conciencia, déficit cognitivo.
- **Coriorretinitis:** *Toxoplasma Gondii* presenta predilección por el ojo, en pacientes con VIH se manifiesta como lesiones retinales predominantemente unilateral y necrótico.

2.7.2 Tuberculosis Meníngea

La meningitis tuberculosa, forma grave de enfermedad causada por la bacteria *Mycobacterium Tuberculosis* cuya enfermedad primaria afecta directamente a nivel pulmonar. La OMS estima que un tercio de la población mundial está infectada del mismo y personas con coinfección por VIH tienen un riesgo más alto de desarrollar la enfermedad diseminada dentro esta la meningitis tuberculosa (Tan, Smith, von Geldern, Mateen, & McArthur, 2012).

Se presenta con un recuento de CD4s entre 199 a 100 células/ml.

Presentación Clínica

La forma de presentación suele ser subaguda o crónica, se acompaña de cefalea, fiebre intermitente, parálisis de pares craneales, hemiparesia, confusión, letargia y signos meníngeos (César et al., 2011).

Ciertos pacientes pueden presentar tuberculomas meníngeos o cerebrales que producen convulsiones y se manifiestan años después de la infección.

2.7.3 Criptococosis

Cryptococcus neoformans es un hongo encapsulado ubicuo, presente en el suelo y en el excremento de las aves. La transmisión ocurre por inhalación, ingresando por la vía respiratoria donde se mantiene en infección latente, hasta cuando el número de CD4 disminuye a un conteo de 100 células /ml.

Comúnmente produce el cuadro característico de meningitis con una nula o escasa reacción inflamatoria y masiva infiltración levaduriforme de las meninges y los espacios de Virchow - Robín (Rivas González & Fernández Guerrero, 2005).

Aquí se acumula en forma de quistes, alrededor de los vasos sanguíneos de penetración profunda en el cerebro y los nervios craneales que se denominan quistes de burbuja de jabón (Bravo, 2003).

Presentación Clínica

El cuadro característico es el de una meningitis o meningoencefalitis subaguda, los síntomas se presentan de 2 a 4 semanas antes del diagnóstico, estos incluyen fiebre, cefalea, también debido a la elevada presión intracraneal se pueden presentar cambios de personalidad, comportamiento alterado, pérdida de la memoria, fotofobia, vómitos, parálisis del nervio abducens.

2.7.4 Cytomegalovirus

Cytomegalovirus es un virus de doble cadena que pertenece a la familia de los herpes virus. Las enfermedades causadas por este virus son raras pero graves y son encefalitis, retinitis, radiculomielitis o mono neuritis múltiple.

El virus del Cytomegalovirus generalmente causa infecciones asintomáticas y benignas en todo el mundo con adecuada inmunidad, la gran mayoría se infectan al llegar a la adultez y su infección se debe a la reactivación por una retinitis o enfermedad gastrointestinal en pacientes con un conteo de 50 células/ml.

La prevalencia de la enfermedad neurológica puede ser subestimada ya que en autopsias se ha encontrado presente entre un 12- 40% (Article, 2002).

Presentación Clínica:

Cytomegalovirus es responsable de tres síndromes neurológicos que son demencia que se presenta con letargo, confusión, fiebre y simula demencia por VIH. La ventriculoencefalitis que tiene un comienzo agudo con confusión, déficit focal, anormalidades en los pares craneales, ataxia, nistagmos (Bilgrami & O'keefe, 2014).

2.8 Líquido Cefalorraquídeo

2.8.1 Concepto y Formación:

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es un líquido incoloro, transparente que se produce en los plexos coroideos del cerebro, el cual circula por los ventrículos y el espacio subaracnoideo del sistema nervioso. Este se forma en su mayor parte en las células endoteliales que recubren los plexos de los ventrículos cerebrales.

Los plexos coroideos producen activamente líquido cefalorraquídeo a una velocidad de 0,5 ml/minuto y un volumen total de aproximadamente 150ml que crea un gradiente de presión, esto

permite el transporte activo de ciertos metabolitos, además contienen una superficie encogida, y cada pliegue consiste en un centro de tejido conectivo vascular cubierto de células endoteliales.

2.8.2 Análisis de las características del LCR

2.8.2.1 Características Físicas.

Dentro de las características físicas que se estudian en el LCR están el color y aspecto, las mismas que dentro parámetros normales son incoloro y transparente como agua de roca.

2.8.2.2 Aspecto.

El LCR normal es claro, generalmente un número elevado de células produce que este se torne turbio, para que esto se produzca deben estar presentes alrededor de 200 a 400 células blancas por milímetro cúbico(Venkatesh, Scott, & Ziegenfuss, n.d.).

Las concentraciones de glóbulos rojos en alrededor de 500 a 6000 células por milímetro cúbico pueden generar turbidez mientras que si el valor es mayor a 6000 células el aspecto cambia a sanguinolento (Jurado & Walker, 1969).

El aspecto del LCR tiene un pequeño uso, dentro del diagnóstico ya que nos permite de manera inmediata identificar algún tipo de anomalía del mismo.

2.8.2.3 Color

Generalmente el color del LCR es transparente o como comúnmente se lo describe “agua de roca”, la presencia o ausencia de color es crucial en el diagnóstico, sin embargo la presencia de xantocromía depende de varios factores y condiciones (Jurado & Walker, 1969). Entre ellos:

- Un número de proteínas mayor a 150mg/dl
- Conteo de hematíes por encima de 100.000 células /mm³
- Punción lumbar traumática

- Hematomas subdurales, traumas
- Un número elevado de glóbulos blancos
- Presencia de gérmenes: 10.000 UFC

2.8.2.4 Hematíes

Cuando la punción lumbar resulta traumática, se obtendrá dentro del estudio citoquímico, hematíes, dependiendo del trauma que se provocó, sin embargo siempre se debe hacer un diagnóstico diferencial con respecto a una posible hemorragia subaracnoidea.

Se dice que un conteo de alrededor 500 hematíes por milímetro cúbico, puede producir turbidez en el aspecto del LCR.

Células

Dentro de condiciones normales el LCR contiene alrededor de 5 leucocitos por ml en adultos. Debido a la lisis celular que se presenta rápidamente en el LCR el conteo de células debe ser realizado lo más pronto posible.

Entre las etiologías más comunes se describe a:

- La meningitis bacteriana que es caracterizada por un conteo de glóbulos blancos (WBC) mayor a 1000 células/mm³ con predominancia de polimorfonucleares (Polizopoulou, 2014).
- En un conteo mayor de 100 células /mm³ con una predominancia de mononucleares viene a ser característico de la meningitis viral (Polizopoulou, 2014).
- Mientras que en un conteo de WBC variable y de predominancia mononuclear se puede apreciar en la meningitis por hongos o tuberculosa.

A pesar de que no existe un número estandarizado de WBC para poder diagnosticar cada tipo de meningitis debido a las múltiples bibliografías, estos deben ser correlacionados con el resto de características físicas y cito químicas del LCR.

La predominancia celular por sí sola no puede diferenciar entre una meningitis bacteriana de una no bacteriana. Mononucleares predominantes son característicos de infecciones del SNC causadas por virus, hongos o tuberculosis, no obstante, en las primeras fases de la infección puede haber un dominio polimorfonuclear.

Dentro de las meningitis bacterianas predominan los polimorfonucleares, a pesar de ello, existe un cierto porcentaje de infecciones del SNC en los que se muestra una preponderancia linfocitaria especialmente en las fases tempranas de la enfermedad.

FIGURA 6: Hallazgos típicos en LCR en los diferentes tipos de meningitis

Typical Cerebrospinal Fluid Findings in Various Types of Meningitis				
<i>Test</i>	<i>Bacterial</i>	<i>Viral</i>	<i>Fungal</i>	<i>Tubercular</i>
Opening pressure	Elevated	Usually normal	Variable	Variable
White blood cell count	≥1,000 per mm ³	< 100 per mm ³	Variable	Variable
Cell differential	Predominance of PMNs*	Predominance of lymphocytes†	Predominance of lymphocytes	Predominance of lymphocytes
Protein	Mild to marked elevation	Normal to elevated	Elevated	Elevated
CSF-to-serum glucose ratio	Normal to marked decrease	Usually normal	Low	Low

CSF = cerebrospinal fluid; PMNs = polymorphonucleocytes.
 *—Lymphocytosis present 10 percent of the time.
 †—PMNs may predominate early in the course.
 Information from references 2, 10, 17, and 20.

FUENTE: (Venkatesh et al., n.d.)

2.8.2.5 Glucosa

La concentración de glucosa en el LCR depende únicamente del nivel en plasma que esta tenga, se dice que es aproximadamente del 60 al 80% del valor que se halla en sangre (López-

Silva, 2014). Es decir para una persona con una glucosa sérica que oscila entre 80 – 120 mg/dl, se estima que la glicemia en LCR será entre 45- 80 mg/dl (Polizopoulou, 2014).

Las infecciones del SNC pueden causar una glicemia disminuida, como en las meningitis bacterianas, a pesar de ello, existen infecciones causadas por gérmenes virales que mantienen una glicemia normal.

No es norma que una hipogluorraquia , sea indicativo de infección ya que más del 50% de pacientes con infecciones del SNC tendrán una glucosa dentro de parámetros normales (Polizopoulou, 2014).

Existen también causas no infecciosas que puede producir una baja en los niveles de glucosa en LCR, dentro de estas se mencionan a hemorragias subaracnoideas, condiciones inflamatorias, hipoglicemia sistémica, infiltración meníngea por células tumorales. **Tabla 2**

Tabla 2:

Causas de disminución de glucosa en LCR

CAUSAS INFECCIOSAS	CAUSAS NO INFECCIOSAS
Meningitis bacteriana, fungica, viral, tuberculosa	Hemorragia subaracnoidea
Neurosifilis	Infiltración meníngea por celulas tumorales
Cisticercosis	Hipoglicemia sistémica
	Sarcoidosis
	Meningitis reumatoide
	Carcinomatosis meníngea

FUENTE: (Jurado & Walker, 1969), (Venkatesh et al., n.d.)

2.8.2.6 Proteínas

La concentración de proteínas es uno de los mejores indicadores de infecciones del SNC, la gran mayoría son derivadas del plasma y constituyen de gran uso para el diagnóstico.

El mecanismo por el que éstas ingresan a la Barrera Hematoencefálica se conoce como pinocitosis por medio de las células endoteliales del cerebro y médula espinal.

Se dice que por cada 100 glóbulos rojos en LCR, el número de proteína aumente 1.5 mg/dl.

Los valores de referencia son variables dependiendo del método que se use para determinar su valor pero se puede considerar dentro de la normalidad de 15 – 45 mg /dl.

El incremento de proteínas dentro del LCR se da por 3 mecanismos (Venkatesh et al., n.d.):

1. Aumento de la permeabilidad de la barrera Hematoencefálica
2. Producción local de proteína dentro del SNC
3. Deterioro de la función de absorción de proteínas en el LCR dado por las vellosidades aracnoideas.

A continuación se presenta un cuadro acerca de las posibles etiologías dependiendo de las alteraciones en el número de proteínas. **Tabla 3**

Tabla 3:

Alteraciones en la concentración de proteínas en el LCR

Incremento de proteínas en el LCR	Proteínas normales en LCR	Disminución de proteínas en el LCR
Infeciosas Meningitis- bacteriana, viral, fúngica, tuberculosa	Polineuropatías	Infeciosas Meningitis bacteriana
Enfermedad Cerebrovascular: hemorragia subaracnoidea, intracerebral, trombosis cerebral	Encefalopatía séptica	
Procesos desmielinizantes: Sd de Guillain Barré Status epiléptico	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	

FUENTE: (Venkatesh et al., n.d.)

2.8.2.7 GRAM

La tinción Gram es de importancia para identificar el tipo de patógeno en la meningitis de origen bacteriano.

La precisión de este método es directamente proporcional al número de organismos presentes, los resultados falsos negativos son observados en casos de menos de 1000 organismos/ml de LCR. Se menciona también su uso en la meningitis fúngica, casi en su totalidad producida por el organismo *Cryptococcus neoformans*, en los cuales el GRAM es positivo en más del 95%.

El cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* es positivo en su primera muestra un 56%, este porcentaje aumenta a un 83% cuando se cultivan cuatro muestras separadas.

CAPÍTULO 3

3 . Materiales y Métodos

3.1 Justificación

El problema se da porque actualmente en el Ecuador no existen datos epidemiológicos de la prevalencia de infecciones neurológicas oportunistas en pacientes que viven con VIH y tampoco los hay de las características del líquido cefalorraquídeo de estas patologías, que podrían guiarnos para su diagnóstico final, además, nos permitirá dar un tratamiento oportuno a esta población en específico.

Existe en el Ecuador un estudio publicado acerca del perfil epidemiológico de pacientes con VIH categoría C, sin embargo, el estudio no tiene como objetivo conocer la prevalencia de infecciones oportunistas del SNC.

En consecuencia, por lo antes descrito será la justificación para realizar la investigación y la misma se basará en recolectar, analizar datos y proporcionar conclusiones, todo esto obtenido de las Historias Clínicas de los pacientes que viven con VIH del Hospital Enrique Garcés del año 2014 al 2018.

3.2 Problema de Investigación

El problema que se plantea es: “La ausencia de información epidemiológica sobre las características de Líquido Cefalorraquídeo y las patologías neurológicas oportunistas prevalentes en pacientes con VIH de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés entre el año 2014 al 2018“

3.3 Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las características del líquido cefalorraquídeo de pacientes con VIH y las patologías neurológicas oportunistas prevalentes en pacientes con VIH de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés entre el año 2014 al 2018?

3.4 Hipótesis:

Todos los LCR tienen una sensibilidad y especificidad alta para determinar una infección oportunista del sistema nervioso central

3.5 Objetivo

3.5.1 Objetivo general

Describir las características del líquido cefalorraquídeo y su asociación con las patologías neurológicas oportunistas prevalentes en pacientes con VIH de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital General Enrique Garcés entre el año 2014 al 2018

3.5.2 Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de las patologías neurológicas en pacientes con VIH de la Unidad de Atención Integral
- Analizar las características del LCR
- Asociar las características del LCR con las diferentes patologías neurológicas
- Asociar una mayor prevalencia de patologías neurológicas con un conteo de CD4+ menor a 200 células
- Relacionar una mayor prevalencia de patologías neurológicas con una carga viral elevada

3.6 Metodología

3.6.1 Tipo de estudio:

El estudio que se realizó es un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico

3.6.2 Universo y muestra:

El universo estudiado fueron todos aquellos pacientes que desde el año 2014 al 2018 que viven con VIH (PVV) hayan sido diagnosticados de alguna patología neurológica oportunista junto con su respectivo estudio de LCR de la Clínica de VIH del Hospital Enrique Garcés.

3.7 Criterios de Inclusión

- Pacientes que fueron diagnosticados con VIH
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que hayan presentado alguna infección neurológica oportunista desde el año 2014 al 2018
- Paciente que tengan estudio cito químico, bacteriológico, Gram, Baar y Tinta China de LCR
- Pacientes hospitalizados en el área de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés desde el año 2014 al 2018

3.8 Criterios de Exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes que no tengan la historia clínica completa

3.9 Operacionalización de variables:

Tabla 4:
Variables Independientes

Variable	Definición	Tipo de Variable	Indicador	Unidad de Medida/Categoría
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente hasta el momento.	Cuantitativa	Año actual – Año de nacimiento	Valor (años)
Género	Características distintivas para diferenciar masculino de femenino.	Cualitativa	Fenotipo del paciente Masculino Femenino	Masculino: 1 Femenino: 2
Orientación sexual	refiere a un patrón de atracción sexual, erótica, emocional y amorosa a un grupo de personas definidas por su sexo	Cualitativa	Auto identificación del patrón de atracción sexual	Heterosexual: 1 Homosexual: 2 Bisexual: 3
Contaje de Linfocitos CD4	Tipo de linfocito que ayuda a coordinar la respuesta inmunitaria al estimular a otros inmunocitos	Cuantitativa	Células del sistema inmunitario	Valor (células/ul)
Carga Viral	Número de copias del ARN del VIH por milímetro de sangre	Cuantitativa	Cantidad de VIH en sangre	Valor (copias del virus/ml)

Edad de Diagnóstico de VIH	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente hasta el momento del diagnóstico del VIH	Cuantitativa	Año nacimiento- año diagnóstico	Valor (años)
Tratamiento	Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas	Cualitativa	Tratamiento antirretroviral	Si: 1 No:2
Duración de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde la edad del diagnóstico	Cuantitativa	Edad en años – Edad de diagnóstico	Valor (años)
Duración del tratamiento	Tiempo transcurrido desde el inicio del diagnóstico	Cuantitativa	años –tiempo de tratamiento desde el diagnóstico	Valor (años)
Supervivencia	Conservación de la vida en el límite de tiempo preestablecido	Cualitativa	Capacidad de sobrevivir	Vivo: 1 Fallece:2

ELABORADO POR: COLOMA

Tabla 5:
Citoquímico y Bacteriológico del LCR

Variable	Definición	Tipo de variable	Indicador	Unidad de Medida/Categoría
COLOR	Impresión producida por un tono de luz en los órganos visuales	Cualitativa	Tono del LCR	Incoloro:1 Hemorrágico: 2 Ligeramente Xantocrómico: 3 Xantocrómico: 4 Blanquecino:5
ASPECTO	Apariencia del LCR	Cualitativa	Turbidez del LCR	Transparente:1 Ligeramente turbio: 2

				Turbio:3
LEUCOCITOS	Células del Sistema Inmunitario	Cuantitativa	0-5 células/mm ³ : Normal	Normal: 1 Anormal:2
DIFERENCIAL DE LEUCOCITOS	Células predominantes del sistema inmunitario	Cualitativa	Si leucocitos > a 5 células/ul diferencial entre Polimorfonucleares y Mononucleares	No Amerita: 1 Amerita:1
HEMATÍES	Glóbulos rojos que componen mayoritariamente la sangre	Cuantitativa	Cantidad de eritrocitos encontrados en LCR	Valor (células/mm ³)
GRAM	Tinción diferencial para visualización de bacterias	Cualitativa	Presencia o ausencia de bacterias	-No se observan bacterias :1 -Se aprecian bacterias : 2
BAAR	Técnica de tinción diferencial para bacterias alcohol-ácido resistentes	Cualitativa	Identificación de bacterias ácido-alcohol resistentes	Positivo: 1 Negativo :2
TINTA CHINA	Técnica de tinción para identificar Cryptococcis meníngea	Cualitativa	Visualización del hongo en la coloración de Tinta China	Positivo : 1 Negativo :2
GLUCOSA	Determinación de laboratorio de azúcar en el LCR	Cuantitativa	Normal: 45-80 mg/dl	Valor (mg/dl)
PROTEÍNAS	Determinación de laboratorio de macromoléculas de aminoácidos	Cuantitativa	Normal: 15- 45 mg/dl	Valor (mg/dl)
LESION(ES) en RMN o TC	Visualización en RMN o TC de lesiones sugestivas	Cualitativa	Lesión única o múltiple	Si: 1 No: 2

de Toxoplasma Gondii				
PCR en LCR de Epstein Barr	Reacción en cadena de la polimerasa en LCR	Cualitativa	Amplificación de ácidos nucleicos de Epstein Barr	Positivo : 1 Negativo :2
PCR en LCR de Cytomegalovirus	Reacción en cadena de la polimerasa en LCR	Cualitativa	Amplificación de ácidos nucleicos de Cytomegalovirus	Positivo : 1 Negativo :2
GENEXPERT en LCR	Amplificación de ácido nucleico para el diagnóstico simultáneo rápido de tuberculosis	Cualitativa	Tuberculosis Meníngea	Positivo :1 Negativo: 2
VDRL en LCR	Serología para el tamizaje de sífilis	Cualitativa	Neurosífilis	Reactivo:1 No Reactivo: 2

3.10 Procedimientos de Recolección de Información:

La recolección de la información se tomó de las Historias Clínicas de los pacientes con VIH del Hospital Enrique Garcés que durante este período (2014 al 2018) fueron diagnosticadas de alguna patología neurológica oportunista.

3.11 Plan de Análisis de Datos:

3.11.1 Método y modelo de análisis:

Se realizó un análisis de las variables demográficas, las variables continuas medidas mediante la tendencia central, no central y de dispersión. Las variables cualitativas mediante distribución de frecuencias absolutas y relativas con IC del 95%. Para que la comparación entre variables cuantitativas y variables cualitativas se realizará mediante las pruebas de Kolmogoro - Smirnov para determinar distribución normal. Se utilizará pruebas paramétricas (prueba t - student o ANOVA) en caso de normalidad, caso contrario prueba no paramétrica (U de Mann

Whitney) todas ella para muestras independientes. La comparación entre proporción se realizará mediante la prueba de Chi cuadrado. La significación estadística se establecerá en 0,05 cuando se contrastan hipótesis. El análisis y procesamiento de los datos estará sujeta a cambios. Los análisis estadísticos serán introducidos en el paquete de software estadístico para ciencias sociales (SPSS 23.0, Chicago). Previa la limpieza de los datos que serán introducidos en Office Excel. v2010.

3.12 Aspectos Bioéticos:

Se respetarán los principios bioéticos de no maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía, sin revelar la identidad de los pacientes.

Los datos recogidos de las historias clínicas fueron tratados con cuidado y de manera reservada, manejados únicamente por el tutor e investigador.

El estudio fue aceptado por el subcomité de Bioética y la Unidad de Salud en donde se llevo a cabo la recolección de datos.

3.12.1 Beneficios

El beneficio potencial de la presente investigación, es poder estimar la prevalencia de infecciones del Sistema Nervioso Central en pacientes que viven con VIH , ayudar a un precoz diagnóstico basándose en las Características del LCR y en la prevalencia de infecciones neurológicas oportunistas, para así brindar un adecuado tratamiento y seguimiento del mismo.

3.13 Aspectos Administrativos

Autor: Sally Coloma Castro

Director: Dr. Francisco Barrera.

Director de la Unidad de Atención de PVV: Dr. Nelson Cevallos

Recursos materiales

- Historia Clínica de los pacientes de la Unidad de Atención de PVV del Hospital Enrique Garcés
- Resultados de Laboratorio del Hospital Enrique Garcés
- Software: SPSS v22.

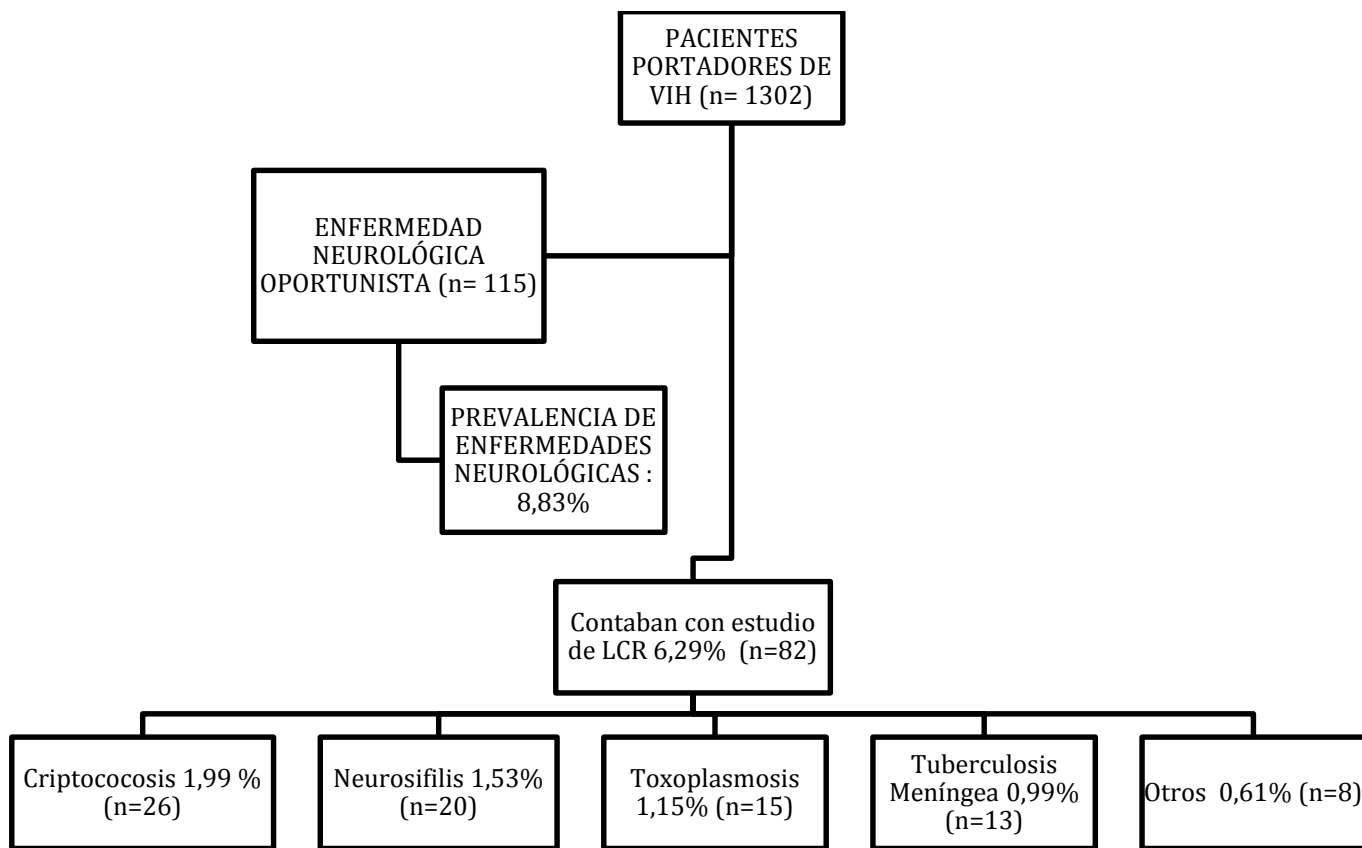
Capítulo 4

4 . Resultados

4.1 Prevalencias

Se realizó la selección de los pacientes de la clínica de VIH del Hospital Enrique Garcés de un total de n=1302 portadores registrados, de los cuáles se escogió a aquellos que durante el período mencionado presentaron alguna enfermedad neurológica oportunistas, quedando una muestra de 115 pacientes de los que tan solo 82 cumplían con los criterios de inclusión. **FIGURA 7**

FIGURA 7: Prevalencia de Enfermedades Neurológicas Oportunistas



ELABORADO POR: COLOMA

Basándose de un total de 115 pacientes, se obtiene una prevalencia de enfermedades neurológicas de 8.83%, sin embargo solo 82 pacientes cumplían con estudio de LCR determinándose una prevalencia de 6.29%.

Posterior a la revisión, se evidencia que de los 82 pacientes que contaban con LCR el 31.70 % tuvieron Criptococosis, 24,39 % Neurosífilis, Toxoplasmosis 18,29 % , Tuberculosis Meníngea 15,85% y otros 9,75%

La prevalencia para toda la población que conforman la Clínica de VIH fue de Criptococosis en un 1,99%, Neurosífilis 1,53%, Toxoplasmosis 1,15%, Tuberculosis Meníngea 0,9%, otros 0,61%. **FIGURA 7**

4.2 Estadísticas descriptivas

La cantidad de pacientes obtenida corresponde a los portadores de VIH/SIDA que pertenecen a la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés, que acudieron desde el año 2014 hasta el 2018 y presentaron alguna enfermedad neurológica oportunista, a los mismos que se les realizó estudio de LCR, se obtuvo un grupo de 115 pacientes, de los cuales fueron excluidos 33 por no cumplir con los criterios de inclusión, obteniéndose una muestra de 82 pacientes.

La edad media fue de $35.22 \pm 9,051$ años, 90,2% (n=74) fueron hombres y 9.8%(n=8) mujeres. La orientación sexual predominante fue heterosexual con 54,9% (n=45) personas, seguida de la homo y bisexual con 45,1%(n=37) personas, la media de la edad de diagnóstico fue de $30,98 \pm 9,624$ años. **Tabla 6(a) (b)**

El tiempo promedio de duración de la enfermedad por VIH fue de $5,018 \pm 3,88$ años siendo esto desde el momento del diagnóstico hasta el presente año mientras que, la media de tiempo desde el diagnóstico del mismo hasta la presentación de la enfermedad neurológica fue de $2,28 \pm 3,088$ años.

Dentro de los resultados de control virológico el 67,1% (n= 55) se encontraba con una carga viral detectable y el número de CD4s obtuvo una media de $189,08 \pm 172,45$ células, obteniéndose en un 61% (n=50) un recuento menor de 200 CD4s. **Tabla 6(a) (b)**

El 53,7 % de la población no se encontraba en tratamiento antirretroviral al momento en que se presentó la enfermedad neurológica. El 41,2% debutó su afección de base con una patología del SNC y el 14,6 % (n=12) nunca estuvo en tratamiento antirretroviral.

En cuanto a la supervivencia estudiada dentro de los años establecidos el 82,9% (n=68) permanecieron vivos y el 17,1% (n=14) fallecieron durante el tiempo del estudio. **Tabla 6(a)(b)**

Tabla 6(a):
Estadísticas descriptivas de la población total

	MEDIA	DS	RANGO	MINIM O	MAXIM O	P25	P50	P75
EDAD	35.22	9.051	35	21	56	28.0	33.50	42.25
EDAD AL DIAGNÓSTICO	30.98	9.624	38	18	56	23.7	28.00	36.25
DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	5.018	3.8821	15.5	0.5	16.0	2.00	4.000	8.000
AÑOS DESDE EL DIAGNÓSTICO DE VIH HASTA LA ENFERMEDAD NEUROLÓGICA	2.28	3.088	12	0	12	0.00	1.00	4.25

CD4	189.08	172.455	918	8	926	46.7	146.00	271.75
						5		
CARGA VIRAL	304088.6	1364851.7	1000000	0	10000000	20.0	1092.0	86942.7
								5

ELABORADO POR: COLOMA

Tabla 6(b):
Estadísticas descriptivas de la población total (n=82)

		n=	%
SEXO	HOMBRE	74	90.2
	MUJER	8	9.8
TTO AL TIEMPO DE LCR	NO	44	53.7
	SI	38	46.3
ORIENTACIÓN SEXUAL	HETEROSEXUAL	45	54.9
	HOMOSEXUAL Y BISEXUAL	37	45.1
CD4	MAYOR DE 200	30	36.6
	MENOR DE 200	50	61
CARGA VIRAL	NO DETECTABLE	21	25.6
	DETECTABLE	55	67.1
SUPERVIVENCIA	VIVO	68	82.9
	FALLECE	14	17.1
VDRL	NO REACTIVO	63	76.8
	REACTIVO	19	23.2

ELABORADO POR: COLOMA

En cuanto a la revisión del estudio de LCR de cada paciente con patología neurológica, dentro de las características físicas del LCR, se obtuvo que el 78% (n=64) fueron incoloros y tan solo el 22% (n=18) fue xantocrómico, dentro del aspecto de los mismos el 54,9% (n=45) fue transparente superando a la turbidez con un 45,1% (n=37). **Tabla 7**

En los datos obtenidos de las características cito químicas del LCR se obtuvo un Rango de leucocitos (R: 0 - 1152) células/ul , de estos el 51.2% (n=42) se encontró dentro de parámetros normales. En cuanto al recuento de hematíes el rango fue (R: 0 – 72.000) células/ul lo que nos hace pensar que las punciones lumbares fueron traumáticas. **Tabla 7**

De igual manera el estudio de la glucorraquia indica una media de $39,95 \pm 15,48$ mg/dl. La medición de proteínas en LCR en estos pacientes evidenció una media de $104,54 \pm 102,37$ mg/dl, que analizándola el 70,7% (n=58) corresponden a un número de proteínas aumentado. **Tabla 87** El GRAM fue realizada en todos los pacientes, donde se encontró que el 73,2% (n=60) fueron negativos para algún microorganismo; el 25,6% (n=21) fue positivo para levaduras mientras que tan solo el 1,2% (n=1) fue positivo para otros microorganismos. **Tabla 7**

La coloración con Tinta china realizada indica que el 69,5% (n=57) fue negativa, no obstante el 30,5% (n=25) fue positiva para Criptococosis, en cuanto al BAAR el 98,8% (n=81) fue negativo para el bacilo alcohol ácido resistente y también se realizó VDRL en LCR en el que el 15.9% la prueba fue reactiva para Treponema Pallidum. **Tabla 7**

Tabla 7:
Estadística descriptiva del estudio de LCR

		n=	%
COLOR	INCOLORO Y AGUA DE ROCA	64	78
	XANTOCROMICO	18	22
ASPECTO	TRANSPARENTE	45	54.9
	TURBIO	37	45.1
LEUCOCITOS	NORMAL	42	51.2
	AUMENTADOS	40	48.8

HEMATÍES	AUMENTADOS	44	53.7
	NORMAL	38	46.3
GRAM	NEGATIVO	60	73.2
	LEVADURAS	21	25.6
	OTROS	1	1.2
BAAR	NEGATIVO	81	98.8
	POSITIVO	1	1.2
TINTA CHINA	NEGATIVO	57	69.5
	POSITIVO	25	30.5
GLUCOSA	DISMINUIDA	47	57,3
	NORMAL	35	42,7
PROTEÍNAS	AUMENTADO	58	70.7
	NORMAL	24	29.3
LESIONES EN RMN O TC	NO LESIONES	33	40.2
	NO SE REALIZA	28	34.1
	SI LESIONE	21	25.6
VDRL EN LCR	NO REACTIVO	57	69.5
	REACTIVO	13	15.9
	NO SE REALIZA	12	14.6

ELABORADO POR: COLOMA

4.3 Análisis del LCR por Patología Neurológica

4.3.1 Neurosífilis

Los datos obtenidos en el estudio de líquido cefalorraquídeo demuestran diferentes características dependiendo de la patología estudiada. En cuanto a la Neurosífilis se puede apreciar que el 85% (n=17) de los LCR son incoloros y el 65% (n=13) tienen un aspecto transparente.

Los recuentos celulares muestran que el 65% (n=13) tuvo un número de leucocitos elevado con una media de $9,50 \pm 100,65$ células. **Tabla 8**

También se presentó una glucorraquia normal en el 70% (n=14) de los LCR, junto con un conteo de proteínas aumentado en el 80% (n=16) con una media de $64,5 \text{ mg/dl} \pm 105,39 \text{ mg/dl}$.

El estudio microbiológico muestra que el VDRL en LCR fue reactivo en el 50% (n=10) de los pacientes diagnosticados con Neurosífilis, sin embargo en el 10% (n=2) no fue posible realizar

VDRL en LCR. **Tabla 9**

Dentro de estos pacientes diagnosticados con Neurosífilis se realizó tinta china y GRAM en LCR en donde el 100%(n=20) fueron negativos. **Tabla 8**

Tabla 8: Estadística descriptiva del estudio de LCR en Neurosífilis

		N	PORCENTAJE
COLOR	INCOLORO Y AGUA DE ROCA	17	85
	XANTOCROMICO	3	15
ASPECTO	TRANSPARENTE	13	65
	TURBIO	7	35
LEUCOCITOS	NORMAL	7	35
	AUMENTADOS	13	65
HEMATIES	NORMAL	9	45
	AUMENTADO	11	55
GRAM	NEGATIVO	20	100
BAAR	NEGATIVO	20	100
TINTA CHINA	NEGATIVO	20	100
GLUCOSA	NORMAL	14	70
	DISMINUIDA	6	30
PROTEÍNAS	NORMAL	4	20
	AUMENTADAS	16	80
VDRL EN LCR	REACTIVO	10	50
	NO REACTIVO	8	40
	NSR	2	10

ELABORADO POR: COLOMA

4.3.2 Criptococosis

En los estudios de LCR en pacientes diagnosticados con Criptococosis, se aprecia que el 84,6% (n=22) de los LCR son incoloros y el 53,8% (n=14) tienen un aspecto turbio.

El recuento leucocitario en el 65,4%(n=17) fue normal con una media de $10,54 \pm 3$ células.

Tabla 9

Se observó una glucosa en LCR disminuida en el 65,4% (n=17), junto con un número de proteínas aumentadas en el 65,4%(n=17) con una media de $56,9 \text{ mg/dl} \pm 34,66 \text{ mg/dl}$.

El estudio microbiológico muestra que el VDRL en LCR fue reactivo en el 3,8% (n=1) de los pacientes diagnosticados con Criptococosis. **Tabla 9**

Se realizó tinta china en LCR en donde el 88,5%(n=23) fueron positivos, y en cuanto al GRAM el 76,9% reporto presencia de levaduras. **Tabla 9**

Tabla 9:

Estadística descriptiva del estudio de LCR en Criptococosis

		N	PORCENTAJE
COLOR	INCOLORO Y AGUA DE ROCA	22	84,6%
	XANTOCROMICO	4	15,4%
ASPECTO	TRANSPARENTE	12	46,2%
	TURBIO	14	53,8%
LEUCOCITOS	NORMAL	17	65,4%
	AUMENTADOS	9	34,6%
HEMATIES	NORMAL	15	57,7%
	AUMENTADO	11	42,3%
GRAM	NEGATIVO	6	23,1%
	LEVADURAS	20	76,9%
TINTA CHINA	NEGATIVO	3	11,5%
	POSITIVO	23	88,5%
GLUCOSA	NORMAL	9	34,6%
	DISMINUIDA	17	65,4%
PROTEÍNAS	NORMAL	9	34,6%
	AUMENTADAS	17	65,4%
VDRL EN LCR	REACTIVO	1	3,8%

NO REACTIVO	25	95,8%
-------------	----	-------

ELABORADO POR: COLOMA

4.3.3 Toxoplasmosis

En cuanto a aquellos pacientes diagnosticados con Toxoplasmosis, su estudio de LCR demostró que el 86,7% (n= 13) fueron de características incoloras y de un aspecto transparente en un 60%, en cuanto al número de leucocitos el 86,7% (n=13) mantuvo valores dentro de lo normal, con una media de $2,80 \pm 4,362$ células. **Tabla 10**

Además la cantidad de glucosa en LCR estuvo disminuida en un 53,3% (n=8), frente a una glucosa normal 46,7% (n=8), el número de proteínas fue normal en un 53,3% (n=8). El estudio del GRAM fue negativo en su 100 % (n=15) al igual que el VDRL en LCR. **Tabla 10**

Tabla 10:
Estadística descriptiva del estudio de LCR en Toxoplasmosis

		N	PORCENTAJE
COLOR	INCOLORO Y AGUA DE ROCA	13	86,7
	XANTOCROMICO	2	13,3
ASPECTO	TRANSPARENTE	9	60,00
	TURBIO	6	40,00
LEUCOCITOS	NORMAL	13	86,7
	AUMENTADOS	2	13,3
HEMATIES	NORMAL	5	33,3
	AUMENTADO	10	66,7
GRAM	NEGATIVO	15	100,00
TINTA CHINA	NEGATIVO	14	93,3
	POSITIVO	1	6,7
GLUCOSA	NORMAL	7	46,7

	DISMINUIDA	8	53,3
PROTEÍNAS	NORMAL	8	53,3
	AUMENTADAS	7	46,7
VDRL EN LCR	NO REACTIVO	15	100,00

ELABORADO POR: COLOMA

4.3.4 Tuberculosis Meníngea

Los resultados del estudio de LCR en la tuberculosis meníngea demuestran que el 53,8 % (n=7) de estos fueron de color xantocrómico e incoloros en un 46,2% (n=6), junto con un aspecto transparente en un 61,5% (n=8).

El número de leucocitos en su mayoría estuvieron aumentados con un porcentaje igual al 69,2% (n=9) con una media de $182,31 \pm 322,46$ células/ul, se presentó una glucosa disminuida en el 84,6% (n= 11) de los estudios y un número de proteínas por encima del valor normal en el 84,6% (n=11) con una media de $233,14 \pm 127,41$ mg/dl. **Tabla 11**

El estudio microbiológico para Mycobacterium tuberculosis como: BAAR fue negativo en el 92,3% (n=12) de los casos, PCR en LCR de M. Tuberculosis fue positivo en el 15,4% (n=2) y no fue posible realizarlo en el 84,6% (n=11). **Tabla 11**

Tabla 11:

Estadística descriptiva del estudio de LCR en Tuberculosis Meníngea

		N	PORCENTAJE
COLOR	INCOLORO Y AGUA DE ROCA	6	46,2
	XANTOCROMICO	7	53,8
ASPECTO	TRANSPARENTE	8	61,5
	TURBIO	5	38,5
LEUCOCITOS	NORMAL	4	30,8
	AUMENTADOS	9	69,2
HEMATIES	NORMAL	5	38,5
	AUMENTADO	8	61,5

GRAM	NEGATIVO	13	100,00
BAAR	NEGATIVO	12	92,3
	POSITIVO	1	7,7
GLUCOSA	NORMAL	2	15,4
	DISMINUIDA	11	84,6
PROTEÍNAS	NORMAL	2	15,4
	AUMENTADAS	11	84,6
PCR EN LCR DE	NO SE REALIZA	11	84,6
M.TUBERCULOSIS	POSITIVO	2	15,4
GENEXPERT	NO SE REALIZA	13	100,0

ELABORADO POR: COLOMA

4.4 Medidas de significancia y asociación

4.4.1 Neurosífilis

Mediante la prueba de χ^2 se evidenció que las variables relacionadas con Neurosífilis son: CD4, Gram, tinta china, glucosa y VDRL debido a que los p-valores son estadísticamente significativos.

Los pacientes que presentan Neurosífilis tienen una asociación con CD4s mayor de 200 con una $p < 0.05$, es decir aquellos pacientes que tienen un conteo de CD4s mayor a 200 células tienen más riesgo de tener esta enfermedad oportunista. De igual manera el VDRL reactivo tiene asociación significativa con la presencia de Neurosífilis. **Tabla 12**

Tabla 12:*Asociación entre Neurosífilis, características inmunológicas y características del LCR*

		NO			
		NEUROSÍFIL	NEUROSÍFILIS		
		IS			
	VARIABLES	n= 20	n=62	CHI2	p<
CD4	MAYOR DE 200	13	17	8,60	0,00
	MENOR DE 200	7	43		7
CARGA VIRAL	NO DETECTABLE	5	16	0,094	1,00
	DETECTABLE	15	40		0
COLOR	INCOLORO Y AGUA DE ROCA	18	46	0,968	0,38
	XANTOCRÓMICO	3	15		0
ASPECTO	TRANSPARENTE	14	31	1,584	0,30
	TURBIO	7	30		9
LEUCOCITOS	NORMAL	8	34	1,946	0,20
	AUMENTADO	13	27		9
HEMATÍES	NORMAL	10	28	0,19	1,00
	AUMENTADO	11	33		0
GRAM	NEGATIVO	20	40	6,612	0,00
	LEVADURAS	1	20		9
BAAR*	NEGATIVO	21	60	---	---
	POSITIVO	---	1		
TINTA CHINA	NEGATIVO	20	37	8,816	0,00
	POSITIVO	1	24		2
GLUCOSA	NORMAL	15	20	9,535	0,00
	DISMINUIDA	6	41		4
PROTEÍNAS	NORMAL	5	19	0,406	0,59
	AUMENTADO	16	42		0
VDRL	NO REACTIVO	5	58	44,57	0,00
	REACTIVO	16	3	7	0
VDRL EN LCR *	NO REACTIVO	8	49	---	---
	REACTIVO	11	---		
SUPERVIVENCIA*	VIVO	24	44	---	---
	FALLECE	---	14		

ELABORADO POR: Coloma (*No se pudo calcular al no existir suficientes pacientes)

4.4.2 Criptococosis Meníngea

Al llevar a cabo, la prueba de Chi² en Criptococosis, se evidencia que las variables que se relacionan con esta enfermedad son: CD4s, Gram, Tinta China y VDRL.

Por lo que existe asociación entre la presencia de Criptococosis y un número menor de 200 CD4s, con un valor de $p < 0,05$.

También dentro del estudio microbiológico se añade Gram con presencia de levaduras y tinta china positiva, variables, las cuáles se relacionan con esta enfermedad debido a que son estadísticamente significativas. **Tabla 13**

Por último existe una relación entre VDRL con Criptococosis, ya que cuando éste es no reactivo, se asocia a la presencia de Criptococosis Meníngea. **Tabla 13**

Tabla 13:

Asociación entre Criptococosis, características inmunológicas y características del LCR

	VARIABLES	CRIPTOCOCOSI		CHI2	p<
		S n= 25	NO CRIPTOCOCOSI S n=57		
CD4	MAYOR DE 200	3	27	10,08	0,00
	MENOR DE 200	22	28	9	1
CARGA VIRAL	NO DETECTABLE	5	16	0,811	0,42
	DETECTABLE	19	36		1
COLOR	INCOLORO Y AGUA DE ROCA	21	43	0,743	0,56
	XANTOCRÓMICO	4	14		4
ASPECTO	TRANSPARENTE	12	33	0,687	0,47
	TURBIO	13	24		4
LEUCOCITOS	NORMAL	17	25	4,053	0,05

	AUMENTADO	8	32	6	
HEMATÍES	NORMAL	15	23	2,698	0,14
	AUMENTADO	10	34		9
GRAM	NEGATIVO	6	54	47,21	0,00
	LEVADURAS	19	2	3	0
BAAR*	NEGATIVO	25	56	---	---
	POSITIVO	---	1		
TINTA CHINA	NEGATIVO	3	54	56,13	0,00
	POSITIVO	22	3	2	0
GLUCOSA	NORMAL	8	27	1,678	0,23
	DISMINUIDA	17	30		1
PROTEÍNAS	NORMAL	8	16	0,130	0,79
	AUMENTADO	17	41		4
VDRL	NO REACTIVO	24	38	7,425	0,00
	REACTIVO	1	18		9
VDRL EN LCR	NO REACTIVO	1	11	3,26	0,13
	REACTIVO	20	38		8
SUPERVIVEN CIA	VIVO	21	47	0,029	1,00
	FALLECE	4	10		0

ELABORADO POR: Coloma (*No se pudo calcular al no existir suficientes pacientes)

4.4.3 Tuberculosis Meníngea

Las variables que se relacionan con Tuberculosis Meníngea que tuvieron un $p < 0,05$ fueron:

Color y Glucosa.

Un color xantocrómico del LCR, se asocia a una tuberculosis meníngea, es decir aquellos LCR que sean transparentes tienen una menor relación con una meningitis tuberculosa.

Una glucosa en LCR por debajo de su valor normal se relaciona con una tuberculosis meníngea. No fue posible calcular el valor de $p < 0,05$ en varias variables, debido a ser una población pequeña. **Tabla 14**

Tabla 14:
Asociación entre Tuberculosis Meníngea, características inmunológicas y características del LCR

		TUBERCULOS IS MENÍNGEA	NO TUBERCULOS IS MENÍNGEA	CHI	p<
VARIABLES		n= 14	n=68	2	
CD4	MAYOR DE 200	4	26	0,30	0,75
	MENOR DE 200	9	41	0	7
CARGA VIRAL	NO DETECTABLE	3	18	0,03	1,00
	DETECTABLE	7	48	2	0
COLOR	INCOLORO Y AGUA DE ROCA	7	57	7,75	0,01
	XANTOCRÓMICO	7	11	2	1
	TRANSPARENTE	9	36	0,60	0,56
ASPECTO	TURBIO	5	32	3	0
	NORMAL	5	37	1,62	0,24
LEUCOCITOS	AUMENTADO	9	31	4	8
	NORMAL	5	33	0,76	0,55
HEMATÍES	AUMENTADO	9	35	7	8
	NEGATIVO	14	46	---	---
GRAM*	LEVADURAS	---	21	---	---
	NEGATIVO	13	68	---	---
BAAR*	POSITIVO	1	---	---	---
	NEGATIVO	14	43	---	---
TINTA CHINA*	POSITIVO	---	25	---	---
	NORMAL	2	33	5,56	0,02
GLUCOSA	DISMINUIDA	12	35	5	0
	NORMAL	2	22	1,83	0,21
PROTEÍNAS	AUMENTADO	12	46	1	5
	NO REACTIVO	14	49	---	---
VDRL*	REACTIVO	---	19	---	---
	VIVO	9	59	4,14	0,57
SUPERVIVENCIA	FALLECE	5	9	4	

ELABORADO POR: Coloma (*No se pudo calcular al no existir suficientes pacientes)

4.4.4 Toxoplasmosis

Al aplicar la prueba de Chi² en Toxoplasmosis, se obtiene que el número de leucocitos en LCR, proteínas, Tinta China, Lesiones en RMN o TC, son estadísticamente significativas.

Por lo que un número de leucocitos y glucosa en LCR normales se asocia con el diagnóstico de Toxoplasmosis. Por último la presencia de lesiones en RMN o TC se relaciona con un diagnóstico de Toxoplasmosis. **Tabla 15**

Tabla 15:

Asociación entre Toxoplasmosis, características inmunológicas y características del LCR

		TOXOPLASMO SIS	NO TOXOPLASMO SIS	CHI2	p<
VARIABLES		n= 15	n=67		
CD4	MAYOR DE 200	5	25	0,137	0,776
	MENOR DE 200	10	40		
CARGA VIRAL	NO DETECTABLE	6	15	1,989	0,191
	DETECTABLE	8	47		
COLOR	INCOLORO Y AGUA DE ROCA	13	51	0,796	0,503
	XANTOCRÓMIC O	2	16		
ASPECTO	TRANSPARENTE	9	36	0,194	0,777
	TURBIO	6	31		
LEUCOCITOS	NORMAL	13	29	9,232	0,003
	AUMENTADO	2	38		
HEMATÍES	NORMAL	5	33	1,249	0,391
	AUMENTADO	10	34		
GRAM *	NEGATIVO	15	45	---	---
	LEVADURAS	---	21		

BAAR*	NEGATIVO	15	66	---	---
	POSITIVO	---	1		
TINTA CHINA	NEGATIVO	14	43	4,916	0,031
	POSITIVO	1	24		
GLUCOSA	NORMAL	7	28	0,119	0,778
	DISMINUIDA	8	39		
PROTEÍNAS	NORMAL	8	16	5,136	0,031
	AUMENTADO	7	51		
VDRL*	NO REACTIVO	15	48	---	---
	REACTIVO	---	19		
VDRL EN LCR *	NO REACTIVO	12	46	---	---
	REACTIVO	---	12		
SUPERVIVENC IA	VIVO	10	58	3,428	0,121
	FALLECE	5	9		
LESIONES EN RMN O TC	NO	1	32	23,163	0,000
	SI	13	8		

ELABORADO POR: Coloma (*No se pudo calcular al no existir suficientes pacientes)

4.5 Pruebas no paramétricas

4.5.1 Kruskal – Wallis H

Se aplicó este test, en el que se analiza datos provenientes de la misma población para 3 o más grupos, en este caso los diagnósticos finales: Neurosífilis, Criptococosis, Tuberculosis Meníngea, Toxoplasmosis y Otros, para aquellas características inmunológicas, de respuesta viral y características del LCR que se relacionen.

Se obtuvo que dentro de las características inmunológicas y de respuesta viral, el número de CD4+ fue estadísticamente significativo para tener una enfermedad neurológica, obteniendo una media menor a 200 CD4s en la Criptococosis, Tuberculosis meníngea y Toxoplasmosis. **Tabla**

La carga viral no fue estadísticamente significativa, lo que refleja que la presencia de alguna patología neurológica no depende de la carga viral en el paciente VIH positivo. **Tabla 16**

Tabla 16
Características inmunológicas y de respuesta viral

	NEUROSIFI LIS (n=23)	CRIOCOCO CIS (n=26)	TUBERCULO SIS (n=13)	TOXOPLASM OSIS (n=15)	OTRO S (n=5)	KW	p=
CD4	22	26	12	15	5	23,4	0,00
MEDIA	310,68	90,92	169,08	160,20	299,00	73	0
CARGA VIRAL	22	25	10	14	5	3,87	0,42
MEDIA	493784,50	301079,32	51711,10	43318,50	719385, 60		

ELABORADO POR: Coloma

Dentro de las características químicas del LCR, aquellas que tuvieron un valor de $p < 0,05$ fueron leucocitos y proteínas.

En todas patologías estudiadas se aprecia un valor de leucocitos mayor a 10 células, a excepción de la Toxoplasmosis en la cual se obtuvo una media de 2, 80 leucocitos. **Tabla 17**

En cuanto al número de proteínas siendo una variable estadísticamente significativa, se aprecia valores aumentados en todas las patologías neurológicas estudiadas. **Tabla 17**

Tabla 17:
Características Químicas del LCR

	NEUROSIFILI S (n=23)	CRIOCOCO CIS (n=26)	TUBERCULOSIS SIS (n=13)	TOXOPLASMOSIS (n=15)	OTROS (n=5)	KW	p=
LEUCOCITOS	23	26	13	15	5	23.24	0.000
MEDIA	31.96	10.54	182.31	2.80	107.00		1

HEMATÍES	23	26	13	15	5	2.291	0.682
MEDIA	175.52	513.50	7897.38	3578.67	89.80		
GLUCOSA	23	26	13	15	5	8.092	0.088
MEDIA	44.535	36.873	32.469	44.867	39.600		
PROTEINAS	23	25	13	14	5	17.27	0.002
MEDIA	93.11	56.90	233.14	81.34	125.92	9	
ELABORADO POR: Coloma							

Capítulo V

5 . Discusión

El presente estudio tiene como propósito describir las características del LCR y su asociación con las patologías neurológicas oportunistas prevalentes en pacientes con VIH que acuden a la Clínica de VIH de la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital General Enrique Garcés entre el año 2014 al 2018.

Para dar cumplimiento al objetivo planteado se revisó 1302 historias clínicas, de las cuáles 115 contaban con una enfermedad neurológica oportunista y al aplicar los criterios de inclusión, se obtuvo una muestra de 82 pacientes.

A nivel de la literatura internacional , Maschke & colaboradores (2000), un estudio entre el año 1995 y 1998 hablan de una población en donde las enfermedades neurológicas se presentan más en hombres 81,1% que en mujeres 18,9% con una edad media de $38,6 \pm 9,5$ años ; lo que coincide con los datos de la presente investigación al tener una población con 90,2% de hombres y 9,8% de mujeres y una media de edad igual a $35,22 \pm 9,02$ años (Maschke, Kastrup, Esser, & Ross, 2000).

Un estudio publicado en Brasil en la era del HAART, Ferreira & Colaboradores (2006), hablan de una población estudiada de 194 pacientes con VIH, en donde el 69,6% eran hombres y el 30,4 % mujeres con una edad media de $35,8 \pm 0,6$ similar a la presente investigación (De Oliveira et al., 2006).

También en cuanto al número de CD4+, Agudelo & Colaboradores (2014) mencionan en su estudio, un conteo <200 células/mm³ en un 70 % junto con una carga viral >100.000 copias/mm³ en el 64% de los pacientes, resultados que son semejantes a este proyecto (Neiva, 2015).

El 46,3% se encontraba recibiendo tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico de la enfermedad oportunista, lo que difiere de Maschke & colaboradores que previo a la inserción del HAART solo el 34,2% recibía tratamiento en los años 1995 y 1996, mientras que posterior a la era de introducción del HAART (1997, 1998) el 79,3% estuvo en tratamiento (Maschke et al., 2000).

Dentro de otros datos socio demográficos, Maschke & Colaboradores establece una media de duración de la enfermedad de $5,2 \pm 3,5$ años, lo que coincide con la presente investigación.

Existen pocos datos relacionados acerca de la orientación sexual, en cuanto a enfermedades neurológicas oportunistas en pacientes con VIH, sin embargo se habla de un riesgo aumentado en pacientes que tienen sexo con hombres, en cuanto a Sífilis y su progresión a Neurosífilis debido a las conductas sexuales de riesgo que éstos mantienen, presentándose en el 83% de la población que se estudió (Ortega P. & Awad R., 2009).

Se evidencia que de los 1302 pacientes que acuden a la clínica de VIH del Hospital Enrique Garcés, presentan una prevalencia de enfermedades neurológicas oportunistas del 8,83%. Sin embargo solo 82 pacientes cumplían con los criterios de inclusión que es equivalente a una prevalencia de 6,29%, la cual se encuentra por debajo de lo que menciona la literatura internacional que según Maschke reporta una prevalencia que va del 39% al 70% recordando que este estudio se llevó a cabo previo a la era del HAART.

Vecino & Colaboradores reportan una prevalencia del 60,4% de enfermedades neurológicas en pacientes con VIH, con una población de 55 casos, lo cual difiere en gran cantidad con la investigación realizada (De Oliveira et al., 2006).

A nivel de Asia, en la India,(2011) estimaron una prevalencia igual al 21,63% de enfermedades neurológicas en pacientes con VIH de aquellas infecciones oportunista(Singh, Kaur, & Arora, 2011).

Según una investigación a nivel de Taiwán, la prevalencia de las mismas va entre el 15,8% y el 64,4% previo a la era de la introducción del HAART, no obstante se habla que posterior a la introducción del mismo la prevalencia se reduce en un 10- 30% (Tsai, Chen, Hsieh, Ko, & Ko, 2017). Por lo que se puede decir que la prevalencia varía dependiendo de la población estudiada, de su procedencia, cantidad de participantes y si estos se encontraban en tratamiento.

Acorde a la investigación llevada a cabo, las enfermedades oportunistas neurológicas más comunes en pacientes con VIH fueron Criptococosis con el 31,70 %, Neurosífilis 24,39%, Toxoplasmosis 18,29%, Tuberculosis Meníngea 15,85% y otras enfermedades 9,75%; Contrario a Singh & Colaboradores, los cuales identificaron que en India la enfermedad neurológica oportunista que más se presentaba en pacientes con VIH, era la Tuberculosis Meníngea con un 65,56% seguido de Criptococosis 27,78% , Toxoplasma y Citomegalovirus (Singh et al., 2011).

También en el Este de India, Shripad & Colaboradores mencionan que la enfermedad neurológica secundaria oportunista más prevalente en este grupo de pacientes es la Tuberculosis Meníngea (30%), seguido de Criptococosis (7%) y Toxoplasmosis (4%)(Kausadikar, Chandak, & Jha, 2016).

A nivel de Latinoamérica, en un Hospital de Colombia, en un período de 10 años, determinaron que las infecciones oportunistas del SNC que mayormente fueron diagnosticadas fue: Toxoplasmosis 56,5% , Criptococosis Meníngea 38,9%, Tuberculosis Meníngea 4,6% (Et & De, 2006) . Razón por la cual se define que la frecuencia de un tipo de enfermedad neurológica oportunista, varía dependiendo de la zona estudiada.

En relación con los resultados del estudio de LCR a los pacientes con Neurosífilis, se encontró que el 85% fueron incoloros, además la cantidad de leucocitos estuvieron aumentados en el 65% de los pacientes y el número de proteínas por encima del valor normal en un 80% de los LCR, mientras que la glucorraquia se mantuvo dentro de la normalidad en un 70%; que comparado con De la Cruz & Colaboradores en una cohorte de pacientes con VIH, el 64% presento pleocitosis y el 73% niveles elevados de proteínas, también solo el 88% de los VDRL+ realizados en LCR fue reactivo, que difiere de nuestra población ya que el 50% fueron reactivos (Cruz & Castañeda, 2008).

Lagrutta & Colaboradores, llevaron a cabo una investigación en una población de 27 pacientes el 100% de los LCR fueron incoloros, el 75,8% tuvo hiperproteínorraquia y el 69,7% hipoglucorraquia junto con un recuento leucocitario menor a 20 células en un 60,6%; resultados que son semejantes a los obtenidos.

El examen de Tinta China fue positivo en el 88,5 % de la población, que difiere en cuanto a Lagrutta en donde el estudio de tinta china fue positivo en el 69,7% de los casos, (Sicer & VIH, 2012). Por lo que la evidencia demuestra que un análisis de LCR con características incoloras no descarta una posible Criptococosis, al igual que un examen de tinta china negativo.

Dentro de la Toxoplasmosis Cerebral, los estudios de LCR reportan que el 80% son de características incoloras y de aspecto transparente, el número de leucocitos es normal, junto con una hipoglucorraquia que probablemente está dada por el consumo en sí del Virus de Inmunodeficiencia Adquirida, proteínas dentro de la normalidad en el 53,3 % de los estudios, que de acuerdo a la literatura internacional el estudio de LCR mantiene valores dentro de la normalidad en esta patología. Además se menciona que el diagnóstico mediante presencia de lesiones en RMN o TC, es el primordial (Sánchez, Soriano, Almarza, Cámara, & Paricio, 2000).

Por último al estudiar las características del LCR en pacientes con Tuberculosis Meníngea, se aprecia que la coloración xantocrómica es la que más prevalece, un recuento leucocitario aumentado con una media de 182,31 células /ul, hipoglucorraquia y un valor de proteínas por encima de lo normal con una media de 233,14 mg/dl. En relación con lo expuesto Luma (2013) determinó en su población que el 64,8% de los LCR fueron claros, el 87 % tuvieron una glucosa menor de 60 mg/dl, y el 100% un valor de proteínas por encima de 50 mg/ dl , un recuento leucocitario anormal , al igual que un BAAR positivo en el 1,9%, datos que muestran concordancia con la presente investigación, éstos resultados fueron esperados ya que la tuberculosis meníngea era un diagnóstico presuntivo de estos LCR, sin embargo al utilizar el BAAR como un método confirmatorio, tan solo fue positivo en uno de los mismos , debido a la baja sensibilidad que ésta prueba posee y que además depende de la experticia del que lo realiza , ya que mientras más cantidad de LCR sea extraído mayor será la sensibilidad, no obstante apenas 2 ml fue la cantidad que se extraía en cada punción lumbar (Luma et al., 2013) .

También Mouna & colaboradores(2016) mencionan que es posible encontrar valores disminuidos en todas las características químicas del LCR, sobre todo un conteo leucocitario, proteínas y glucosa disminuidas, siendo estos resultados atípicos que se presentan en pacientes con CD4+ <50 células/ul, debido a la baja respuesta autoinmune (Access, 2017).

En cuanto a la asociación de Neurosífilis y las características inmunológicas y de respuesta viral, se establece para esta población que un número de CD4+ mayor a 200 se relaciona con Neurosífilis con un valor de $p < 0.005$, lo que según Vásquez afirma que un conteo bajo de CD4+ no se correlaciona con Neurosífilis ($p < 0,005$) (Bordón Ferreyra, 2002).

Al relacionar la Criptococosis con características inmunológicas y de respuesta viral, esta enfermedad oportunista se asocia con un número de CD4 <200, con una media de $90,92 \pm 73,70$

células que fue estadísticamente significativa; sin embargo la literatura internacional habla de una inmunodeficiencia más baja dada por un conteo celular < 50 células/ μ l (Tan et al., 2012).

También se aprecia una asociación entre $CD4 < 200$ y Tuberculosis Meníngea la cual es estadísticamente significativa y coincide con la literatura internacional.

Los resultados del Kruskal Wallis, indican que las características químicas del LCR que se asocian con una enfermedad neurológica oportunista fueron: leucocitos y proteínas, eso significa que estas variables, deben ser tomadas en cuenta al momento de diagnosticar una posible enfermedad oportunista del SNC, en esta población.

5.1 Limitaciones

- El déficit de datos de laboratorio de pacientes, llevó a excluir a estos ya que no se tenía toda la información necesaria para su estudio.
- Al no realizarse PL en todos los pacientes con sospecha de una enfermedad oportunista del SNC, obligó a eliminar a estos pacientes ya que no cumplían con los criterios de inclusión.
- Al ser una población pequeña, no nos permite extrapolar estos resultados a otras poblaciones de mayor tamaño.

CAPÍTULO VI

6 .Conclusiones y Recomendaciones

6.1 Conclusiones

- En esta cohorte, los hombres tienen mayor posibilidad de adquirir una patología infecciosa oportunista meníngea.
- La edad predominante en la población con una patología infecciosa oportunista meníngea está dentro de la tercera y cuarta década de la vida.
- Se determinó que la prevalencia de las patologías neurológicas en pacientes con VIH de la Unidad de Atención Integral son semejantes a las encontradas en otras series de estudios, lo que alerta a que siempre debería buscarse los patógenos como: Criptococosis, Neurosífilis, Tuberculosis Meníngea y Toxoplasma.
- Al encontrarse un bajo conteo de CD4+ como respuesta inmunológica, las características del LCR determinan la posibilidad de que esté presente un patógeno como Criptococosis, Toxoplasmosis y Tuberculosis
- Las proteínas en LCR son determinantes en el diagnóstico de una patología infecciosa oportunista meníngea.
- Dentro de la celularidad la determinación de leucocitos en LCR cobran importancia en el diagnóstico de una patología infecciosa oportunista meníngea.
- Al encontrar una elevada presencia de hematíes reportados en el LCR, hacen pensar en que la PL podrían ser traumáticas.

6.2 Recomendaciones

- Llevar a la práctica estudios con una población igualitaria, en cuanto a hombres y mujeres, para poder obtener conclusiones que puedan ser extrapoladas.
- Se debe realizar controles con mayor severidad a pacientes que se encuentren entre la tercera y cuarta década de vida, por ser cuando más predominan las patologías neurológicas.
- Tener en cuenta como posibles patógenos de enfermedades del SNC a la Criptococosis, Tuberculosis y Toxoplasmosis, debido a su prevalencia.
- Efectuar controles más seguidos del conteo de CD4+ en base a la literatura internacional y así poder enfocarnos en cierto tipo de enfermedades.
- Se debe llevar a cabo con rigurosidad el conteo de leucocitos y medición de proteínas en LCR, para evitar diagnósticos errados.
- Realizar una mayor capacitación al personal médico, para una adecuada obtención de muestras de LCR, disminuyendo el número de PL traumáticas.

7 . BIBLIOGRAFÍA:

Access, O. (2017). Journal of Neurology and Neurosurgery Tuberculous Meningitis in Patients Living with HIV, 1–5.

Article, R. (2002). Focal Neurological Disease in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Aids*, 34, 103–115.

Bilgrami, M., & O’keefe, P. (2014). *Neurologic diseases in HIV-infected patients. Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 121). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4088-7.00090-0>

Bordón Ferreyra, J. M. (2002). *Neurosífilis en pacientes con infección por VIH. Evaluación de la respuesta al tratamiento mediante la detección del ADN de la proteína de membrana de 47 kDa del T pallidum en LCR por la reacción en cadena de la polimerasa. TDX (Tesis Doctorals en Xarxa)*. Universitat Autònoma de Barcelona. Retrieved from <http://www.tesisenred.net/handle/10803/4366>

Boza Cordero, R. (2016). Orígenes del VIH/SIDA. *Revista Clínica de La Escuela de Medicina UCR*, 6(4), 48–60. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr164g.pdf>

Bravo, T. C. (2003). Criptococosis en la era del sida. *Rev Mex Patol Clin*, 50(1), 33–40. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2003/pt031e.pdf>

César, J., Olivares, J., Ruiz Orozco, L., Esther, L., Gallegos, D., Alicia, R., ... Moreno, J. C. (2011). Abordaje de la meningitis tuberculosa en el adulto inmunocompetente. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 16(3), 173–176.

Cruz, W. De, & Castañeda, M. (2008). Características clínicas y tratamiento de la neurosífilis en un hospital público, Callao 1997-2007. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 25(4), 369–373. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2008.254.1299>

De Oliveira, J. F., Greco, D. B., Oliveira, G. C., Christo, P. P., Crosland Guimarães, M. D., & Corrêa-Oliveira, R. (2006). Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: A Brazilian experience. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 39(2), 146–151.

Et, I., & De, I. (2006). Infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, 1995-2005 Opportunistic infections of the Central Nervous System (CNS) occurring in HIV infected patients from Erasmo Me. *Infectio*, 10(4), 226–231.

Ghafouri, M., Amini, S., Khalili, K., & Sawaya, B. E. (2006). HIV-1 associated dementia: Symptoms and causes. *Retrovirology*, 3, 1–11. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-3-28>

INFORME GAM ECUADOR. (2017), 1–65.

J.M. Pascual-Garvi a, F. González-Llanos b, R. Prieto-Arribas c, S. Cerdán d, J. M. R. (1981). La barrera hematoencefálica: desarrollo de una estructura que permite la heterogeneidad funcional del sistema nervioso central. *Anxiety: New Research and Changing Concepts.*, 38(6), 11.

Jurado, R., & Walker, H. K. (1969). Laboratory 74, 371–382.

Kausadikar, S., Chandak, A., & Jha, P. (2016). Neurological manifestations in HIV positive patients attending tertiary care teaching hospital in Western India. *International Journal of Advances in Medicine*, 3(4), 1055–1058. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20163748>

López-Silva, S. (2014). *Análisis del Líquido Cefalorraquídeo y otros Líquidos Orgánicos: Manual para su estudio e interpretación Consultorios asociados a farmacias: Operación y efecto en los Servicios de Salud View project OBSERVATORIO DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO (OGRO): Mod.* <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.3410.6409>

Luma, H. N., Tchaleu, B. C. N., Ngahane, B. H. M., Temfack, E., Doualla, M. S., Halle, M. P., ... Koulla-Shiro, S. (2013). Tuberculous meningitis: Presentation, diagnosis and outcome in hiv-infected patients at the douala general hospital, cameroon: A cross sectional study. *AIDS Research and Therapy*, *10*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1742-6405-10-16>

Maschke, M., Kastrup, O., Esser, S., & Ross, B. (2000). Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since ..., 376–380.

Navigation, S., & Route, N. S. (n.d.). *Harrison Principios de Medicina Interna*.

Neiva, D. (2015). Infectio Asociación Colombiana de Infectología, *19*(2), 52–59.

Ortega P., R., & Awad R., P. (2009). Sífilis en pacientes portadores de VIH o con SIDA en un servicio de enfermedades de transmisión sexual. *Rev. Chil. Dermatol*, *25*(1), 32–36. Retrieved from <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-525457>

Polizopoulou, Z. S. (2014). Cerebrospinal fluid analysis. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, *65*(3), 215–224.

Raben, D. (2013). The HIV in Europe Initiative.

Rivas González, P., & Fernández Guerrero, M. L. (2005). Las infecciones del sistema nervioso central en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad¹Es. *Rev. Clín. Esp. (Ed. Impr.)*, *205*(6), 278–282. <https://doi.org/10.1157/13076151>

- Rojas, William. Anaya, Juan. Aristizabal, B. (2013). Inmunología de Rojas, 84, 487–492. Retrieved from <http://ir.obihiro.ac.jp/dspace/handle/10322/3933>
- Sánchez, T., Soriano, M. J., Almarza, J. L., Cámara, M., & Paricio, P. (2000). Diagnóstico de toxoplasmosis cerebral en un paciente inmunocompetente. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 18(1), 46. Retrieved from <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-diagnostico-toxoplasmosis-cerebral-un-paciente-8531>
- Sicer, M., & VIH, I. (2012). Criptococosis Meningea En Pacientes Infectados Por El Vih. *Clinica-Unr.Com.Ar*. Retrieved from http://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/Graduados/maxi_sicer.pdf
- Singh, R., Kaur, M., & Arora, D. (2011). Neurological complications in late-stage hospitalized patients with HIV disease. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 14(3), 172–177. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.85878>
- Tan, I. L., Smith, B. R., von Geldern, G., Mateen, F. J., & McArthur, J. C. (2012). HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *The Lancet Neurology*, 11(7), 605–617. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70098-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70098-4)
- Tsai, Y. T., Chen, Y. C., Hsieh, C. Y., Ko, W. C., & Ko, N. Y. (2017). Incidence of Neurological Disorders among HIV-Infected Individuals with Universal Health Care in Taiwan from 2000 to 2010. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 75(5), 509–516. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001448>
- UNAIDS. (2017).
- Venkatesh, B., Scott, P., & Ziegenfuss, M. (n.d.). Cerebrospinal Fluid in Critical Illness, 4029.

Vih, V. D. E. L., Vih, E. D. E. L., Vih, G. D. E. L., Replicativo, C., Vih, D. E. L., En, E., ...
Fármacos, V. I. H. Y. (n.d.). Virología del vih, 1–28.

Access, O. (2017). Journal of Neurology and Neurosurgery Tuberculous Meningitis in
Patients Living with HIV, 1–5.

Article, R. (2002). Focal Neurological Disease in Patients with Acquired Immunode ciency
Syndrome. *Aids*, 34, 103–115.

Bilgrami, M., & O'keefe, P. (2014). *Neurologic diseases in HIV-infected patients. Handbook
of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 121). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4088-7.00090-0>

Bordón Ferreyra, J. M. (2002). *Neurosífilis en pacientes con infección por VIH. Evaluación
de la respuesta al tratamiento mediante la detección del ADN de la proteína de membrana de 47
kDa del T pallidum en LCR por la reacción en cadena de la polimerasa. TDX (Tesis Doctorals
en Xarxa)*. Universitat Autònoma de Barcelona. Retrieved from
<http://www.tesisenred.net/handle/10803/4366>

Boza Cordero, R. (2016). Orígenes del VIH/SIDA. *Revista Clínica de La Escuela de
Medicina UCR*, 6(4), 48–60. Retrieved from
<http://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr164g.pdf>

Bravo, T. C. (2003). Criptococosis en la era del sida. *Rev Mex Patol Clin*, 50(1), 33–40.
Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2003/pt031e.pdf>

César, J., Olivares, J., Ruiz Orozco, L., Esther, L., Gallegos, D., Alicia, R., ... Moreno, J. C.
(2011). Abordaje de la meningitis tuberculosa en el adulto inmunocompetente. *Revista de
Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 16(3), 173–176.

Cruz, W. De, & Castañeda, M. (2008). Características clínicas y tratamiento de la neurosífilis en un hospital público, Callao 1997-2007. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 25(4), 369–373. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2008.254.1299>

De Oliveira, J. F., Greco, D. B., Oliveira, G. C., Christo, P. P., Crosland Guimarães, M. D., & Corrêa-Oliveira, R. (2006). Neurological disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment: A Brazilian experience. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 39(2), 146–151.

Et, I., & De, I. (2006). Infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, 1995-2005 Opportunistic infections of the Central Nervous System (CNS) occurring in HIV infected patients from Erasmo Me. *Infectio*, 10(4), 226–231.

Ghafouri, M., Amini, S., Khalili, K., & Sawaya, B. E. (2006). HIV-1 associated dementia: Symptoms and causes. *Retrovirology*, 3, 1–11. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-3-28>

INFORME GAM ECUADOR. (2017), 1–65.

J.M. Pascual-Garvi a, F. González-Llanos b, R. Prieto-Arribas c, S. Cerdán d, J. M. R. (1981). La barrera hematoencefálica: desarrollo de una estructura que permite la heterogeneidad funcional del sistema nervioso central. *Anxiety: New Research and Changing Concepts.*, 38(6), 11.

Jurado, R., & Walker, H. K. (1969). Laboratory 74, 371–382.

Kausadikar, S., Chandak, A., & Jha, P. (2016). Neurological manifestations in HIV positive patients attending tertiary care teaching hospital in Western India. *International Journal of Advances in Medicine*, 3(4), 1055–1058. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20163748>

López-Silva, S. (2014). *Análisis del Líquido Cefalorraquídeo y otros Líquidos Orgánicos: Manual para su estudio e interpretación Consultorios asociados a farmacias: Operación y efecto en los Servicios de Salud View project OBSERVATORIO DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO (OGRO): Mod.* <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.3410.6409>

Luma, H. N., Tchaleu, B. C. N., Ngahane, B. H. M., Temfack, E., Doualla, M. S., Halle, M. P., ... Koulla-Shiro, S. (2013). Tuberculous meningitis: Presentation, diagnosis and outcome in hiv-infected patients at the douala general hospital, cameroon: A cross sectional study. *AIDS Research and Therapy*, *10*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1742-6405-10-16>

Maschke, M., Kastrup, O., Esser, S., & Ross, B. (2000). Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since ..., 376–380.

Navigation, S., & Route, N. S. (n.d.). *Harrison Principios de Medicina Interna*.

Neiva, D. (2015). Infectio Asociación Colombiana de Infectología, *19*(2), 52–59.

Ortega P., R., & Awad R., P. (2009). Sífilis en pacientes portadores de VIH o con SIDA en un servicio de enfermedades de transmisión sexual. *Rev. Chil. Dermatol*, *25*(1), 32–36. Retrieved from <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-525457>

Polizopoulou, Z. S. (2014). Cerebrospinal fluid analysis. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, *65*(3), 215–224.

Raben, D. (2013). The HIV in Europe Initiative.

Rivas González, P., & Fernández Guerrero, M. L. (2005). Las infecciones del sistema nervioso central en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad¹Es. *Rev. Clín. Esp. (Ed. Impr.)*, *205*(6), 278–282. <https://doi.org/10.1157/13076151>

- Rojas, William. Anaya, Juan. Aristizabal, B. (2013). Inmunología de Rojas, 84, 487–492. Retrieved from <http://ir.obihiro.ac.jp/dspace/handle/10322/3933>
- Sánchez, T., Soriano, M. J., Almarza, J. L., Cámara, M., & Paricio, P. (2000). Diagnóstico de toxoplasmosis cerebral en un paciente inmunocompetente. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 18(1), 46. Retrieved from <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-diagnostico-toxoplasmosis-cerebral-un-paciente-8531>
- Sicer, M., & VIH, I. (2012). Criptococosis Meningea En Pacientes Infectados Por El Vih. *Clinica-Unr.Com.Ar*. Retrieved from http://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/Graduados/maxi_sicer.pdf
- Singh, R., Kaur, M., & Arora, D. (2011). Neurological complications in late-stage hospitalized patients with HIV disease. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 14(3), 172–177. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.85878>
- Tan, I. L., Smith, B. R., von Geldern, G., Mateen, F. J., & McArthur, J. C. (2012). HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *The Lancet Neurology*, 11(7), 605–617. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70098-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70098-4)
- Tsai, Y. T., Chen, Y. C., Hsieh, C. Y., Ko, W. C., & Ko, N. Y. (2017). Incidence of Neurological Disorders among HIV-Infected Individuals with Universal Health Care in Taiwan from 2000 to 2010. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 75(5), 509–516. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001448>
- UNAIDS. (2017).
- Venkatesh, B., Scott, P., & Ziegenfuss, M. (n.d.). Cerebrospinal Fluid in Critical Illness, 4029.

Vih, V. D. E. L., Vih, E. D. E. L., Vih, G. D. E. L., Replicativo, C., Vih, D. E. L., En, E., ...
Fármacos, V. I. H. Y. (n.d.). Virología del vih, 1–28.