

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
Trabajo de investigación. Convocatoria Septiembre
2010.

- **Autor:** María del Mar Riveiro Barciela
- **Título:** Incidencia, pronóstico y evolución clínica, inmunológica y virológica de las infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con infección por VIH en la era del tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Relación con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica
- **Director:** Vicenç Falcó Ferrer

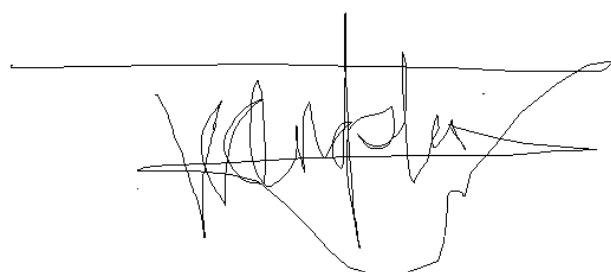
**CERTIFICADO DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TRABAJO DE
INVESTIGACIÓN**

Vicenç Falcó Ferrer, profesor del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona,

HACE CONSTAR,

Que el trabajo titulado “Incidencia, pronóstico y evolución clínica, inmunológica y virológica de las infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con infección por VIH en la era del tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Relación con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica” ha sido realizado bajo mi dirección por la licenciada María del Mar Riveiro Barciela, hallándose en condiciones de poder ser presentado como un trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna/Diagnóstico por Imagen (curso 2009-2010), en la convocatoria de septiembre.

Barcelona, a treinta y uno de agosto de dos mil diez.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Vicenç Falcó Ferrer", is written over a horizontal line. The signature is fluid and cursive, with a prominent initial 'V' and 'F'.

ÍNDICE:

- 1. RESUMEN**
- 2. INTRODUCCIÓN**
- 3. OBJETIVOS**
- 4. MATERIAL Y MÉTODOS.**
 - 3.1 Variables
 - 3.2 Definiciones
 - 3.3 Análisis estadístico
- 5. RESULTADOS:**
 - 5.1 Incidencia
 - 5.2 Características generales
 - 5.3 Características inmunológicas
 - 5.4 Características basales según el tipo de infección oportunista del SNC
 - 5.5 Evolución y pronóstico de las infecciones oportunistas del SNC
 - 5.5.1 Datos evolutivos de la toxoplasmosis cerebral
 - 5.5.2 Datos evolutivos de la meningitis criptocócica
 - 5.5.3 Datos evolutivos de la meningitis tuberculosa
 - 5.5.4 Datos evolutivos de la leucoencefalopatía multifocal progresiva
 - 5.6 Supervivencia global e individualizada de las infecciones oportunistas del SNC
 - 5.7 Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI)
 - 5.7.1 Incidencia, características clínicas, inmunológicas y virológicas de los casos de SIRI
 - 5.7.2 Evolución del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica y comparativa con los casos sin SIRI
- 6. DISCUSIÓN**
- 7. CONCLUSIONES**
- 8. BIBLIOGRAFÍA**
- 9. ANEXOS**

1. RESUMEN

El objetivo de este trabajo es analizar la incidencia y evolución clínica, inmunológica y virológica de las principales infecciones del SNC (toxoplasmosis, meningitis criptocócica, meningitis tuberculosa y leucoencefalopatía multifocal progresiva-LMP) en los pacientes con infección por VIH en la era de terapia antirretroviral de alta eficacia (TARGA) y la relación con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI).

Métodos: análisis retrospectivo de todos los casos de las mencionadas infecciones oportunistas del SNC en el Hospital Vall d'Hebron en el período del 2000 al 2008.

Resultados: se documentaron un total de 101 pacientes con infecciones oportunistas del SNC (35 casos de toxoplasmosis, 22 meningitis criptocócicas, 10 meningitis tuberculosas y 34 casos de LMP). Tras la introducción de la TARGA, se objetivó una disminución progresiva de la incidencia global de las infecciones oportunistas del SNC. La media de supervivencia global fue de 20,8 meses, siendo la LMP la de peor pronóstico con una supervivencia media de 17,3 meses.

Se documentaron 14 casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica, correspondientes 9 de ellos a SIRI paradójico y 5 a SIRI desenmascarado. Estos pacientes presentaron una recuperación inmunológica más rápida, sin asociarse a una mayor mortalidad, siendo la supervivencia media de 25,5 meses en comparación con los 20,08 meses de los pacientes que no presentaron SIRI.

Conclusiones: la introducción del TARGA ha supuesto una reducción significativa de la incidencia de todas de infecciones oportunistas del SNC. La aparición de SIRI se asoció a una recuperación inmunológica más rápida, sin asociarse a una mayor mortalidad.

2. INTRODUCCIÓN

La introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARGA) ha disminuido notablemente la incidencia de las infecciones oportunistas, la progresión a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y la mortalidad global en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{1, 2}. Sin embargo, a pesar de la clara mejoría en la supervivencia que ha supuesto la introducción

a mediados de la década de los noventa de la TARGA, la morbilidad y mortalidad asociada al SIDA todavía es importante. Entre sus complicaciones más comunes se encuentran las patologías neurológicas. Se estima que un 75-90% de los pacientes con SIDA presentan síntomas neurológicos en el transcurso de la enfermedad³, siendo en el 10-20% de los casos la primera manifestación de SIDA⁴. Aproximadamente el 30% de la mortalidad en la infección por el VIH es atribuible a enfermedades neurológicas⁵.

En los últimos años se ha objetivado en los países desarrollados una marcada disminución de la incidencia de prácticamente todas las infecciones oportunistas (IOs) del sistema nervioso central⁶. Por el contrario, el espectro de estas IOs en los pacientes con SIDA se ha mantenido estable. La Toxoplasmosis Cerebral, Meningitis Criptocócica y Tuberculosa y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) continúan siendo las patologías más frecuentes, desconociéndose cómo modifican exactamente el pronóstico de estos pacientes en la época TARGA.

Al mismo tiempo que se comprobaba que el tratamiento con TARGA generaba respuestas inmunológicas protectoras contra una gran variedad de patógenos, constatándose disminución de los niveles de RNA VIH-1 e incremento del recuento de linfocitos CD4+, se observó que algunos pacientes presentaban una reacción inflamatoria patológica dirigida hacia infecciones latentes o previamente diagnosticadas. Este hecho ha recibido múltiples denominaciones, incluyendo enfermedad de restitución inmune o síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI), el cual abarca un amplio espectro de presentaciones clínicas, desde el empeoramiento de una enfermedad oportunista previamente tratada, la presentación atípica de una infección oportunista o incluso enfermedades autoinmunes. A día de hoy, se desconoce cual es la verdadera incidencia del SIRI en los pacientes que inician TARGA tras el diagnóstico de una IOs del SNC o cómo puede afectar esta respuesta inflamatoria en el pronóstico de los pacientes con SIDA. Así mismo, todavía están por determinar cuales son los factores de riesgo que se asocian con una mayor incidencia del SIRI, habiendo sido propuestos como tales el inicio precoz del tratamiento antirretroviral tras el diagnóstico de una IO^{7, 11, 14}, un recuento muy bajo de linfocitos CD4+ al inicio de la TARGA, un rápido descenso del número de copias de RNA VIH-1 con el tratamiento antirretroviral^{7, 8, 9} o no haber recibido previamente TARGA^{7, 9, 11}.

3. OBJETIVOS

Analizar la incidencia de nuevos casos, las características basales y el pronóstico, respuesta inmunológica, virológica y clínica a corto, medio y largo plazo de los pacientes afectos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana con las siguientes infecciones oportunistas que afectan al SNC:

- Meningitis Tuberculosa.
- Toxoplasmosis cerebral.
- Meningitis criptocócica.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Analizar la incidencia, evolución inmunológica, virológica y clínica, y el pronóstico de los pacientes con SIDA diagnosticados de alguna de las infecciones oportunistas del SNC anteriormente citadas y que, tras el inicio de la TARGA presentan un empeoramiento del cuadro neurológico compatible con SIRI paradójico, así como de aquellos casos de SIRI desenmascarado.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se han analizado todos los casos de infecciones oportunistas del sistema nervioso central de los años 2000 al 2008 atendidas en el servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Vall d'Hebron (HVH).

Se han incluido todos los pacientes diagnosticados de las siguientes enfermedades;

- Toxoplasmosis cerebral.
- Meningitis criptocócica.
- Meningitis tuberculosa.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

3.1 Variables

De cada paciente se han recogido las siguientes variables según un protocolo preestablecido (anexo 1):

- Variables epidemiológicas (sexo, edad, factor de riesgo transmisión VIH, antecedente de enfermedades oportunistas previas, coinfección por VHB o VHC).
- Datos Relativos a la infección por VIH (CD4, CV, e Índice funcional de Karnofsky al diagnóstico de la infección oportunista, evolución inmunológica, virológica y clínica a los 3,6, 12, 24 y 36 meses, evolución final (éxitus o pérdida de seguimiento), aparición de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI)).

En los pacientes diagnosticados de SIRI se han recogido las siguientes variables (anexo 2):

- Datos clínicos de las manifestaciones presentadas durante la infección oportunista del SNC en los casos de SIRI diferido, y de las manifestaciones clínicas del cuadro de SIRI. Datos relativos al estado inmunológico y virología al diagnóstico de la infección oportunista del SNC y SIRI.
- Datos cronológicos (días de evolución entre el inicio de TARGA y el inicio de la clínica de SIRI; días de evolución entre el diagnóstico de la infección oportunista y el inicio del empeoramiento neurológico en los casos de SIRI diferido).
- Datos terapéuticos (tipo TARGA, tratamiento del SIRI).
- Datos evolutivos (complicaciones del SIRI, mortalidad asociada).

3.2 Definiciones

El diagnóstico de LMP se ha realizado en base a la presencia de focalidad neurológica progresiva y lesiones desmielinizantes sugestivas en la RMN cerebral (lesiones asimétricas y bien definidas, hiperintensas en T2 e hipointensas en T1, sin efecto masa y localizadas a nivel de la sustancia blanca) ^{10, 11, 24}.

La toxoplasmosis cerebral se ha definido como cuadro de focalidad neurológica de instauración progresiva asociada a lesiones en parénquima cerebral con captación de contraste en forma de anillo en el TC o RMN y respuesta favorable tras dos semanas de tratamiento específico ²⁴.

La meningitis criptocócica se ha diagnosticado en aquellos casos que presentaban clínica de cefalea, junto con visualización de *Cryptococcus neoformans* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante tinta china, detección del antígeno criptocócico en LCR mediante aglutinación o cultivo de LCR positivo para *C. Neoformans* ²⁴.

Por último, el diagnóstico de meningitis tuberculosa se ha definido como cuadros de cefalea, asociados a pleocitosis linfocitaria con elevación de proteínas y niveles bajos de

glucosa en el LCR, junto con demostración de *Mycobacterium tuberculosis* en el LCR (cultivo, tinción de Zhiel-Nielsen o PCR)²⁴.

Se ha diagnosticado un caso como síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica cuando cumplía los siguientes criterios^{2, 9, 12, 13}.

1. Empeoramiento clínico y radiológico tras el inicio de la TARGA.
2. Aumento de CD4 y descenso significativo de la carga viral tras el inicio de la TARGA.
3. Exclusión de una nueva infección oportunista, curso esperado de una infección oportunista previa o toxicidad farmacológica.

Se han catalogado como SIRI paradójico aquellos casos en los que se diagnosticó una enfermedad oportunista del SNC y, tras una mejoría inicial, presentaron un empeoramiento del cuadro neurológico tras el inicio de la TARGA coincidiendo con un aumento en la cifra de linfocitos CD4 y una disminución significativa de la carga viral.

Se han definido como SIRI desenmascarado aquellos pacientes que, estando previamente asintomáticos y habiendo iniciado TARGA, presentan un cuadro clínico y radiológico compatible con una infección oportunista del SNC, siendo los cultivos y el resto de estudios negativos para una infección activa, coincidiendo con un aumento en la cifra de linfocitos CD4 y una disminución significativa de la carga viral.

El Índice de Karnofsky se eligió como escala funcional para valorar la situación clínica de los pacientes al diagnóstico de la infección oportunista, siendo sus valores los que se recogen en la siguiente tabla:

100	Normal, no presenta signos o síntomas de la enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal; signos y síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, sin embargo puede cuidarse de la mayoría de sus necesidades.
50	Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos.

40	Encamado, necesita cuidado y atenciones especiales.
30	Invalidez severa, hospitalización indicada.
20	Inválido grave, necesita hospitalización y tratamiento general de sostén.
10	Muy grave, rápida progresión de la enfermedad.
0	Muerte.

3.3 Análisis estadístico

En primer lugar se calculó la incidencia de casos del total de las infecciones del SNC, así como de cada una de ellas, basándonos en el total de pacientes afectos de VIH controlados en los años correspondientes en el HVH. La incidencia se expresa en número de casos por cada 100.000 personas/año. Con dichos datos se ha realizado la línea de tendencia lineal tanto del total de infecciones oportunistas, como de cada una de ellas por separado.

El análisis de la evolución virológica de los pacientes se ha realizado por 2 métodos. En primer lugar, se ha realizado un análisis teniendo en cuenta únicamente los pacientes que estaban recibiendo tratamiento antirretroviral en cada momento (análisis de pacientes tratados). Por otra parte, también se realizó un análisis por intención de tratar, en el que todos los pacientes que habían abandonado el tratamiento por cualquier causa (éxitus, pérdida de seguimiento o intolerancia) se consideraron como fracasos del tratamiento.

La descripción de las variables cuantitativas se ha expresado con la mediana y el rango intercuartílico (percentil 25 y 75). Las variables categóricas se expresaron como valores y porcentajes.

La comparación entre variables categóricas se ha realizado mediante el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher si alguna de las variables esperadas era inferior a 5. Para la comparación de las variables cuantitativas se ha realizado el test de ANOVA de comparación de medias cuando se comparaban más de 2 variables, y tests no paramétricos (U de Mann- Whitney) para las comparaciones binarias. Se ha considerado significativo un valor de $p < 0.05$.

Se han realizado curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, y se ha estimado la supervivencia media tanto para el total de las infecciones oportunistas del SNC, como de cada una de ellas por separado. Las curvas de supervivencia se han comparado mediante el método de log- rank test.

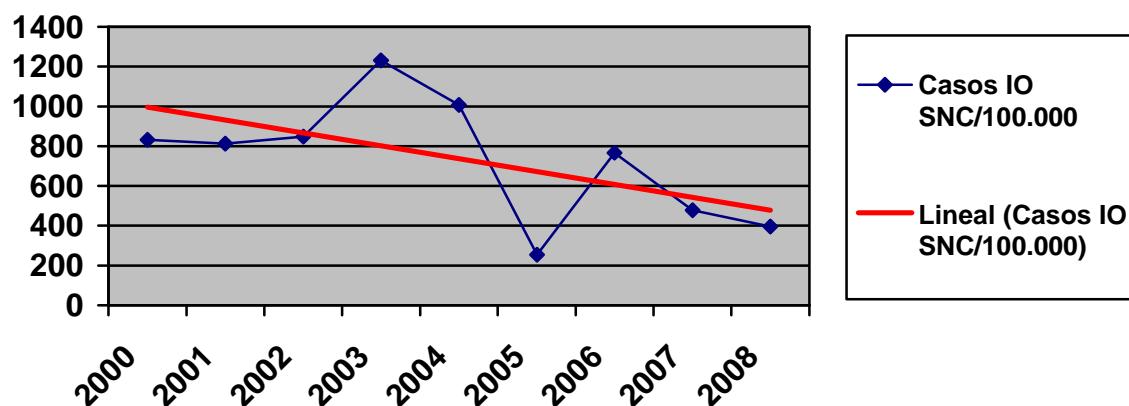
5. RESULTADOS

5.1 Incidencia

Durante el periodo de estudio se ha observado, tras un primer aumento inicial, una tendencia la disminución de la incidencia total de casos de infecciones oportunistas del SNC. A continuación se recoge el número total de casos de infecciones oportunistas del SNC recogidas en cada año del 2000 al 2008, así como la incidencia por cada 100.000 pacientes afectos de VIH.

	Nº casos	Nº pacientes VIH activos	Casos IO SNC/100.000 VIH
2000	11	1320	833
2001	11	1350	814
2002	12	1415	848
2003	18	1461	1232
2004	15	1487	1008
2005	4	1569	254
2006	13	1696	766
2007	9	1880	478
2008	8	2017	396

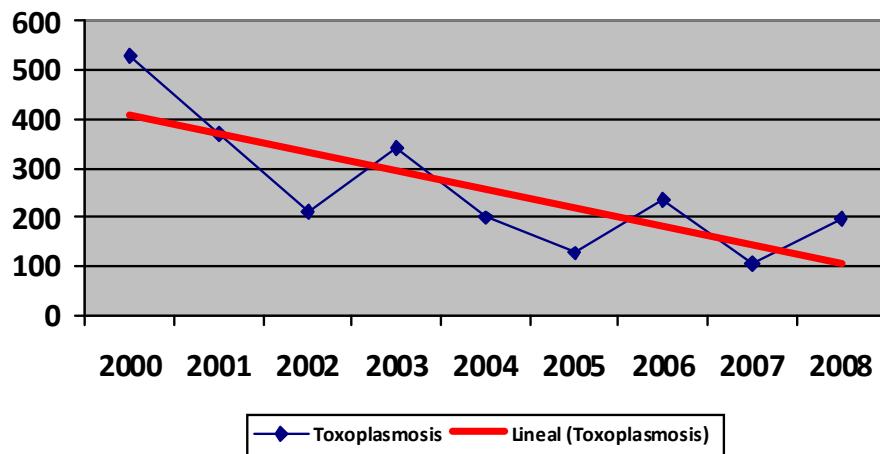
**Incidencia del total de las IO del SNC del 2000 al 2008
y curva de tendencia lineal**



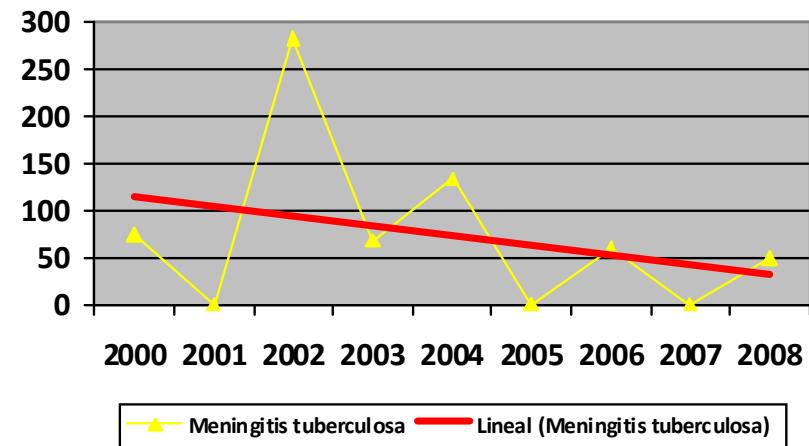
En total, durante el período del 2000 al 2008, se han recogido 35 casos de toxoplasmosis, 22 de meningitis criptocócica, 10 de meningitis tuberculosa y 34 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Analizando por separado la incidencia de cada una de las diferentes IO del SNC, se observa una tendencia a la disminución de la incidencia global con el paso de los años, salvo en el caso de la LMP y de la meningitis criptocócica, en los que la línea de tendencia lineal es menos marcado que en el resto de infecciones. A continuación se recogen los gráficos que muestran el número de casos anuales y la línea de tendencia de cada una de las infecciones oportunistas del SNC.

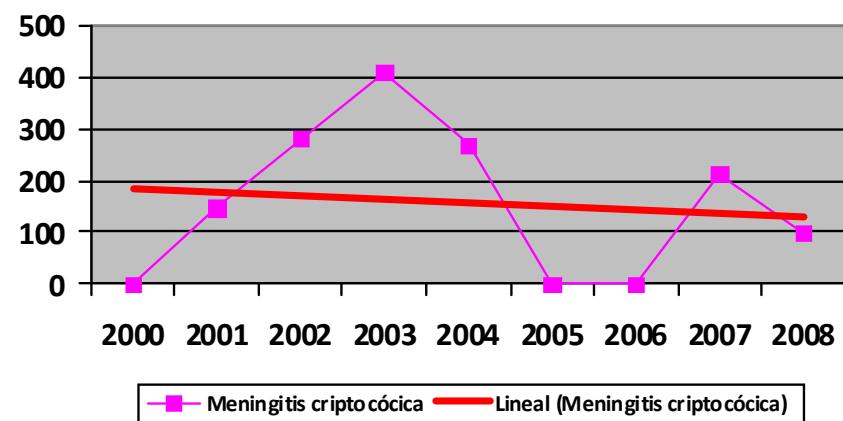
Incidencia de las toxoplasmosis y línea de tendencia



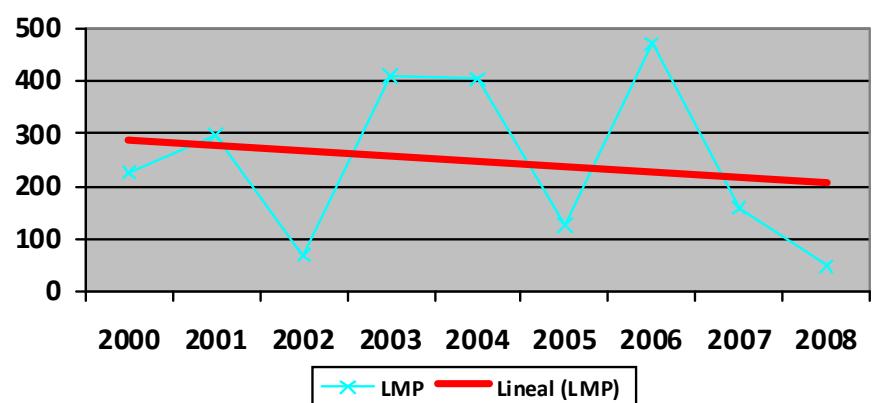
Incidencia de las meningitis tuberculosas y línea de tendencia



Incidencia de las meningitis criptocócicas y línea de tendencia



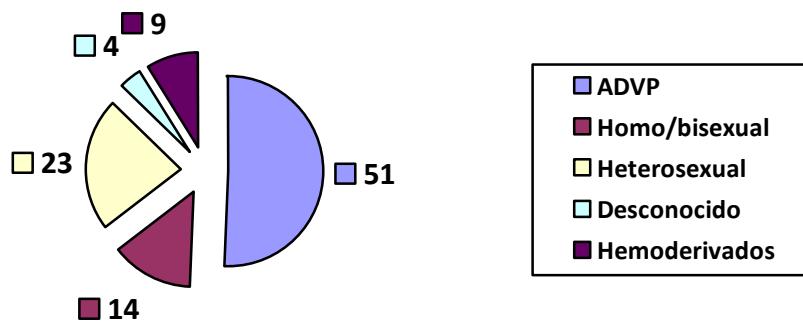
Incidencia de la LEMP y línea de tendencia



5.2 Características generales

En relación al sexo, un 76,2% de los 101 pacientes incluidos (77 casos) eran hombres. Entre los factores de riesgo que se asociaban a la infección por VIH, la causa más frecuente de contagio fue el uso de drogas por vía parenteral (51%), tal y como se cita en la siguiente figura.

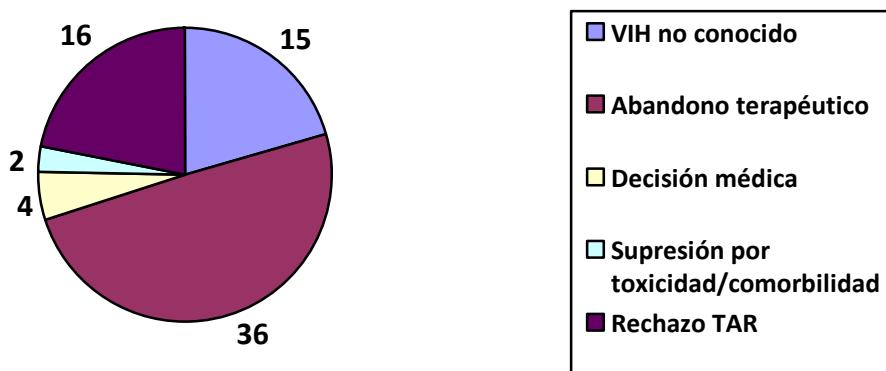
Factores de riesgo asociados a la infección por VIH



De los pacientes infectados por VIH incluídos en el estudio, 86 de ellos ya habían sido diagnosticados previamente a presentar la infección oportunista del SNC, siendo en 15 de ellos la primera manifestación del síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida. Del total de los 101 pacientes que presentaron alguna de las 4 IO del SNC, un 27,7% (28 pacientes) estaban recibiendo tratamiento antirretroviral al diagnóstico de la infección oportunista.

En el siguiente gráfico se recogen las principales razones para no recibir TARGA, siendo la causa más prevalente el abandono terapéutico (35,6%).

Motivos para no recibir TARGA al diagnóstico de la IO del SNC



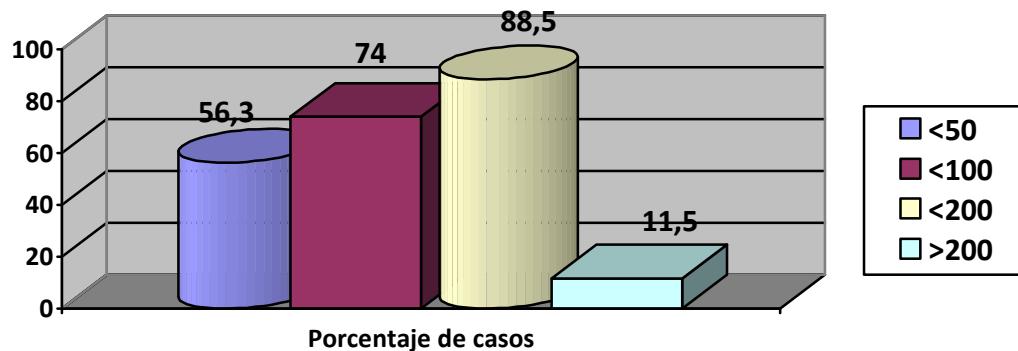
Hasta un 43,6% de los pacientes tenía antecedentes de una o más enfermedades oportunistas previas, siendo más frecuente el antecedente en el caso de la toxoplasmosis (19 de 35 casos) y menos en la LMP (11 de 34 casos).

En relación a otras coinfecciones, hasta un 65,3% de los pacientes presentaban infección crónica por el virus de la hepatitis C, y hasta el 18,8% tenían serología positiva para el antígeno de superficie de la hepatitis B.

5.3 Características inmunológicas

La mediana de recuento de linfocitos CD4 al diagnóstico del total de las 4 infecciones oportunistas del SNC analizadas fue de 40, abarcando el rango intercuartílico de 11,25 a 106. En el siguiente gráfico se recoge el porcentaje de pacientes cuyo recuento de linfocitos CD4 era menor de 50, menor de 100 o mayor de 200 al diagnóstico, correspondiendo la mayoría de los pacientes de este último grupo a casos de síndrome de reconstitución inmunológica (SIRI) o meningitis tuberculosa.

Cifra de linfocitos CD4+ al diagnóstico de la IO del SNC

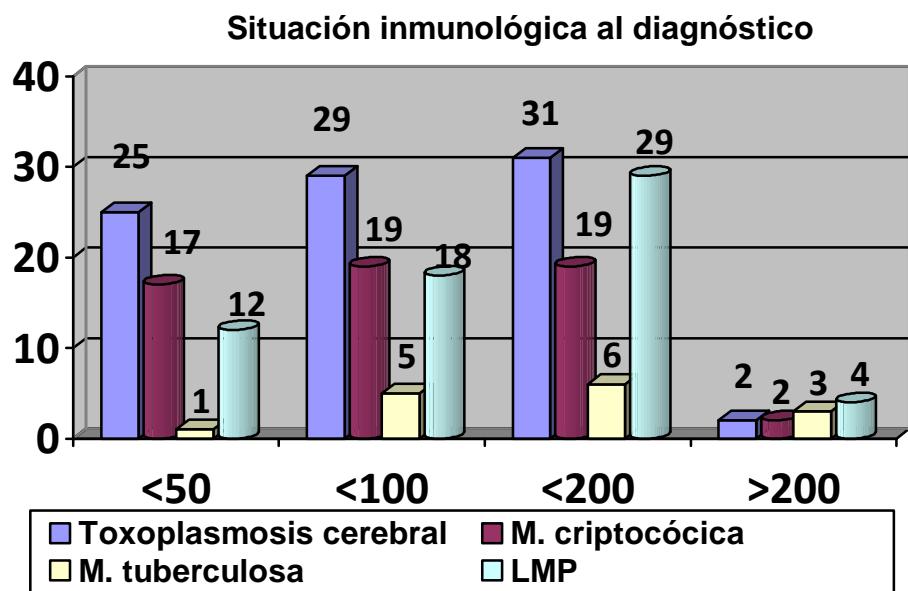


5.4 Características basales según tipo de infección oportunista del SNC.

En la siguiente tabla se recoge un resumen de las características inmunológicas de los pacientes al diagnóstico, recogiendo el número de casos, y los datos correspondientes a la mediana, y rango intercuartílico al diagnóstico. A destacar, que la comparación de medias de la cifra de linfocitos de CD4 al diagnóstico de las 4 infecciones oportunistas del SNC analizadas no fue significativa.

	Toxoplasmosis	M. criptocócica	M. tuberculosa	LMP
Número casos	35	22	10	34
Válidos	33	21	9	33
Mediana CD4	24	24	95	90
Percentil 25	8,5	11	73	27
Percentil 75	57	43,5	314	135

Analizando por separado cada una de las cuatro infecciones oportunistas del SNC estudiadas, se ha objetivado que la mayoría de los pacientes presentaban al diagnóstico una cifra de linfocitos CD4 inferior a 100, principalmente en los casos de toxoplasmosis y de meningitis criptocócica. En el gráfico siguiente se recoge agrupados por grupos, la cifras de CD4 al diagnóstico.



También se ha valorado la situación clínica de cada uno de los pacientes al diagnóstico de la infección oportunista del SNC, según el Índice funcional de Karnofsky, cuyos datos se recogen en la siguiente tabla:

	Toxoplasmosis	M. criptococcica	M. tuberculosa	LMP
Número casos	35	22	10	34
Mediana	70	80	45	60
Percentil 25	60	70	40	50
Percentil 75	80	90	62,5	70

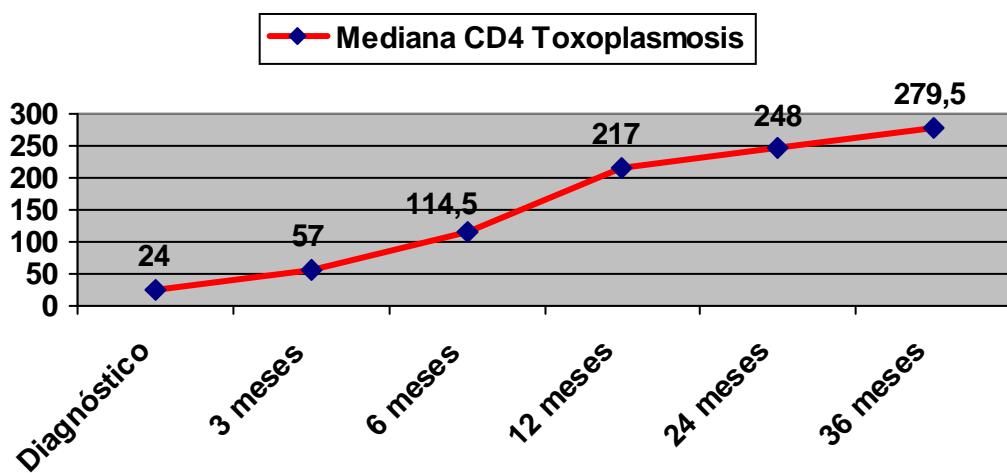
De dichos datos se puede concluir que, de las 4 infecciones oportunistas del SNC analizadas la que menor puntuación presenta a su diagnóstico y, por tanto, mayor repercusión clínica, es la meningitis tuberculosa. La comparación de medias de índice funcional de Karnofsky al diagnóstico fue significativa. Posteriormente se realizó comparación de medias mediante la prueba U de Mann-Whitney, siendo significativa la comparativa de medias del índice de Karnofsky entre la meningitis tuberculosa tanto con la toxoplasmosis cerebral como con la meningitis criptocócica, de la leucoencefalopatía multifocal progresiva con la meningitis criptocócica como con la toxoplasmosis, así como la comparación de media de Karnofsky entre la toxoplasmosis y la meningitis criptocócica.

5.5 Evolución y pronóstico de las infecciones oportunistas del SNC.

A continuación se analizará la evolución clínica, inmunológica y virológica de las diferentes infecciones oportunistas del SNC a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses de seguimiento, valorando su situación (según si presentaron curación sin secuelas, mejoría, estabilización clínica, empeoramiento o éxitus), estado inmunológico según el número de linfocitos CD4 y situación inmunológica, valorando cuántos pacientes presentaban carga viral indetectable en dichos períodos de seguimiento.

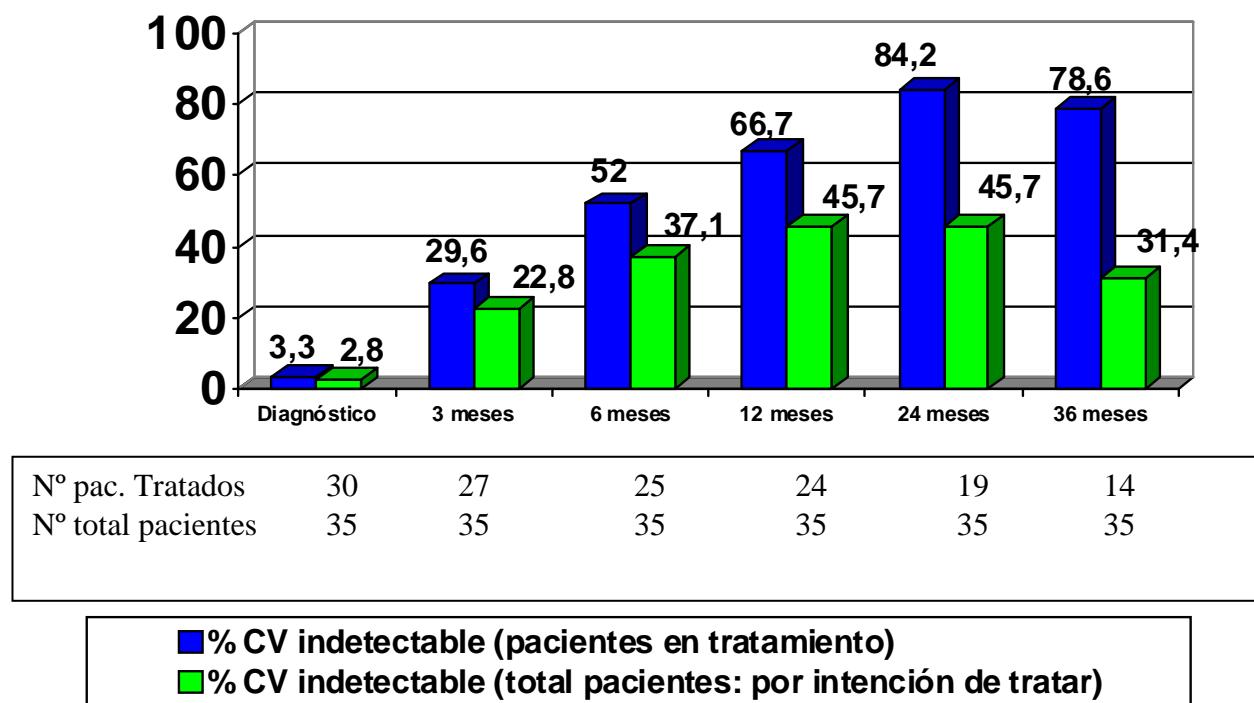
5.5.1 Datos evolutivos de la toxoplasmosis cerebral.

Con respecto a la evolución de inmunológica de los pacientes que fueron diagnosticados de toxoplasmosis cerebral, a continuación se recoge un gráfico con la mediana de la cifra de CD4 a lo largo de los 36 meses de seguimiento, indicándose debajo el número de pacientes de los que se disponía de estudio de poblaciones linfocitarias



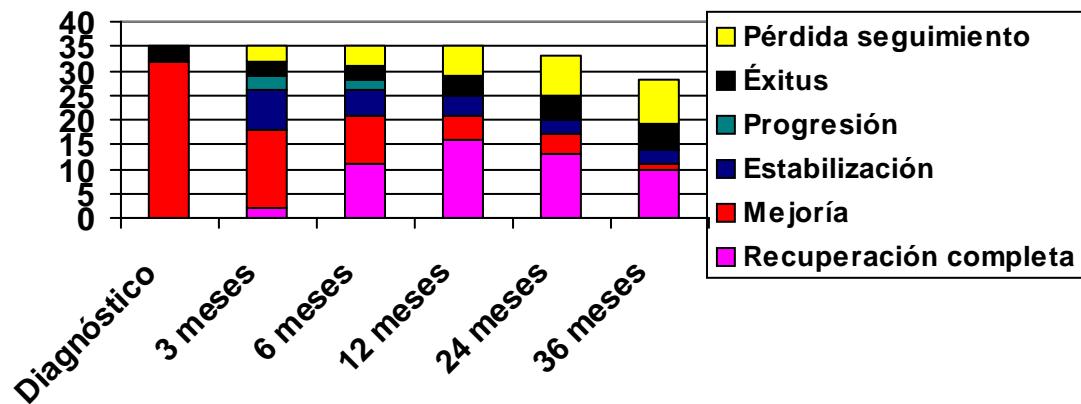
A continuación, se recoge un gráfico que muestra la evolución virológica de los pacientes diagnosticados del período del 2000 al 2008 de toxoplasmosis cerebral. En primer lugar (columna azul) aparece el porcentaje de pacientes que presentaba carga viral indetectable, en comparación con el total de pacientes tratados (un único paciente, que corresponde a un caso de síndrome de reconstitución inmunológica). La segunda columna (verde) corresponde al porcentaje de pacientes con carga viral indetectable, con respecto al total de casos afectos de toxoplasmosis cerebral.

Evolución virológica toxoplasmosis



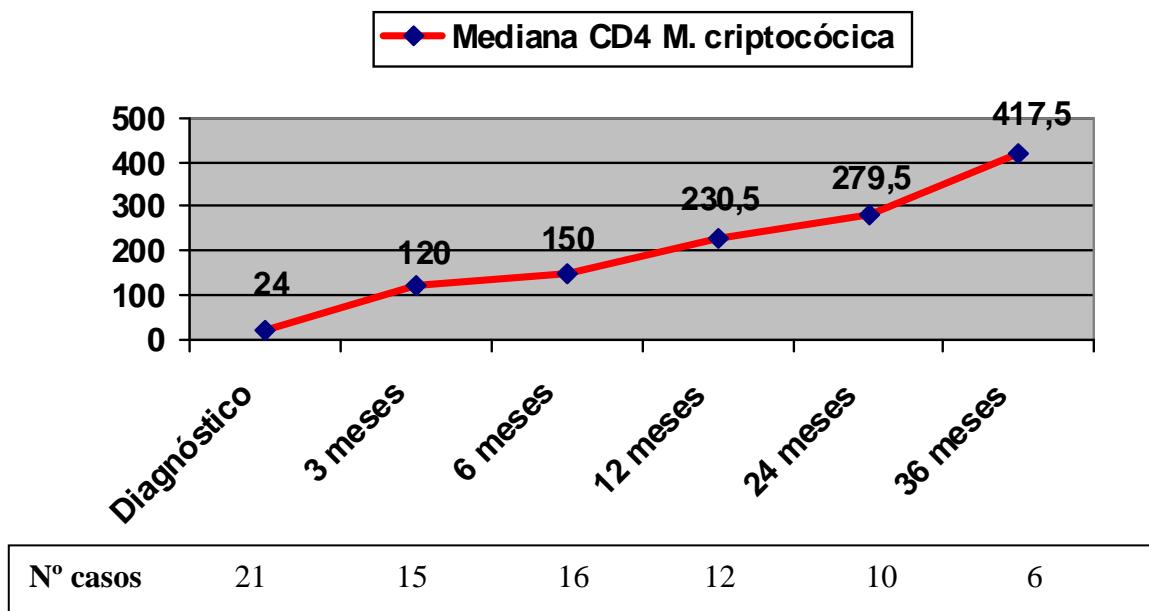
La evolución clínica de los pacientes se clasificó en varias categorías, en función de si los pacientes presentaban recuperación completa de la clínica con la que se presentó la toxoplasmosis cerebral, mejoría, estabilidad, progresión de la enfermedad o si fueron éxitus o pérdida de seguimiento, tal y como se representa en el siguiente gráfico (salvo para aquellos pacientes diagnosticados en el 2007 o 2008 que todavía no han completado todos los meses de seguimiento.)

Evolución clínica de la toxoplasmosis cerebral



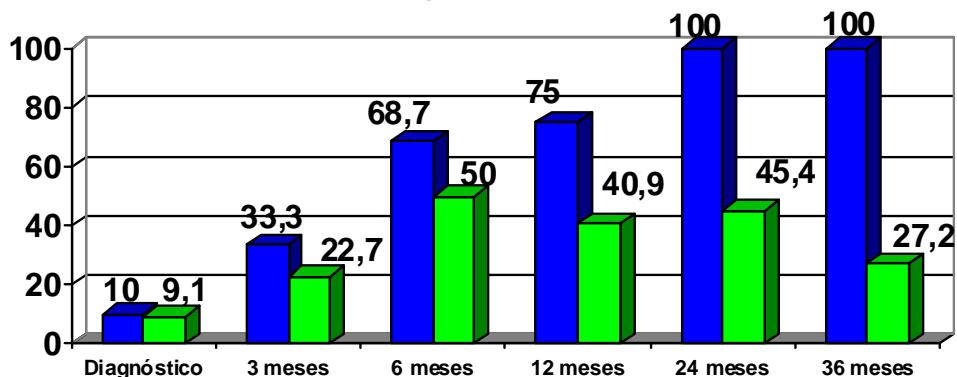
5.5.2 Datos evolutivos de la meningitis criptocócica.

En total se recogieron 22 casos de meningitis criptocócica en el período del 2000 al 2008, siendo la siguiente la mediana de linfocitos de CD4 al diagnóstico de dicha infección oportunista, así como los datos inmunológicos evolutivos a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses de seguimiento, que corresponden al número de casos que se indican bajo el gráfico.



La evolución virológica, destacando los pacientes que presentaban carga viral indetectable al diagnóstico y durante el seguimiento, se recoge en el siguiente gráfico.

Evolución virológica M. criptocócica

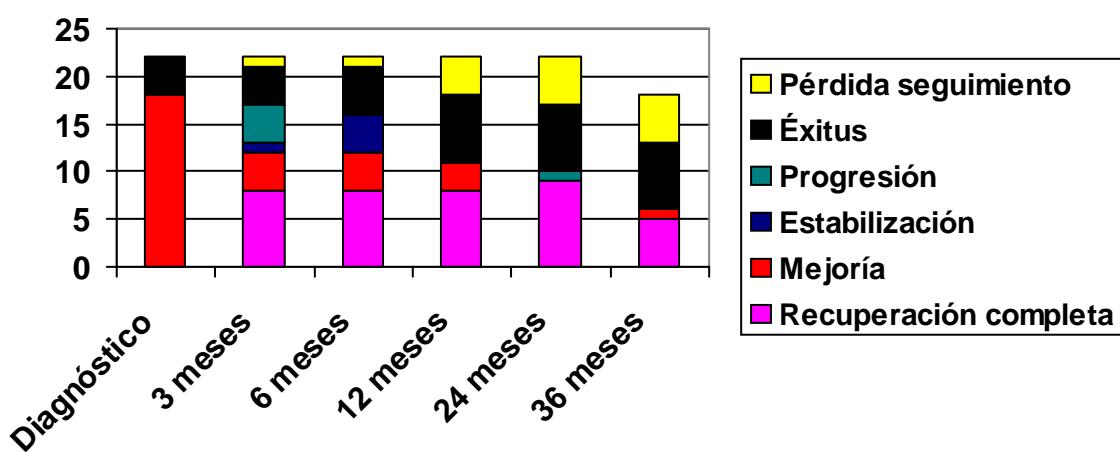


Nº pac. tratados	20	15	16	12	10	6
Nº total pacientes	22	22	22	22	22	22

█ % CV indetectable (pacientes tratados)
█ % CV indetectable (total pacientes M. criptococcica)

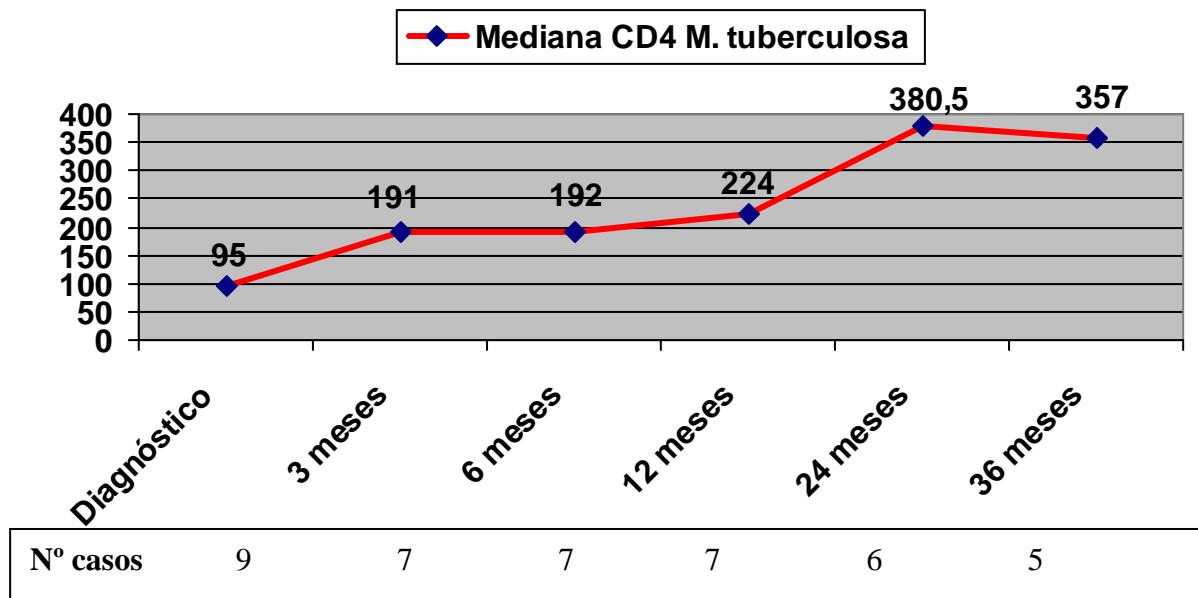
La evolución clínica, partiendo de si los pacientes mejoraron durante el ingreso correspondiente a la toxoplasmosis o si por el contrario fueron éxitus, se recoge en el siguiente gráfico. Destacar que en la evolución a los 36 meses hay 4 pacientes de los que no se dispone de datos ya que todavía no han completado los 3 años de seguimiento.

Evolución clínica de la meningitis criptococcica



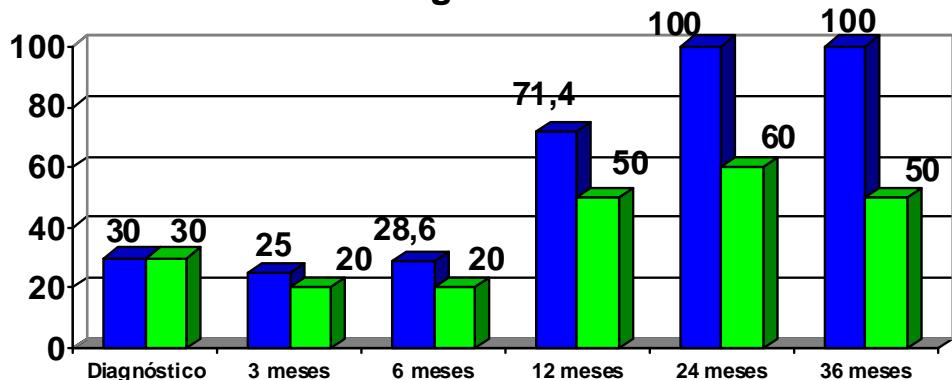
5.5.3 Datos evolutivos de la meningitis tuberculosa.

Se han recogido 10 casos de meningitis tuberculosa, siendo la evolución de la mediana de linfocitos CD4 la que se muestra en el siguiente gráfico, con los datos correspondientes al número de pacientes de los que se disponía de datos de poblaciones linfocitarias.



En cuanto a la evolución inmunológica, a continuación se representan el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable, con respecto tanto al total de pacientes diagnosticados de meningitis tuberculosa, como al número de pacientes tratados.

Evolución virológica M. tuberculosa

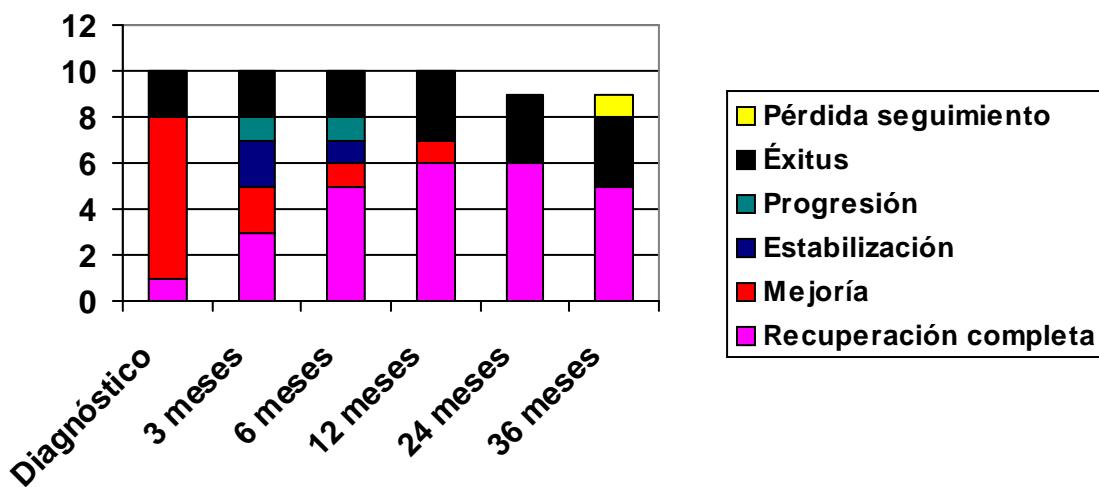


Nº pac. tratados	10	8	7	7	6	5
Nº total pacientes	10	10	10	10	10	10

█ % CV indetectable (pacientes tratados)
█ % CV indetectable (total pacientes M. tuberculosis)

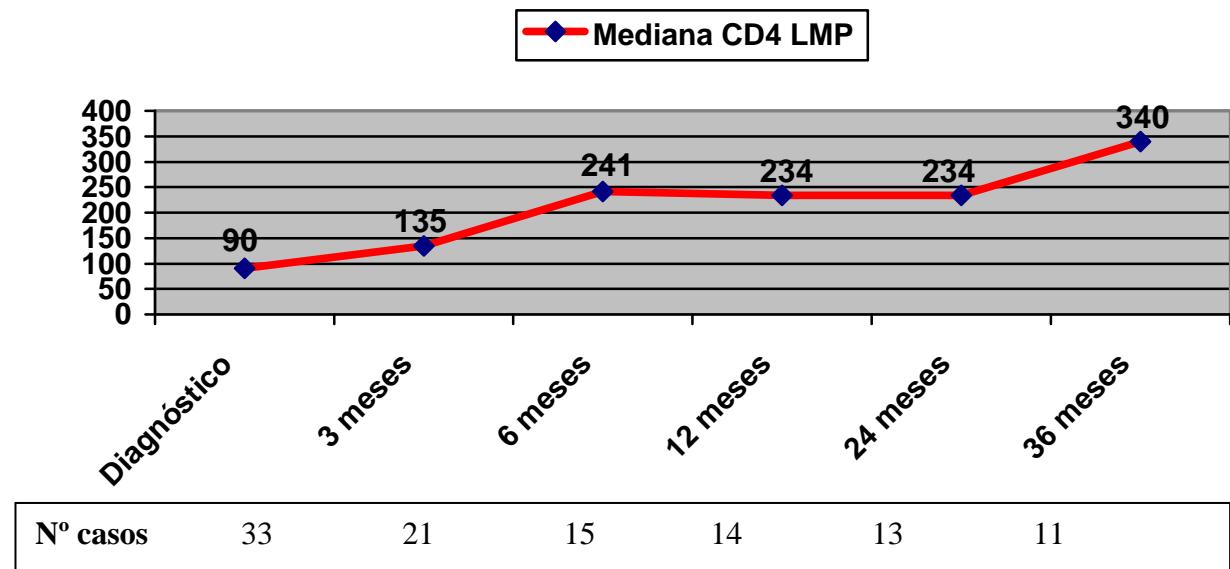
La evolución clínica, tal y como se ha representado previamente para las otras infecciones oportunistas del SNC, se ha dividido en mejoría o éxitos al diagnóstico, valorando a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses, si las manifestaciones de la infección oportunista mejoraba, se resolvían por completo, se estabilizaban, progresaban, o si eran éxitos o pérdida durante el seguimiento (salvo para el paciente diagnosticado en el año 2008, pendiente de la evolución clínica a los 24 y 36 meses).

Evolución clínica de la meningitis tuberculosa

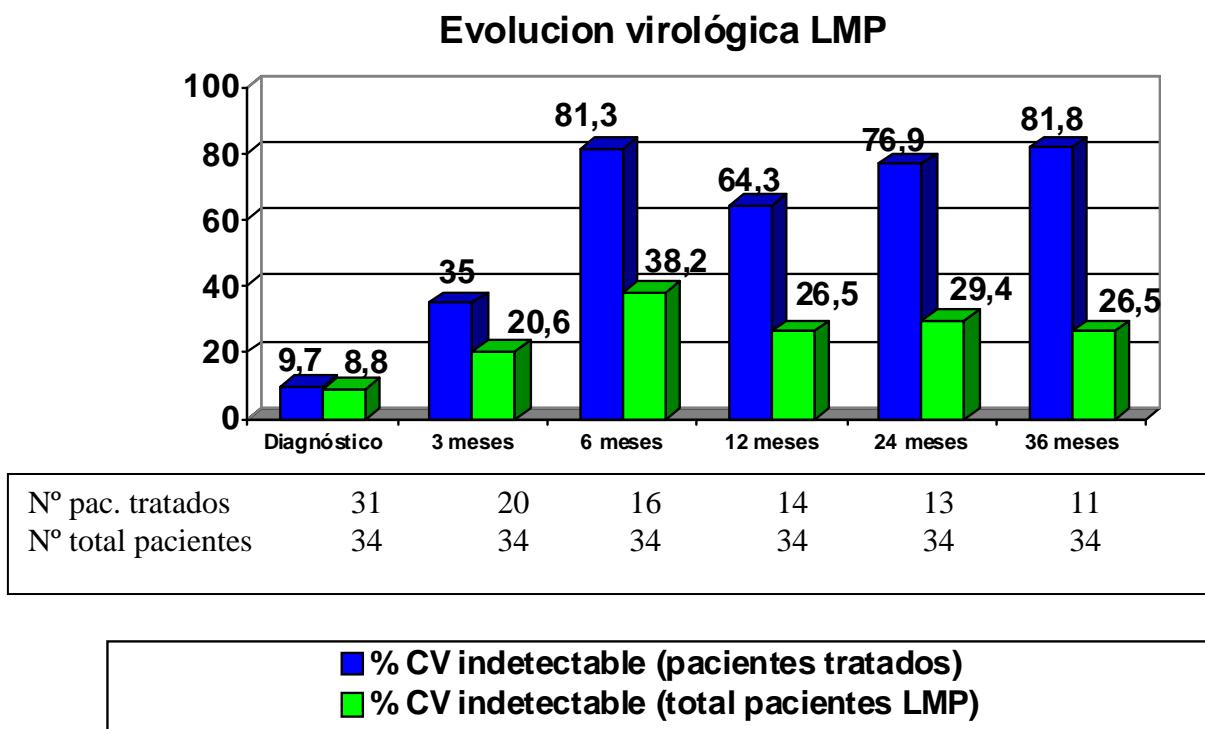


5.5.4 Datos evolutivos de la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

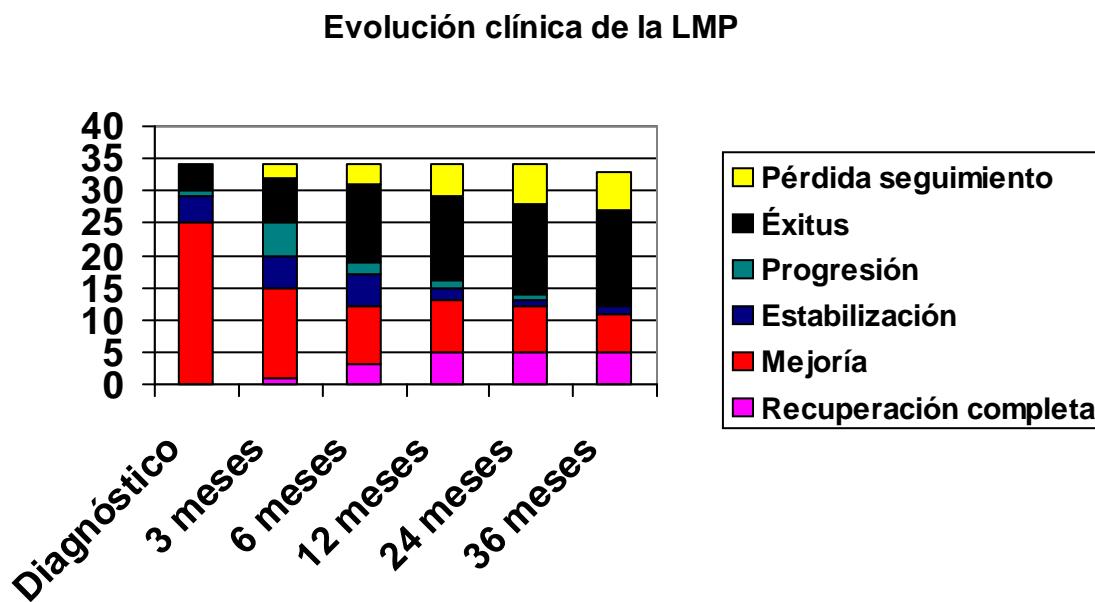
En primer lugar se ha analizado la evolución inmunológica de los 34 pacientes diagnosticados de LMP, indicándose bajo el gráfico el número total de pacientes de los que se disponía en cada momento de estudio de poblaciones linfocitarias.



La evolución virológica, basada en el número de pacientes con carga viral indetectable, a lo largo de los 36 meses de seguimiento, se recoge en el siguiente gráfico:



Por último, en el siguiente gráfico se resume la evolución clínica de los pacientes que padecieron una LMP en el período del 2000 al 2008.

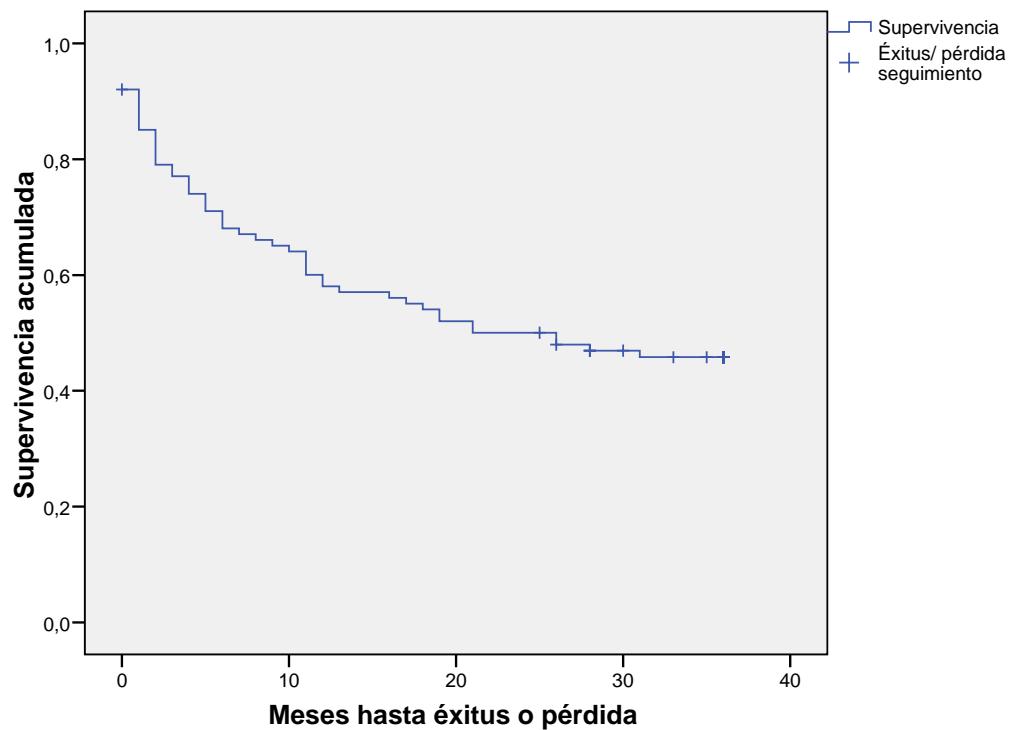


5.6 Supervivencia global e individualizada de las infecciones oportunistas del SNC

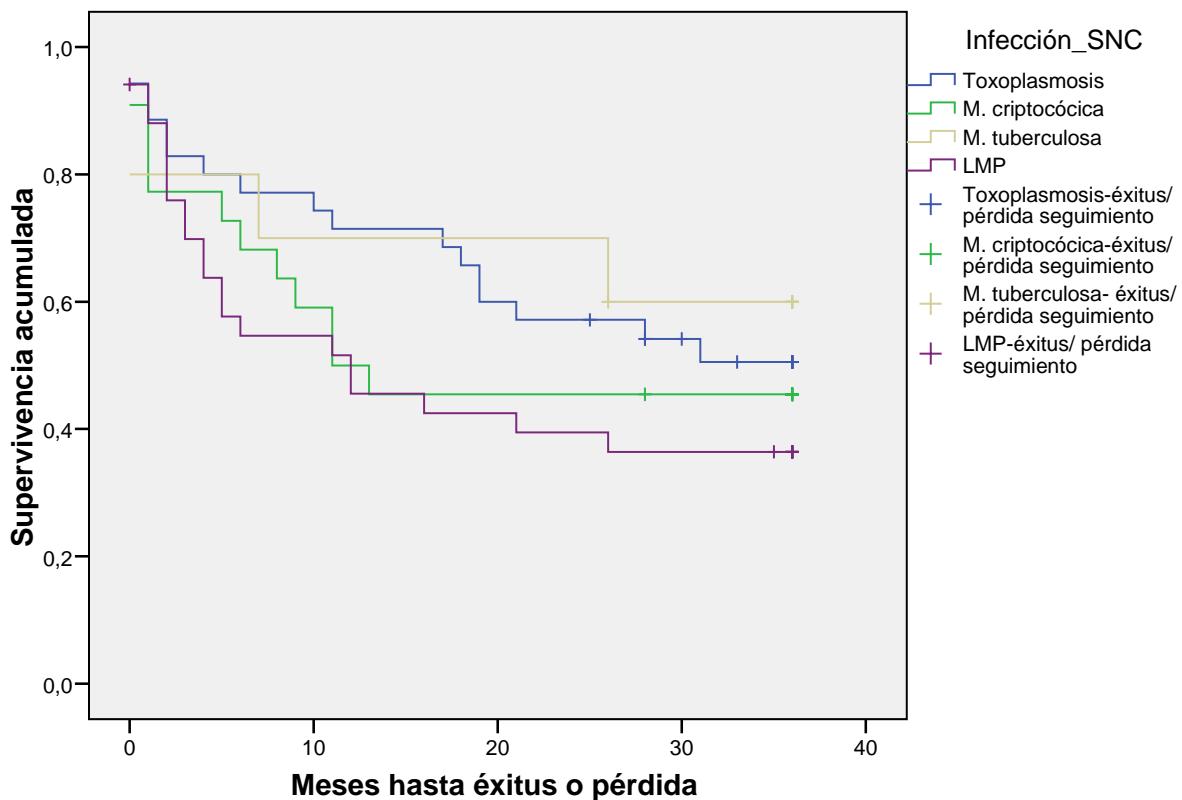
A continuación se resumen el número de casos total, así como el número de éxitus o pérdidas a lo largo de los 36 meses de seguimiento para cada una de las cuatro infecciones oportunistas del SNC analizadas, datos que aparecen representados a continuación en las gráficas de supervivencia, en primer lugar del total de las infecciones oportunistas de SNC, y a continuación de cada una de ellas por separado.

Infección oportunista	Nº total	Nº pérdidas (porcentaje)	Nº vivos (porcentaje)
Toxoplasmosis	35	17 (48,5%)	18 (51,5%)
M. criptocócica	22	12 (54,5%)	10 (45,5%)
M. tuberculosa	10	4 (40%)	6 (60%)
LMP	34	21 (61,8%)	13 (38,2%)
GLOBAL	101	54 (53,5%)	47 (46,5%)

Curva de supervivencia del global de las infecciones oportunistas del SNC



Curva de supervivencia de las infecciones oportunistas del SNC



En función de los datos anteriormente citados, se estimó la media de supervivencia del total de los 101 casos que fue de 20,8 meses, siendo el intervalo de confianza del 95% entre 17,8 y 23,8. A continuación se recogen los datos de supervivencia calculada según la fórmula de Kaplan-Meier a lo largo de los 36 meses de seguimiento.

Supervivencia a los 3 meses	77,1%	IC 95% [68,9- 85,3]
Supervivencia a los 6 meses	68,1%	IC 95% [58,9- 77,3]
Supervivencia a los 12 meses	58%	IC 95% [48,4- 67,6]
Supervivencia a los 24 meses	50%	IC 95% [40,2- 59,8]
Supervivencia a los 36 meses	45,8%	IC 95% [36- 55,6]

En la siguiente tabla se recogen las medias de supervivencia expresadas en meses para las cuatro infecciones oportunistas del SNC analizadas, así como el porcentaje de supervivencia a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses de seguimiento, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Supervivencia estimada en meses y porcentajes evolutivos de supervivencia de las infecciones oportunistas del SNC

	Toxoplasmosis	LMP	M. criptocócica	M. tuberculosa
Supervivencia estimada en meses (IC 95%)	23,8 [19,2- 28,6]	17,3 [12,1- 22,5]	19,3 [12,8- 25,9]	24,9 [15,5- 34,3]
Supervivencia a los 3 meses	82,9% [70,4- 95,4]	69,8% [54,1- 85,5]	77,3% [59,9- 94,7]	80% [55,3- 104,7]
Supervivencia a los 6 meses	77,1% [63,1- 91,1]	54,6% [37,6- 71,6]	68,2% [48,8- 87,6]	80% [55,3- 104,7]
Supervivencia a los 12 meses	71,4% [56,4- 86,4]	45,5% [28,5- 62,5]	50% [29- 71]	70% [41,6- 98,4]
Supervivencia a los 24 meses	57,1% [40,6- 73,6]	39,5% [22,8- 56,2]	45,5% [24,8- 66,2]	70% [41,6- 98,4]
Supervivencia a los 36 meses	50,5 % [33,7- 68,5]	36,4% [19,9- 52,9]	45,5% [24,8- 66,2]	60% [29,7- 90,3]

Al comparar los datos de supervivencia media, se objetiva que, de las cuatro infecciones oportunistas del SNC analizadas, la que menor supervivencia presentó fue la leucoencefalopatía multifocal progresiva (17,3 meses), en contraste con la toxoplasmosis y la meningitis tuberculosa, que presentaron una evolución más favorable (23,8 y 24,9 meses respectivamente). La comparación de las medias de supervivencia entre las cuatro infecciones oportunistas de SNC no fue significativa.

5.7 Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI)

5.7.1 Incidencia, características clínicas, inmunológicas y virológicas de los casos de SIRI

Del total de los 101 casos recogidos de infecciones oportunistas del SNC en el período del 2000 al 2008 en el Hopital Vall d'Hebron (HVH), se catalogaron como SIRI 14 pacientes, 9 de los cuales fueron casos de SIRI paradójico y 5 desenmascarado. En la siguiente tabla se recoge el número de casos y porcentaje de SIRI de cada una de las infecciones oportunistas del SNC.

		Casos	SIRI paradójico	SIRI desenmascarado	Total casos SIRI (%)
Infección_SNC	Toxoplasmosis	32	2	1	3/35 (8,6%)
	M. criptocócica	19	2	1	3/19 (15,8%)
	M. tuberculosa	9	1	0	1/10 (10%)
	LMP	27	4	3	7/34 (20,6%)
Total		87	9	5	14/101 (13,9%)

En los casos de SIRI paradójico, la mediana de días entre el diagnóstico de la infección oportunitaria del SNC y de SIRI fue de 58 [rango intercuartílico 37,5- 137]. Para el total de casos de SIRI, la mediana de días entre el inicio de la TARGA y los primeros síntomas de la reconstitución inmune fue de 41,5, [21,75- 105,25]. En el siguiente gráfico se recogen los datos inmunológicos y virológicos tanto al diagnóstico de la infección oportunitaria (en los 9 casos de SIRI paradójico) o la situación basal al inicio de la TARGA en los 5 casos de SIRI desenmascarado, en comparación con los datos correspondientes al diagnóstico del síndrome de reconstitución inmune.

Datos inmunológicos y virológicos al diagnóstico.

	Infección oportunista	SIRI
CD4 [p25- p75]	70 [25,75- 109]	179,5 [118,25- 261,75]
Log_CV [p25- p75]	5,26 [4,6- 6,32]	2,11 [1,69- 3,22]

Con respecto al cuadro clínico del síndrome de reconstitución inmunológica, la mediana de días de evolución de la clínica fue de 10 (rango intercuartílico 2,75- 18), presentando 9 de ellos fiebre al inicio, 10 focalidad neurológica (7 de ellos motora, 2 sensitiva, 1 síndrome cordonal posterior, 1 trastorno esfinteriano, 1 parálisis facial central, 3 síndrome cerebeloso, 3 afasia y otros 3 casos cursaron con disminución del nivel de conciencia y 1 convulsiones generalizadas).

A 9 de los 14 casos, se les practicó TC craneal con contraste, presentando 4 de ellos hallazgos patológicos (lesiones ocupantes de espacio, 3 de ellas con captación de contraste y una con lesiones desmielinizantes). A 11 de los 14 pacientes, se les realizó una RMN cerebral, siendo sólo normal en 1 de los casos. En los restantes 10 casos, 9 presentaban lesiones ocupantes de espacio (4 de ellas con captación de contraste, 3 con efecto masa), 5 lesiones desmielinizantes y 2 casos con atrofia cerebral.

5.7.2 Evolución del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica y comparación con los casos que no presentaron SIRI.

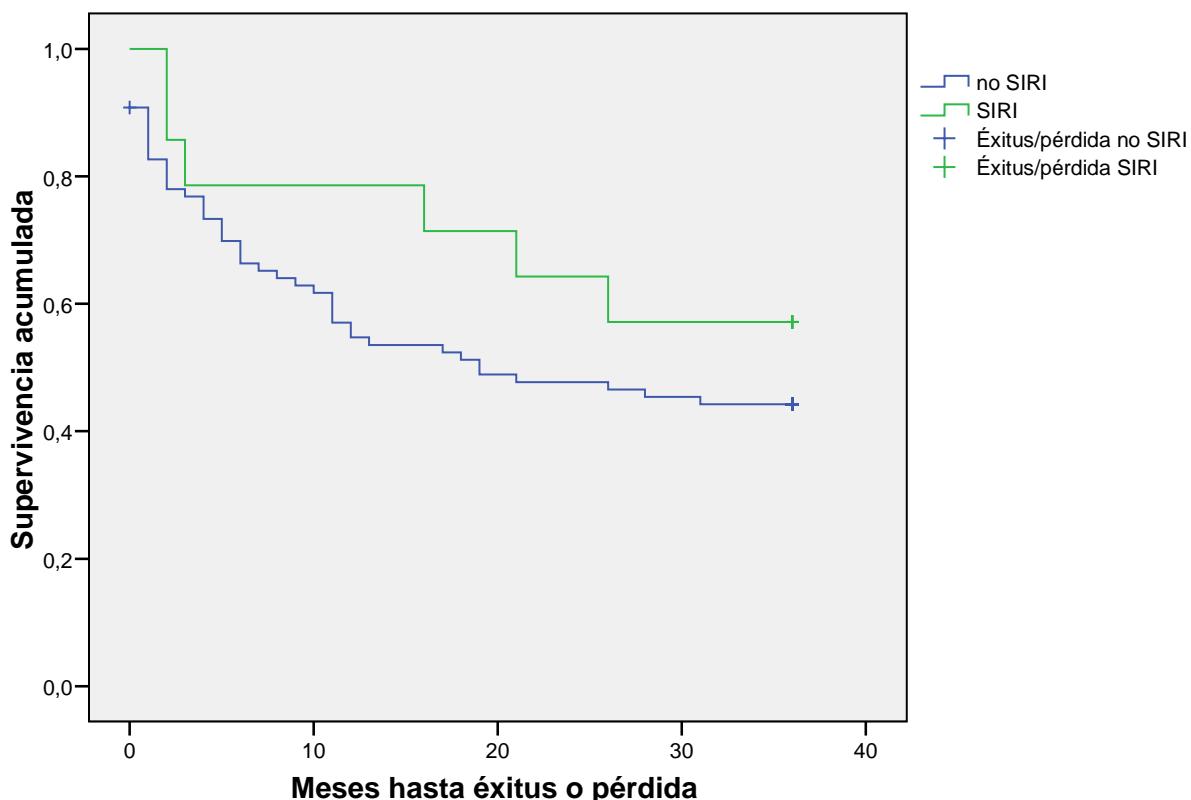
Con respecto a la evolución, 2 pacientes murieron como consecuencia del síndrome de reconstitución inmunológica, lo que supone una mortalidad del 14,3%. A destacar, que ambos pacientes eran casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (uno de ellos correspondiente a SIRI paradójico y el otro desenmascarado) y ambos se situaban dentro del 50% de pacientes afectos de SIRI que recibieron tratamiento corticoideo.

A continuación, en la siguiente tabla se recoge la comparación entre los datos inmunológicos, virológicos (con el logaritmo de la carga viral y el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable) y pronósticos. También se ha comparado la posible relación con parámetros considerados en estudio previos como factores de riesgo para el desarrollo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (inicio precoz de TARGA tras una infección oportunista del SNC, TARGA previo o TARGA basado en inhibidores de la proteasa).

Comparación de datos inmunológicos, virológicos y pronósticos entre casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI) y sin SIRI.

	SIRI	No SIRI	P
Nº casos	14	87	
CD4 basal	109 [73- 178,5]	33 [10- 88,5]	0,003
CD4 3 meses	190,5 [165- 353]	106 [34,5- 192,5]	0,007
CD4 6 meses	230 [159,5- 442,5]	139 [80- 230,75]	0,059
CD4 12 meses	300 [154- 376]	217 [119- 325]	0,162
CD4 24 meses	255,5 [117,25- 385]	278 [157,5- 415,5]	0,609
CD4 36 meses	403,5 [264- 501,25]	309 [204,5- 435,75]	0,288
log CV basal	4,67 [2,54- 5,35]	5,23 [4,53- 5,7]	0,095
log CV 3 meses	1,91 [1,69- 3,36]	2,67 [1,69- 3,98]	0,233
log CV 6 meses	1,69 [1,69- 2,84]	1,69 [1,69- 3,28]	0,531
log CV 12 meses	1,69 [1,69- 2,28]	1,69 [1,69- 2,42]	0,59
log CV 24 meses	1,69 [1,69- 1,69]	1,69 [1,69- 1,69]	0,981
log CV 36 meses	1,69 [1,69- 2,06]	1,69 [1,69- 1,69]	0,158
% CV<50 basal	3/13 (23,1%)	6/78 (7,7%)	0,116
% CV<50 3 meses	5/10 (50%)	17/60 (28,3%)	0,159
% CV<50 6 meses	8/11 (72,7%)	31/53 (58,5%)	0,299
% CV<50 12 meses	8/11 (72,7%)	31/46 (67,4%)	0,519
% CV<50 24 meses	7/8 (87,5%)	35/40 (87,5%)	0,742
% CV<50 36 meses	4/6 (66,7%)	27/30 (90%)	0,186
TAR previo	5 (35.7%)	49 (56.3%)	0.248
Inicio precoz TARGA (< 15 días)	10/14 (71,4%)	48/75 (64%)	0,41
TARGA basado IP	5/14 (35,7%)	44/75 (58,7%)	0,098
Éxitus	4/14 (28,6%)	25/87 (28,7%)	0,63
Pérdidas seguimiento	6/14 (42,9%)	48/87 (55,2%)	0,28
Supervivencia meses	25,57 [18,42- 32,71]	20,08 [16,83- 23,33]	0,3

Curva de supervivencia SIRI vs no SIRI



6. DISCUSIÓN

Tras la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA), se ha objetivado una disminución progresiva de la incidencia total de infecciones oportunistas del SNC, principalmente, de aquellas que se asocian a un mayor grado de inmunosupresión, como en el caso de la toxoplasmosis y de la meningitis criptocócica. En nuestra serie, se ha objetivado una disminución de la incidencia de casos por 100.000 habitantes mayor del 50%, comparando la correspondiente al año 2000 (cuando se inició el uso de la TARGA) con el año 2008. Sin embargo, como ya se había constatado en estudios descriptivos previos, en el caso de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la disminución de la incidencia ha sido menos marcada que en el resto de las infecciones oportunistas estudiadas^{6, 10}.

Con respecto a la situación inmunológica de los pacientes, más del cincuenta por ciento de los casos analizados presentaban una cifra menor de 50 CD4 al diagnóstico, destacando a este respecto el 11,5% de casos que presentaban más de 200 CD4, pacientes que corresponden en su mayoría a casos de meningitis tuberculosa, infección cuya incidencia no se relaciona directamente con el grado de inmunodepresión, o bien a casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI), tal y como se discutirá posteriormente.

Analizando los datos de situación inmunológica correspondientes a cada una de las infecciones oportunistas del SNC, se objetivó una mediana de 24 CD4 tanto para la toxoplasmosis cerebral como para la meningitis criptocócica, siendo mucho mayor la cifra de CD4 al diagnóstico para los casos de LMP (mediana de 90), dato que difiere de otras series publicadas, dónde esta infección se asocia a un grado mayor de inmunodepresión⁶. Dicho dato, podría explicar el por qué la incidencia de la LMP en nuestra serie no ha disminuido tanto en la era de la TARGA, en comparación con la toxoplasmosis y la meningitis criptocócica, enfermedades que, al asociarse a una mayor inmunodepresión, sí han visto disminuida su frecuencia con el paso de los años.

Con respecto a la situación clínica al diagnóstico, valorada por medio del Índice funcional de Karnofsky, la infección oportunista que se asoció a un menor valor fue la meningitis tuberculosa y en segundo lugar la LMP. Destacar que, en relación con la LMP, ésta peor situación clínica al diagnóstico, se asoció también a un mayor número de éxitus durante el ingreso inicial, así como a una menor supervivencia media cuantificada en meses, y a menor supervivencia a largo plazo. En contraste con dichos datos, los casos de meningitis tuberculosa, a pesar de presentar una peor situación funcional al diagnóstico, la evolución con tratamiento fue mucho más favorable, siendo la infección oportunista con mayor supervivencia en meses de las cuatro enfermedades analizadas.

En cuanto a los datos relativos a la supervivencia global de las infecciones oportunistas del SNC, la media estimada fue de 20.8 meses, con una estimación de supervivencia a los 2 años del 50% y a los 3 años del 45.8%. Analizando por separado los datos correspondientes a las cuatro infecciones oportunistas estudiadas, se objetivó que la toxoplasmosis y la meningitis tuberculosa fueron las que presentaron un curso más favorable, siendo la supervivencia media de 23 y 25 meses respectivamente. La

infección oportunista que presentó un peor pronóstico fue la leucoencefalopatía multifocal progresiva, con una probabilidad de supervivencia a los 36 meses del 36.4%.

Gráfico 1

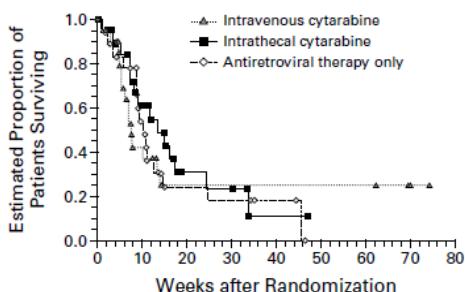


Figure 1. Kaplan-Meier Curves for Survival in the Three Treatment Groups.

A pesar de la mala evolución que indican estos datos sobre los pacientes con LMP, destacar el importante incremento de la supervivencia que ha supuesto en esta enfermedad la introducción de la TARGA. Así pues, tal y como describieron Hall *et al* en 1998, y como queda representada en la siguiente curva de

Kaplan-Meier (Gráfico 1), la mortalidad asociada a la LMP en la era previa a la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia, era de tan sólo 15 semanas, sin objetivarse mejoría a pesar de la terapia con catarabina intravenosa o intratecal²⁵. En nuestra serie la supervivencia media estimada fue de 17 meses, cifra similar a la objetivada previamente en otros estudios. Por ejemplo, en la serie de Engsig *et al*, en la cohorte de estudio de VIH de Dinamarca se observó una supervivencia media de 1.8 años en los casos de LMP durante el período del 2000 al 2006, en contraste con el 0.4 años de media de supervivencia en los años 1995 y 1996⁶. De la misma manera, la cohorte de estudio suiza de VIH, objetivó un descenso en la mortalidad anual atribuible a la LMP de 82.3 casos por cada 100 personas-año antes del año 1996, a 37.6 casos por cada 100 personas-año durante el período de 1996 al 2007²⁰. Con estos resultados se enfatiza de nuevo la gran mejoría pronóstica de los pacientes afectos de LMP en la era TARGA.

A pesar de la diferencia de supervivencia de las cuatro infecciones del SNC analizadas, la comparación de medias no fue significativa, probablemente en parte debido al bajo número de casos de alguna de ellas (principalmente de la meningitis tuberculosa, del que tan sólo se documentaron 10 casos).

Con respecto al síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica, se documentó un total de 14 casos, correspondientes 9 de ellos a SIRI paradójico y 5 a SIRI desenmascarado. Esto supondría una incidencia del 13.9% de SIRI en el global de infecciones oportunistas del SNC, cifra similar a la objetivada previamente en otras

series de pacientes afectos de LMP^{10, 11} o meningitis criptocócica⁸, y mucho menor que la incidencia objetivada por Shelbourne *et al* para los casos de SIRI paradójico asociado a infección por *C. neoformans*⁷ (30%) o asociadas a las infecciones por *M. tuberculosis*, *M avium complex*⁹.

Con respecto al tratamiento del SIRI, el 50% de los casos recibió terapia con corticoides. Los dos únicos casos que fallecieron en relación directa con el cuadro de reconstitución inmunológica, habían recibido tratamiento corticoideo, pero dado que eran pacientes con muy mal estado general, inmunológico y virológico, no creemos significativa la asociación de la corticoterapia con una mayor tasa de éxitus o peor evolución clínica.

La comparación de los casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica con aquellos que no la presentaron, reflejó una recuperación inmunológica más rápida en los casos con SIRI, siendo la comparación de cifra de CD4 basales y a los 3 meses estadísticamente significativa. Dicho dato reflejaría que, los pacientes que presentan una respuesta más favorable a la terapia antirretroviral, con una más rápida mejoría de su sistema inmunológico, presentan con mayor frecuencia un empeoramiento clínico como respuesta al síndrome inflamatorio.

Así mismo, también se compararon otras variables postuladas en estudios previos como factores de riesgo para desarrollar SIRI, como por ejemplo el inicio precoz del tratamiento antirretroviral tras presentar una infección oportunista del SNC^{7, 11, 14} o no haber recibido previamente TARGA^{7, 9, 11}.

Tal y como ya se había postulado en trabajos previos, también los pacientes de nuestra serie diagnosticados de SIRI presentaron una mayor comorbilidad inicial, con un empeoramiento clínico que requirió en todos los casos de ingreso hospitalario, sin asociarse dicha morbilidad a un aumento de mortalidad^{2,9,12,23}. A este respecto, cabe enfatizar el hecho de que, a pesar de que la diferencia no fuera estadísticamente significativa, sí se objetivó una mayor supervivencia en los casos que presentaron SIRI (25.5 meses) frente a aquellos que no lo hicieron (20,08 meses).

7. CONCLUSIONES

1. La introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia ha supuesto una reducción significativa de todas de infecciones oportunistas del SNC. A pesar de ello, en el caso de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, se ha objetivado una menor reducción de la incidencia de casos, manteniéndose como la causa más importante de mortalidad en este grupo de enfermedades, con una supervivencia media de 17 meses .
2. La incidencia de aparición del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica en las infecciones oportunistas del SNC fue del 14%. Dicha reacción inflamatoria se asoció a una recuperación inmunológica más rápida. La aparición de SIRI no se asoció a una mayor mortalidad.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, *et al.* Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (Suppl 1):S5- S14.
2. Torok ME, Kambugu A, Wright E. Immune reconstitution disease of the central nervous system. *Curr Opin HIV AIDS* 2008; 3: 438-45.
3. Sokolska V, Knysz B, Czapiga E, Gasiorowski J, Sasiadek M, Gladysz, *et al.* The role of brain magnetic resonance studies in the diagnosis of central nervous system lesions in HIV-1 positive patients. *Wiad Lek* 2006; 59: 805-13.
4. Mamidi A, DeSimone J, Pomerantz R J. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neurovirol* 2002;8:158-167.
5. Imam I. The neurology of HIV infection—a review of the literature. *Niger J Med* 2005; 14:121-31.
6. Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, Kronborg G, Gerstoft J, *et al.* Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis* 2009; 199: 77-83.
7. Shelburne SA, Darcourt J, Clinton White Jr A, Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL, Visnegarwala F. The role of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in AIDS-Related Cryptococcus neoformans disease in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:1049-52.
8. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, Williams A, Loyse A et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 130-134.
9. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TA, Clinton White Jr A, Hamill RJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005; 19: 399-406.
10. Falcó V, Olmo M, Del Saz SV, Guelar A, Santos JR, Gutiérrez M et al. Influence of HAART on the clinical course of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: results of an observational multicenter study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49: 26-31.

11. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection. Clinical manifestations and treatment with steroids. Neurology. 2009; 72: 1458-1464.
12. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answer, more questions. JAC 2006; 57: 167-170.
13. Riedel DJ, Pardo CA, McArthur J, Nath A. Therapy Insight: CNS manifestations of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. Nat Clin Pract Neurol 2006; 2: 557-565.
14. Lortholary O, Fontanet A, Mémain N, Martin A, Sitbon K, Dromer F. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. AIDS 2005; 19: 1043-1049.
15. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, *et al.* Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in Sub-Saharan Africa. Clin Infect Dis 2010; 50: 1532-1538.
16. Sungkanuparp S, Filler SG, Chetchotisakd P, Pappas PG, Nolen TL, *et al.* Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in AIDS patients with cryptococcal meningitis: a prospective multicenter study. Clin Infect Dis 2009; 49: 931-4.
17. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2004; 38: 1159-66.
18. Antinori A, Larussa D, Cingolani A, Lorenzini P, Bossolasco S, *et al.* Prevalence, Associated Factors, and Prognostic Determinants of AIDS-related Toxoplasmic Encephalitis In The era of Advanced Highly Active Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis 2004; 39: 1681-91.
19. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. And the Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database of HIV. Incidence and Risk Factors for Toxoplasmic Encephalitis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients before and during the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. Clin Infect Dis 2001; 33: 1747-55.
20. Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, Garzoni C, Cavassini M, *et al.* Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV cohort study. Clin Infect Dis 2009; 48: 1459- 66.
21. Cooney EL. Clinical indicators of immune restoration following highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002; 34: 224-33.

22. Lawn SD, Bekker LG, Myer L, et al. Cryptococcal immune reconstitution disease: a major cause of early mortality in a South African antiretroviral programme. *AIDS* 2005; 19: 2050-2052.
23. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, et al. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *AIDS* 2008; 22:601-610.
24. Portegies P, Solod L, Cinque P, Chaudhuri A, Begovac J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *European Journal of Neurology* 2004; 11:297-304.
25. Hall CD, Dafni U, Simpson D, Clifford D, Wetherill PE, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 1345-51.
26. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, Cinque P, Gasnault J, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS* 2008; 22: 1759-1767.
27. Pepper DJ, Marais S, Maartens G, Rebe K, Morroni C, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 96-107.
28. Bonham S, Meya DB, Bohjanen PR, Boulware DR. Biomarkers of HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. *Biomark Med* 2008; 2: 349-361.
29. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 1615:1627.

9. ANEXOS

Anexo 1. Protocolo general de infecciones oportunistas del SNC.

Nombre: _____ H^a Cl: _____

Fecha de nacimiento: ____/____/_____ Edad: _____ Sexo: _____ (1= varón, 2=mujer)

Fecha del episodio: ____ / ____ / ____

Tipo de infección del SNC: _____

1. toxoplasmosis
2. meningitis criptocócica
3. meningitis tuberculosa
4. LMP

Factor de riesgo: _____ (1=ADVP, 2=homo/bisexual, 3=heterosexual, 4=hemoderivados, 5=transmisión vertical, 6=desconocido)

Situación con respecto a la infección por VIH

Estaba diagnosticado previamente de infección por VIH: NO SI

En caso afirmativo:

Fecha del diagnóstico de la infección por VIH: ____ / ____ / ____

Seguía controles de la infección por VIH? NO SI

Tomaba actualmente TAR? NO SI

En caso afirmativo:

Pauta de TAR: _____

Fecha de inicio del TAR actual: ____ / ____ / ____

En caso negativo:

Motivos por los que no tomaba TAR: _____

Había recibido previamente TAR : NO SI

En caso afirmativo:

Tiempo sin TAR (en meses): _____

Pautas previas de TAR:

¿Recibía profilaxis primaria o secundaria? NO SI

En caso afirmativo:

Tipo de profilaxis:

- Cotrimoxazol** NO SI
- Fluconazol** NO SI

Antecedentes de enfermedades oportunistas: NO SI**¿Cuales?****HbsAg:** ____ , **Ac anti VHC:** ____ (0= no conocido, 1=positivo, 2=negativo)

INMUNOLOGIA Y VIROLOGIA en el momento del diagnóstico

Linfocitos CD4+: ____ % CD4+: ____

Linfocitos CD8+: ____ % CD8+: ____

Carga viral ____ copias/ ml

Evaluación neurológica basal

Escala de Glasgow:

Índice funcional de Karnofsky:

EVOLUCIÓN durante el ingreso hospitalario

Fecha del diagnóstico de la infección del SNC: ____ / ____ / ____

Fecha de inicio del tratamiento específico de la infección: ____ / ____ / ____

Fecha de inicio del TAR: ____ / ____ / ____

Días entre diagnóstico infección e inicio TAR:Tratamiento antiretroviral NO SI

En caso afirmativo:

Pauta de TAR: _____

Tipo de TAR: ____ (1.basado en IP, 2 basado en INNTI)

Situación clínica al alta: ____ (1. recuperación total, 2. mejoría, 3.estabilización, 4. progresión, 5.exitus)

Días de ingreso hospitalario: ____

En caso de éxitus indicar la fecha: ____ / ____ / ____

EVOLUCIÓN Tras el alta

Evolución del cuadro neurológico durante el seguimiento

	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
Recuperación total	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI				
Mejoría	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI				
Estabilización	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI				
Progresión	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI				
Muerte	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI				

Evolución inmunológica y virológica tras la infección oportunista del SNC:

	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
Linfocitos CD4+					
% CD4+					
Linfocitos CD8+					
% CD8+					
Carga viral VIH					

¿Presentó síndrome compatible con reconstitución inmune? NO SI

¿Ha presentado en este periodo otras enfermedades oportunistas?: NO SI

¿Cuál?

Pérdida de seguimiento: NO Si Fecha de la pérdida: ___ / ___ / ___

Modificación del tratamiento antirretroviral (1er cambio) NO SI

En caso afirmativo, señalar el o los motivos: (1- Toxicidad; 2- Fracaso virológico; 3- Decisión médica; 4- Abandono terapéutico; 5- Otros).

Nueva pauta de TAR: _____

Fecha de inicio de nuevo TAR: ___ / ___ / ___

Modificación del tratamiento antirretroviral (2º cambio) NO SI

En caso afirmativo, señalar el o los motivos: (1- Toxicidad; 2- Fracaso virológico;3- Decisión médica; 4- Abandono terapéutico; 5- Otros).

Nueva pauta de TAR: _____

Fecha de inicio de nuevo TAR: __ / __ / ____

Modificación del tratamiento antirretroviral (3er cambio) NO SI

En caso afirmativo, señalar el o los motivos: (1- Toxicidad; 2- Fracaso virológico;3- Decisión médica; 4- Abandono terapéutico; 5- Otros).

Nueva pauta de TAR: _____

Fecha de inicio de nuevo TAR: __ / __ / ____

Anexo 2. Protocolo SIRI

Nombre:_____

H^a Cl: _____ **Fecha de nacimiento:** __ / __ / ____

Edad: _____ **Sexo:** _____ (1= varón, 2= mujer)

Tipo de antecedente de infección oportunista: _____

1. toxoplasmosis
2. meningitis criptocócica
3. meningitis tuberculosa
4. LMP

Manifestaciones clínicas infección SNC

Días de evolución del cuadro clínico: _____

CLINICA DE PRESENTACIÓN

Fiebre	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Odinofagia	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Rash	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Adenopatías	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Gastrointestinales	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Alteraciones cutáneas	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Nódulos pulmonares	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI

Alteración nivel conciencia	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Agitación	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Convulsiones Parciales	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Convulsiones Generalizadas	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Focalidad neurológica	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Cefalea	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Trastornos de la deglución	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI

EXPLORACION NEUROLOGICA INICIAL

Signos meníngeos	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Focalidad motora	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Focalidad sensitiva	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Síndrome cordonal posterior	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Trastornos esfinterianos	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Parálisis facial central	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Pares craneales bajos (sde. bulbar)	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Trastorno sensitivo distal	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Hiporeflexia global	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Hipereflexia generalizada	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Signo de Babinski	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Síndrome cerebeloso	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Mioclonias	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Corea	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Tremor	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI

ESTUDIO DEL LCR

Fecha de la muestra: _____ No realizado

Leucocitos:_____ Linfos% _____ PMN% _____

Glucosa _____ Proteinas _____ ADA _____

Gram Positivo Negativo No realizado

Si positiva indicar microorganismo: _____

Cultivo Positivo Negativo No realizado

Si positivo indicar microorganismo: _____

Tinción ZN Positivo Negativo No realizado

Lowenstein Positivo Negativo No realizado

Cultivo virus Positivo Negativo No realizado

Si positivo indicar microorganismo: _____

Tinta China Positivo Negativo No realizado

Cultivo hongos Positivo Negativo No realizado

Si positivo indicar microorganismo: _____

Ag Criptococo Positivo Negativo No realizado

Si positivo indicar el título: _____

PCR herpes 1 Positivo Negativo No realizado

PCR herpes 2 Positivo Negativo No realizado

PCR herpes 6 Positivo Negativo No realizado

PCR herpes 8 Positivo Negativo No realizado

PCR varicela/z Positivo Negativo No realizado

PCR VEB Positivo Negativo No realizado

PCR virus JC Positivo Negativo No realizado

Carga viral VIH en LCR _____ No realizado

Estudios Serológicos

IgG herpes simples tipo 1 Positivo _____ Negativo NR

IgG herpes simples tipo 2 Positivo _____ Negativo NR

IgG varicela zoster Positivo _____ Negativo NR

IgG borrelia Positivo _____ Negativo NR

Ig G Toxoplasma Positivo _____ Negativo NR

Ig M Toxoplasma Positivo _____ Negativo NR

Serología lúes Positivo _____ Negativo NR

Estudios inmunológicos

Bandas oligoclonales en LCR Positivo Negativo NR

Bandas oligoclonales en suero Positivo Negativo NR

Se ha guardado tubo en nevera: _____ CÓDIGO: _____

Se han realizado otras determinaciones de LCR?: _____

Antibiograma

(En caso de TBC, criptococo o bacteria)

Sensibilidad a : _____

Resistente a: _____

TC CRANEOAL

Fecha: _____ No realizado

El estudio es: ____ 0= normal, 1= patológico

Administración de contraste NO SI

Lesiones observadas

Lesión ocupante de espacio NO SI

Nº de lesiones: _____

Tamaño de las lesiones: _____

Captación de contraste NO SI

Efecto masa (edema, compresión ventricular) NO SI

Lesiones desmielinizantes NO SI

Signos de atrofia cortical NO SI

Se han realizado nuevos estudios?: _____

RM CRANEOAL

Fecha: _____ No realizada

El estudio es: ____ 0= normal, 1= patológico

Administración de contraste NO SI

Lesiones observadas

Lesión ocupante de espacio NO SI

Nº de lesiones: _____

Tamaño de las lesiones: _____

Captación de contraste NO SI

Efecto masa (edema, compresión ventricular) NO SI

Lesiones desmielinizantes NO SI

Signos de atrofia cortical NO SI

EMG

Fecha: _____ No realizado

Resultado:

BIOPSIA CEREBRAL

Fecha: _____ No realizada

Resultado:

EVOLUCIÓN

Diagnóstico Final

NO SI: _____

Tratamiento administrado

Fármaco: _____

Otras terapias:

Duración:

Complicaciones

NO SI: _____

Días de ingreso hospitalario: _____

Mortalidad relacionada (durante el ingreso hospitalario): _____ (0=NO , 1=SI)

Evolución del cuadro neurológico (1- recuperación total; 2- recuperación parcial con secuelas; 3- Exitus; 4- Otras)

SINDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

Fecha de diagnóstico del SRI: ____/____/_____

Días de evolución del cuadro clínico:

Días entre diagnóstico infección SNC e inicio clínica SRI:

Tratamiento antiretroviral actual: _____ (**0=NO, 1=SI**)

Pauta de TAR: _____

Días entre inicio TAR e inicio clínica SRI:

INMUNOLOGIA Y VIROLOGIA al diagnóstico infección SNC

Linfocitos CD4+: ____ % CD4+: ____

Linfocitos CD8+: ____ % CD8+: ____

Carga viral ____ copias/ ml

INMUNOLOGIA Y VIROLOGIA al diagnóstico SRI

Linfocitos CD4+: ____ % CD4+: ____

Linfocitos CD8+: ____ % CD8+: ____

Carga viral ____ copias/ ml

MANIFESTACIONES CLINICAS SRI

Días de evolución del cuadro clínico:_____

CLINICA DE PRESENTACIÓN

Fiebre	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Odinofagia	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Rash	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Adenopatías	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Gastrointestinales	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Alteraciones cutáneas	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Nódulos pulmonares	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Alteración nivel conciencia	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Agitación	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Convulsiones Parciales	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Convulsiones Generalizadas	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Focalidad neurológica	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Cefalea	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI

Trastornos de la deglución NO SI

EXPLORACION NEUROLOGICA INICIAL

Signos meníngeos	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Focalidad motora	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Focalidad sensitiva	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Síndrome cordonal posterior	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Trastornos esfinterianos	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Parálisis facial central	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Pares craneales bajos (sde. bulbar)	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Trastorno sensitivo distal	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Hiporeflexia global	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Hipereflexia generalizada	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Signo de Babinski	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Síndrome cerebeloso	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Mioclonias	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Corea	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Tremor	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI

ESTUDIO DEL LCR

Fecha de la muestra: _____ No realizado

Leucocitos: _____ Linfos% _____ PMN% _____

Glucosa _____ Proteinas _____ ADA _____

Gram Positivo Negativo No realizado

Si positiva indicar microorganismo: _____

Cultivo Positivo Negativo No realizado

Si positivo indicar microorganismo: _____

Tinción ZN Positivo Negativo No realizado

Lowenstein Positivo Negativo No realizado

Cultivo virus Positivo Negativo No realizado

Si positivo indicar microorganismo: _____

Tinta China Positivo Negativo No realizado

Cultivo hongos Positivo Negativo No realizado

Si positivo indicar microorganismo: _____

Ag Criptococo Positivo Negativo No realizado

Si positivo indicar el título: _____

PCR herpes 1	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> No realizado
PCR herpes 2	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> No realizado
PCR herpes 6	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> No realizado
PCR herpes 8	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> No realizado
PCR varicela/z	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> No realizado
PCR VEB	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> No realizado
PCR virus JC	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> No realizado

Carga viral VIH en LCR _____ No realizado

Estudios Serológicos

IgG herpes simples tipo 1	<input type="checkbox"/> Positivo	_____	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> NR
IgG herpes simples tipo 2	<input type="checkbox"/> Positivo	_____	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> NR
IgG varicela zoster	<input type="checkbox"/> Positivo	_____	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> NR
IgG borrelia	<input type="checkbox"/> Positivo	_____	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> NR
Ig G Toxoplasma	<input type="checkbox"/> Positivo	_____	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> NR
Ig M Toxoplasma	<input type="checkbox"/> Positivo	_____	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> NR
Serología lúes	<input type="checkbox"/> Positivo	_____	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> NR

Estudios inmunológicos

Bandas oligoclonales en LCR	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> NR
Bandas oligoclonales en suero	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	<input type="checkbox"/> NR

Se ha guardado tubo en nevera: _____ CÓDIGO:_____

Se han realizado otras determinaciones de LCR?: _____

(En caso afirmativo añadir nuevas hojas de datos del LCR)

Antibiograma

(En caso de TBC, criptococo o bacteria)

Sensibilidad a : _____

Resistente a: _____

TC CRANEOAL

Fecha: _____ No realizado

El estudio es: _____ 0= normal, 1= patológico

Administración de contraste NO SI

Lesiones observadas

Lesión ocupante de espacio NO SI

Nº de lesiones: _____

Tamaño de las lesiones: _____

Captación de contraste	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Efecto masa (edema, compresión ventricular)	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Lesiones desmielinizantes	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Signos de atrofia cortical	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI

Se han realizado nuevos estudios?: _____

(En caso afirmativo añadir nuevas hojas de datos)

RM CRANEOAL

Fecha: _____ No realizada

El estudio es: ____ 0= normal, 1= patológico

Administración de contraste NO SI

Lesiones observadas

Lesión ocupante de espacio NO SI

Nº de lesiones: _____

Tamaño de las lesiones: _____

Captación de contraste	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Efecto masa (edema, compresión ventricular)	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Lesiones desmielinizantes	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI
Signos de atrofia cortical	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI

EMG

Fecha: _____ No realizado

Resultado:

BIOPSIA CEREBRAL

Fecha: _____ No realizada

Resultado:

EVOLUCIÓN

Diagnóstico Final

NO SI: _____

Tratamiento administrado

Fármaco: _____

Otras terapias:

Duración:

Complicaciones

NO SI: _____

Requirió de ingreso hospitalario NO SI

Mortalidad relacionada (durante el ingreso hospitalario): ____ (0=NO , 1=SI)

Evolución del cuadro neurológico (1- recuperación total; 2- recuperación parcial con secuelas; 3- Exitus; 4- Otras)