

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SIDA Y LESIONES CEREBRALES
FOCALES CON EFECTO DE MASA SUGESTIVAS DE ENCEFALITIS POR
TOXOPLASMA ADMITIDOS AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER ENTRE FEBRERO DE 2006 Y
FEBRERO DE 2007**

RODRIGO DAZA ARNEDO
MD. Residente de Medicina Interna

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD – ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA
2007**

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SIDA Y LESIONES CEREBRALES
FOCALES CON EFECTO DE MASA SUGESTIVAS DE ENCEFALITIS POR
TOXOPLASMA ADMITIDOS AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER ENTRE FEBRERO DE 2006 Y
FEBRERO DE 2007**

INVESTIGADOR PRINCIPAL
RODRIGO DAZA ARNEDO
MD. RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DEL PROYECTO
JESÚS SOLIER INSUASTY ENRÍQUEZ
MD. INTERNISTA - ONCÓLOGO CLÍNICO

INVESTIGADORES ASOCIADOS

GUSTAVO PRADILLA
MD NEUROLOGO
ASESOR EPIDEMIOLÓGICO

DR GERMAN GAMARRA HERNANDEZ
NEFROLOGO-EPIDEMIOLOGO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD – ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA
2007**

A Dios, que es quien nos da la oportunidad del día a día, salud y voluntad para alcanzar nuestras metas.

A Cristina, esposa y sentido de mi vida quien con mucha paciencia me ha sabido esperar.

A Rodrigo Andrés, mi hijo un motivo mas para luchar en esta vida.

A Margoth, mi madre por su apoyo incondicional y a quien dedico en especial este logro.

A mi familia y sus nuevos integrantes Cristian y Johanna

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	10
ABSTRACT	11
1. MARCO TEÓRICO	12
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
3. JUSTIFICACIÓN	19
4. OBJETIVO GENERAL	20
4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
5. MATERIALES Y MÉTODOS	21
5.1 TIPO DE ESTUDIO	21
5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	21
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	21
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	21
5.5 VARIABLES	21
6. PROCEDIMIENTOS	23
6.1 RÉGIMEN DE TRATAMIENTO	23
6.2 EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO	23
6.3 EVALUACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS	23
7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS	25

8. ASPECTOS ÉTICOS	26
9. RESULTADOS	27
10. DISCUSIÓN	39
11. CONCLUSIÓN	44
12. RECOMENDACIONES	45
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS	49

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Se presenta la procedencia de los pacientes	27
Tabla 2. Características básicas clínicas y frecuencia de presentación (primera valoración)	28
Tabla 3. Características básicas clínicas (primera valoración) y severidad según la escala (CTCAE). AFASIA	28
Tabla 4. Características básicas clínicas (primera valoración) y severidad según la escala (CTCAE). ESTADO DE CONCIENCIA	29
Tabla 5. Características básicas clínicas (primera valoración) y severidad según la escala (CTCAE). CONVULSIONES.	29
Tabla 6. Características básicas clínicas (primera valoración) y severidad según la escala (CTCAE). HEMIPARESIA.	29
Tabla 7. Características tomográficas de las lesiones cerebrales. (Primera valoración)	30
Tabla 8. Tamaño de las lesiones en la TAC.	30
Tabla 9. Características básicas de laboratorio. Primera valoración	30
Tabla 10. Presenta la ubicación de las lesiones en la TAC durante la primera valoración, se obtuvieron datos de 26 pacientes.	31
Tabla 11. Hallazgos clínicos segunda valoración	31
Tabla 12. Hallazgos clínicos y severidad por escala (CTCAE). Segunda valoración. HEMIPARESIA	33
Tabla 13. Hallazgos clínicos y severidad por escala (CTCAE). Segunda valoración. DISFUNCION COGNITIVA.	33
Tabla 14. Hallazgos clínicos y su severidad por escala (CTCAE) Obtenidos durante la segunda valoración. ESTADO DE CONCIENCIA.	33

	Pág.
Tabla 15. Hallazgos clínicos y su severidad por escala (CTCAE) obtenidos durante la segunda valoración. AFASIA	34
Tabla 16. Los hallazgos de laboratorio. (Segunda valoración)	34
Tabla 17. Evaluación a la TAC Cerebral. (Segunda Valoración). n=17	35
Tabla 18. Ubicación más frecuente de las lesiones cerebrales.	35
Tabla 19. Resultados obtenidos para la respuesta al tratamiento. n=27	36
Tabla 20. Respuesta al tratamiento para toxoplasma. n=27	36
Tabla 21. Pacientes tratados con diferentes esquemas para masas cerebrales altamente sugestivas de toxoplasmosis cerebral	37
Tabla 22. Muestra el tipo de respuesta alcanzada según el esquema de tratamiento anti toxoplasma instaurado.	37

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de Recolección de Datos

RESUMEN

TÍTULO: EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SIDA Y LESIONES CEREBRALES FOCALES CON EFECTO DE MASA SUGESTIVAS DE ENCEFALITIS POR TOXOPLASMA ADMITIDOS AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER ENTRE FEBRERO DE 2006 Y FEBRERO DE 2007 *

AUTOR: RODRIGO DAZA, Arnedo **

PALABRAS CLAVE: SIDA, encefalitis, toxoplasmosis, respuesta terapéutica, serie de casos.

DESCRIPCIÓN:

Introducción: En nuestro medio hay dificultad para realizar diagnóstico de las lesiones cerebrales focales en pacientes HIV mediante biopsia cerebral. La biopsia cerebral para diagnóstico en la mayoría de ocasiones no se encuentra disponible para diagnóstico de pacientes con neurosida. El objetivo fue describir la evolución de pacientes con SIDA quienes presentan lesiones cerebrales con efecto de masa sugestivas de Toxoplasmosis cerebral recibiendo prueba terapéutica para Toxoplasmosis cerebral.

Metodología: Serie de casos de pacientes positivos para VIH, con lesiones cerebrales focales con efecto de masa sugestivas de toxoplasmosis cerebral, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del HUS entre febrero del 2006 y febrero del 2007. Realizando seguimiento prospectivo de pacientes, obteniendo información sobre variables sociodemográficas, signos clínicos, características de lesiones, pruebas de laboratorio, características del tratamiento, reacciones adversas y respuesta al tratamiento.

Resultados: Se recolectaron 27 pacientes durante un año. Inicialmente el hallazgo más frecuente fue afasia motora en 88% pacientes. El 50% de pacientes presentó anemia, como alteración de laboratorio más frecuente. Para la segunda valoración continuaban en el estudio 18 pacientes, 9 fallecieron durante el tratamiento. En la segunda semana el hallazgo clínico más común fue hemiparesia, 61%. Presentándose múltiples lesiones en 48,1% de pacientes, inicialmente predominó en lóbulos temporales, para la segunda valoración en lóbulos frontales. Respuesta global fue 60% utilizando regímenes alternativos basados en trimetropim. No hubo reacciones adversas asociadas al tratamiento.

Conclusiones: La causa más frecuente de masa cerebral en sida, en nuestro medio es toxoplasmosis cerebral. El tratamiento con trimetropim es efectivo y bien tolerado. La mejoría clínica precede la mejoría radiológica.

* Trabajo de Grado.

** Especialización en Medicina Interna. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander.

ABSTRACT

TITLE: CLINICAL EVOLUTION OF PATIENT WITH AIDS AND CEREBRAL FOCAL LESIONS WITH SUGGESTIVE EFFECT OF MASS OF ENCEPHALITIS FOR TOXOPLASM ADMITTED TO THE SERVICE OF INTERNAL MEDICINE OF THE UNIVERSITY HOSPITAL DE SANTANDER BETWEEN FEBRUARY OF 2006 AND FEBRUARY OF 2007 *

AUTHOR: RODRIGO DAZA, Arnedo **

WORDS KEY: AIDS, encephalitis, toxoplasmosis, therapeutic response, series of cases.

DESCRIPTION:

Introduction: In our means there is difficulty to carry out diagnosis of the cerebral focal lesions in patient HIV by means of cerebral biopsy. The cerebral biopsy for diagnosis in most of occasions is not available for diagnosis of patient with neuro-aids. The objective was to describe the evolution of patient with AIDS who they present cerebral lesions with suggestive effect of mass of cerebral Toxoplasmosis receiving test therapy for cerebral Toxoplasmosis.

Methodology: Series of cases of patient positive for HIV, with cerebral focal lesions with suggestive effect of mass of cerebral toxoplasmosis, hospitalized in the service of Internal Medicine of HUS between February of the 2006 and February of the 2007. Carrying out prospective pursuit of patient, obtaining information on socio demographic variables, clinical signs, characteristic of lesions, laboratory tests, characteristic of the treatment, adverse reactions and response to the treatment.

Results: 27 patients were gathered during one year. Initially the most frequent discovery was aphasia motorboat in 88% patient. 50% of patients presented anemia, as alteration more frequent of laboratory. For the second valuation they continued in the study 18 patients, 9 died during the treatment. In the second week the clinical discovery most common was hemiparesia, 61%. Showing up multiple lesions in 48,1% of patient, initially it prevailed in temporary lobes, for the second valuation in front lobes. Global response was 60% using alternative régimes based on trimetropim. There were not adverse reactions associated to the treatment.

Conclusions: The most frequent cause in cerebral mass in AIDS, in our means is cerebral toxoplasmosis. The treatment with trimetropim is effective and well tolerated. The clinical improvement precedes the radiological improvement.

*Graduate project

** Specialization in Internal Medicine. School of Medicine. Faculty of Health. Industrial university of Santander.

1. MARCO TEORICO

La evaluación y manejo de los pacientes infectados por el Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH), quienes presentan cambios en el estado mental o al examen neurológico se convierte en un reto diagnóstico para el médico. Estos pacientes frecuentemente tienen lesiones visibles a la Tomografía Axial Computarizada (TAC) ó Resonancia Magnética Nuclear Cerebral (RMN); dichas lesiones pueden representar emergencias amenazantes para la vida dependiendo de su tamaño y localización.

Existe un amplio espectro de diagnósticos diferenciales de lesiones cerebrales en pacientes con VIH-SIDA. La apariencia en la TAC ó en la RMN no permite establecer un diagnóstico definitivo en presencia de lesiones cerebrales.

La Toxoplasmosis y el linfoma del sistema nervioso central son las dos entidades más comunes. El factor determinante en el diagnóstico es el grado de inmuno-supresión del huésped.

- En pacientes con recuento de linfocitos T CD4 mayor de 500 células/ul, los tumores cerebrales benignos y malignos, metástasis, predominan como en pacientes no infectados por el VIH.
- En pacientes moderadamente inmunosuprimidos con recuento de linfocitos T CD4 entre 200 a 500 células/ul, desordenes motores y cognitivos asociados al VIH son comunes pero, usualmente no se presentan con lesiones focales.
- Lesiones ocupantes de espacio del sistema nervioso central (SNC), son más comunes en pacientes severamente inmunocomprometidos con recuento de linfocitos TCD4 menores de 200 células/ul. Las posibilidades diagnosticas a tener en cuenta son infecciones oportunistas (IO) y tumores asociados a SIDA como el linfoma primario del SNC.

En adición múltiples etiologías pueden coexistir en un individuo inmunosuprimido (1, 2).

Un adecuado conocimiento de las diferentes etiologías de enfermedades del SNC en pacientes infectados por VIH constituye un factor importante para una buena evaluación y manejo. Las consideraciones diagnósticas en un paciente con inmunosupresión avanzada son: encefalitis por Toxoplasma, linfoma primario del SNC, leucoencefalopatía multifocal progresiva, encefalopatía por HIV y encefalitis por CMV (1).

Los pacientes que no están bajo supervisión médica ó aquellos que desconocen su estado frente al VIH podrían presentar su primera infección oportunista a nivel del SNC. Las manifestaciones clínicas y las posibilidades diagnósticas son similares a aquellas vistas en la era pre-HAART (terapia antiretroviral altamente efectiva). Sin embargo el efecto de la profilaxis para Pneumocystis y el uso de HAART pueden modificar el espectro clínico de consideraciones diagnosticas y terapéuticas en pacientes que están recibiendo dichos medicamentos. Aunque la lista de etiología es esencialmente la misma, la incidencia y el espectro de enfermedad han cambiado por las siguientes razones.

- El uso de trimetropin sulfa (TMP-SMX) como profilaxis para Pneumocystis es también efectiva para prevenir la aparición de encefalitis por Toxoplasma. En una serie de casos realizada en Italia, la frecuencia de Toxoplasmosis cerebral disminuyó de 72.2 a 18.6% durante el periodo de seguimiento de 1991 a 1996 (3).
- La introducción de HAART ha sido asociada con una disminución en la incidencia de encefalopatía por VIH, linfoma primario del SNC, y leucoencefalopatía multifocal progresiva (4, 5). Por otro lado es posible que la HAART podría estar contribuyendo a una nueva forma de leucoencefalopatía desmielinizante severa, caracterizada por infiltración perivascular intensa por antígenos del VIH y células inflamatorias con injuria axonal y pérdida extensa de la mielina (6).

El diagnóstico de una lesión en el SNC es hecha mediante TAC ó RMN. Estos exámenes deben ser realizados antes y después de la aplicación de medio de contraste para determinar sí la lesión realza con este. Este realce usualmente significa la presencia de inflamación. Los médicos deben tener en cuenta que la terapia con esteroides, los cuales reducen la respuesta inflamatoria pueden convertir lesiones que realzan en lesiones que no realzan con el medio de contraste. La RMN tiene un número de ventajas cuando se le compara con la TAC. Es mucho más sensible en determinar lesiones realmente únicas; y tiene mayor sensibilidad para enfermedades de la sustancia blanca o de la fosa posterior (7); y si una biopsia es considerada, podría identificar una lesión periférica que se accesible para muestra (8). Las lesiones focales del SNC pueden ser clasificadas en dos categorías, de acuerdo a la presencia o ausencia de efecto de masa.

Las lesiones con efecto de masa están caracterizadas por la presencia de inflamación, edema perilesional, desviación de estructuras. En algunos casos, especialmente para lesiones localizadas en fosa posterior, podría presentarse herniación cerebral. Lesiones con efecto de masa usualmente realzan con el contraste, indicando inflamación local y daño de la barrera hemato-encefálica.

Pacientes con lesiones y efecto de masa pueden presentar cefalea, náusea, vomito, confusión y letargia, los cuales pueden indicar presión intracraneal elevada.

Los dos principales diagnósticos asociados con efecto de masa en países desarrollados son encefalitis por Toxoplasma y linfoma primario del SNC. En los países en vía de desarrollo, deben tenerse en cuenta dentro de las posibilidades tuberculomas, criptocomas como causas de lesiones ocupantes de espacio (9).

Encefalitis por Toxoplasma (ET), representa reactivación de una infección previa. Pacientes con ET presentan fiebre, cefalea, estado mental alterado, déficit neurológico, o convulsiones. Hallazgos de laboratorio que soportan el diagnóstico incluyen la presencia de anticuerpos, los cuales están en relación con exposición pasada, e inmunosupresión avanzada con recuentos de CD4 menores de 100 células/ul.

Las lesiones de la ET son generalmente múltiples y están localizadas en los lóbulos frontales o parietales, tálamo, ganglios basales, o en la unión cortico-medular (10). Realce en anillo esta presente en aproximadamente el 90% de los casos y el edema peri lesional con efecto de masa es visto con frecuencia. De forma inusual, la encefalitis por Toxoplasma se presenta como una encefalitis difusa, la cual no esta asociada con la formación de abscesos focales (11).

Las características neuroradiológicas de ET no son patognomónicas y podrían ser observadas en otras condiciones, particularmente linfomas. Si una lesión solitaria es vista, una RMN debe ser realizada para determinar si la lesión es verdaderamente única. Aunque lesiones únicas pueden ser vistas en ET, lesiones solitarias, mayores de 4 cm son más sospechosas de linfoma primario de SNC (12).

El linfoma primario de SNC puede presentarse con confusión, letargia, pérdida de memoria, hemiparesia, afasia, y/o convulsiones. En adición síntomas constitucionales, como fiebre, sudoración nocturna, y pérdida de peso, ocurren en más del 80% de los pacientes.

En contraste a los pacientes con Toxoplasmosis lesiones focales múltiples y únicas ocurren con igual frecuencia (12, 13). La mayoría de lesiones muestran algún grado de realce que es irregular o en parche. Sin embargo realce difuso en anillo, idéntico al comúnmente visto en ET, puede ocurrir.

La localización y tamaño podrían ser útiles para distinguir ET de linfoma primario del SNC. Por ejemplo, lesiones que involucran el cuerpo calloso o las áreas periventricular o periependimal son más probables que se deban a linfoma, mientras lesiones en fosa posterior son más probablemente de origen infeccioso.

Lesiones mayores de 4 cm en tamaño son sugestivas de linfoma. Sin embargo estas características neuroradiológicas no discriminan de forma exacta ET y linfoma (14).

Otras infecciones oportunistas pueden estar asociadas con lesiones ocupantes de espacio a nivel del SNC, con y sin efecto de masa, dependiendo de su tamaño y localización, estas incluyen abscesos cerebrales secundarios a estafilococos, estreptococos, salmonella, aspergillus, nocardia, rhodococcus, listeria, gomas sifilíticas, y cryptococomas (15-19). Sin embargo, muchas de estas entidades son mucho menos comunes que ET o linfoma y están frecuentemente asociadas con evidencia de infección diseminada (20). En países en vía de desarrollo, neurocisticercosis o tuberculosis pueden presentarse como lesiones únicas o múltiples en el SNC (9).

La apariencia de la neurocisticercosis depende del estado de la infección y la respuesta inmune del paciente. Tuberculomas pueden presentarse como una lesión focal sin evidencia de enfermedad sistémica o meníngea.

Las lesiones sin efecto de masa usualmente no realzan después de la aplicación del medio de contraste y no están asociadas con riesgo de herniación. La gran mayoría de estas lesiones corresponden a leucoencefalopatía multifocal progresiva o encefalopatía por VIH.

Una prueba terapéutica empírica para posible ET podría ser considerada como una alternativa a la biopsia cerebral, cuando no ha sido claramente identificada una causa específica en un paciente con lesión ocupante de espacio en el SNC que presenta manifestaciones clínicas. Neuroimagen, recuento de CD4, serología, uso de medicamentos, deben ser tenidos en cuenta ya que pueden alterar las consideraciones diagnósticas (3-5).

Investigadores en Italia realizaron un estudio en 196 pacientes HIV con lesiones focales en la era pre HAART entre 1991 y 1995 (14). Seguido de tres semanas de terapia empírica para ET, los pacientes con enfermedad progresiva se sometieron a biopsia cerebral. En 66 de estos pacientes el líquido cefalorraquídeo fue estudiado para toxoplasma gondii y virus Ebstein Barr; Los resultados fueron los siguientes:

La probabilidad de ET fue 0,87 para paciente seropositivos para toxoplasma que no recibieron previamente profilaxis con trimetropin sulfa, (TMP-SMX) la probabilidad se redujo a 0,56 para aquellos pacientes recibiendo TMP-SMX como profilaxis.

En pacientes seropositivos para toxoplasma recibiendo TMP-SMX como profilaxis la probabilidad de linfoma fue de 0,36.

En pacientes seronegativos para toxoplasma la probabilidad para linfoma fue 0,74 la cual aumentó a 0,96 si el líquido cefalorraquídeo fue positivo para Ebsstein Barr.

¿Tiene el paciente inmunosupresión avanzada? Si no, tumores como glioblastomas o enfermedad metastasica debe ser excluidos. Si el paciente tiene severa inmunosupresión, ET, linfoma, y leucoencefalopatía multifocal progresiva deben ser tenidas en cuenta.

¿Tiene el paciente lesiones múltiples, las cuales son radiológicamente consistentes con ET o linfoma primario del SNC? Si, estudios serológicos muestran que el paciente es seropositivo para Toxoplasma, ET es muy probable (14). Sin embargo la posibilidad de ET es mucho menor si el paciente es seropositivo tomando TMP-SMX para profilaxis en contra de Pneumocystis (3,14). La posibilidad de ET es también baja (5%) si el paciente es seronegativo para Toxoplasma (7). En esta situación, una biopsia cerebral debe ser realizada rápidamente para hacer diagnóstico.

¿El paciente tiene una lesión solitaria mayor de 4 cm en tamaño? Si es así linfoma primario es muy probable y diagnóstico histológico es necesario. Una prueba terapéutica para ET es frecuentemente empleada si no hay preocupación por el riesgo inmediato de herniación. Un estudio de imagen es repetido en aproximadamente una semana, con planes de biopsia temprana si no hay mejoría.

¿Tiene el paciente lesiones asimétricas sin efecto de masa que principalmente comprometen la sustancia blanca? En esta situación leucoencefalopatía multifocal progresiva es muy probable y estudio del líquido cefalorraquídeo puede ayudar al diagnóstico presuntivo si es aislado el virus JC. Terapia empírica para ET no se recomienda en estos casos.

El régimen empírico para ET es usualmente administrado por 10 a 14 días, es importante el monitoreo estrecho del examen neurológico del paciente durante la prueba terapéutica. Mejoría clínica es esperada en una a dos semanas (21). El diagnóstico de ET es establecido si el paciente mejora clínicamente y hay reducción en el tamaño de la lesión en dos semanas. Una biopsia cerebral debe ser considerada en pacientes que no tienen mejoría clínica y radiológica.

La terapia con esteroides debe ser considerada cuando efecto de masa sustancial puede ser demostrado en imágenes y el estado mental está significativamente deprimido; tales pacientes están en riesgo de herniación cerebral. Cuando el diagnóstico de linfoma ya ha sido establecido los esteroides pueden causar resultados falsos negativos en las biopsias cerebrales subsecuentes.

Biopsia cerebral estereotacica es el gold standard para el diagnóstico de lesiones focales en SNC de pacientes con SIDA (2,7). Varios estudios han demostrado lo inadecuado de tener en cuenta solo el espectro clínico para diagnóstico (2,22). Sin embargo biopsia podría no ser posible con lesiones en ciertas localizaciones y en instituciones con escasa tecnología y personal entrenado para la toma de las mismas. La frecuencia de complicaciones reportada es de 0-3,1% para mortalidad, 0,5-9% para morbilidad mayor, y 2-4% para morbilidad menor (14, 23, 24). Los resultados son mejores en centros con experiencia técnica.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características de la evolución clínica de pacientes con SIDA y lesiones cerebrales con efecto de masa, sugestivas de encefalitis por toxoplasma que reciben tratamiento empírico para toxoplasmosis?

3. JUSTIFICACION

En nuestro medio actualmente como en otros países en vía de desarrollo, tenemos gran dificultad para realizar diagnóstico definitivo de lesiones cerebrales focales en pacientes con SIDA mediante biopsia cerebral, bien sea por limitación técnica o escasez de recurso humano adiestrado, como también por temor a los posibles riesgos y complicaciones asociadas con el procedimiento. Por estas razones, La practica de biopsia cerebral para diagnostico en la gran mayoría de ocasiones no se encuentra disponible dentro de la aproximación diagnostica de pacientes con masa cerebrales y SIDA. Por consiguiente surge la idea de realizar por medio de esta serie de casos, una descripción de la evolución clínica y de la respuesta a la prueba terapéutica para encefalitis por toxoplasma en pacientes con SIDA y lesiones focales cerebrales, con los medicamentos que actualmente disponemos en nuestro hospital.

4. OBJETIVO GENERAL

Describir la evolución clínica de los pacientes con SIDA quienes presentan lesiones cerebrales con efecto de masa sugestivas de toxoplasmosis cerebral que reciben prueba terapéutica para Toxoplasmosis cerebral.

4.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir la respuesta a la prueba terapéutica para toxoplasmosis del SNC, la cual se emplea de forma aceptada universalmente en pacientes con SIDA y lesiones focales cerebrales con efecto de masa, la cual se evaluará mediante parámetros clínicos e imaginológicos.

Describir los efectos tóxicos que se presenta con los diferentes medicamentos empleados en la prueba terapéutica para encefalitis por toxoplasma, mediante pruebas de laboratorio, que incluyen función renal, hepática, hematopoyotica y seguimiento clínico.

Brindar un diagnostico actual de la problemática institucional sobre el manejo pacientes con HIV y masa cerebral, sus características clínicas, evolución y desenlace.

5. MATERIALES Y METODOS

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo tipo serie de casos.

5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio consistió de pacientes seropositivos para el virus tipo 1 o 2 de la inmunodeficiencia humana, que presentaron lesiones cerebrales focales con efecto de masa sugestivas de encefalitis por toxoplasma, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del HUS-UIS a partir de febrero del 2006 hasta febrero del 2007.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mayor de 16 años.
- Ausencia de sensibilidad conocida a las sulfas
- Ausencia de infección oportunista activa concomitante
- Los pacientes no deben haber recibido tratamiento con intención curativa para toxoplasma previo a la inclusión en el estudio.
- IgG positiva para toxoplasma
- Lesión en SNC con efecto de masa, (edema perilesional, captación del contraste, desviación de línea media u otras estructuras)

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Uso en las últimas 48 horas de otras drogas potencialmente activas contra Toxoplasma como dapsona, macrolidos, sulfonamidas, doxiciclina o clindamicina.
- Pacientes con otras neoplasias malignas concomitantes incluyendo sarcoma de kaposi.

5.5 VARIABLES

- Signos clínicos: definidos por los hallazgos clínicos encontrados al examen físico, los cuales se gradúan según la severidad mediante la escala (CTCAE) (25)

- Lesiones cerebrales: definidas como lesiones ocupantes de espacio a nivel del SNC, las cuales se evaluaron mediante TAC cerebral contrastado y/o RMN, y se especifican como únicas o múltiples.
- Tamaño de la lesión: definido como el diámetro en milímetros de la lesión, se especifica la localización anatómica.
- Respuesta alcanzada: definida como el grado de resolución de las alteraciones clínicas y/o radiológicas alcanzado con el tratamiento, el tipo de respuesta se define como: **respuesta completa** cuando se presenta resolución total de los hallazgos clínicos y radiológicos, **respuesta parcial** cuando se presenta mejoría clínica y radiológica mayor del 50%, **respuesta incompleta** cuando la mejoría clínica y radiológica es menor del 50%, **ausencia de respuesta** cuando no se presentan cambios a nivel clínico y/o radiológicos, y **progresión** cuando se presenta deterioro en el estado clínico y/o radiológico.
- Laboratorio: definido como pruebas paraclínicas realizadas en el laboratorio, en las cuales se precisan las características del cuadro hemático, especificando el nivel de hemoglobina y hematocrito en g/dl y porcentaje (%) respectivamente, el recuento celular se hace en número de células por mm cúbico, los niveles se clasificaran en grados mediante la escala (CTCAE).
- Causa de retiro: definida como la razón que motivó la suspensión del medicamento estudio.
- Reacciones adversas: definida como efectos no deseados del tratamiento y se clasifica su severidad según se define en la escala del CTCAE y se establece su relación con los medicamentos del estudio como posible, probable y no relacionada.
- Tratamiento anti- retroviral: Definido como el uso de medicamentos que evitan la replicación del virus en el organismo, se define como activo si el paciente lo recibe en forma regular, la no adherencia se define como no tratamiento, se especifica la duración de este medida meses.
- Régimen de tratamiento: Definido como el uso de medicamentos con actividad en contra del T Gondii (elegido por el médico tratante)

6. PROCEDIMIENTO

Para tal efecto, se hace seguimiento prospectivo de los pacientes que reunían los criterios de inclusión y eran candidatos a la prueba terapéutica con los medicamentos de elección para dicha patología. Asumiendo como respondedores aquellos que presentan respuesta completa o parcial de sus lesiones medidas mediante mejoría clínica y radiológica, estableciendo por consiguiente un diagnóstico de alta probabilidad en los pacientes respondedores a la prueba terapéutica. Adicionalmente mediante esta descripción se formula una hipótesis sobre pronóstico y tratamiento, que posteriormente puedan ser probadas mediante futuros estudios analíticos.

6.1 RÉGIMEN DE TRATAMIENTO

El tipo de tratamiento descrito para cada paciente fue elegido por el médico tratante, la dosis y vía de aplicación estaba a discreción del equipo de de salud encargado del paciente, de igual forma la utilización de esteroides u otro tipo de medicamentos los cuales se indicaron bajo parámetros clínicos y de laboratorio considerado necesarios por el equipo tratante (el cual era ajeno al equipo de investigación).

6.2 EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO

El tratamiento se evaluó al final de la semana 2, mediante parámetros clínicos e imaginológicos. La evaluación clínica se realizó cada día durante la primera semana y dos veces por semana en la segunda semana del tratamiento en los casos que presentaban mejoría. La respuesta clínica y tomográfica se evaluó utilizando la escala semicuantitativa (CTCAE)(25). Una de las 5 siguientes condiciones se asigna para cada paciente, con base a la evaluación clínica y tomográfica:

Respuesta completa: se define como la resolución completa de todas las manifestaciones clínicas y tomográficas atribuibles a encefalitis por toxoplasma.

Respuesta parcial: se define como la mejoría clínica y tomográfica mayor del 50%.

Respuesta incompleta: se define como la mejoría clínica y radiológica de menos del 50%.

Ausencia de respuesta: hace referencia a la falta de cambios en el estado clínico o tomográfico.

Progresión: se define como el deterioro del estado clínico y/o tomográfico.

La TAC cerebral se realizó al momento del diagnóstico y a la segunda semana de iniciado el tratamiento. Todas las tomografías se evaluaron por los mismos radiólogos, quienes desconocían los datos y el curso clínico de los pacientes. Los radiólogos analizaron las tomografías de cada paciente en orden cronológico. Los radiólogos evaluaron la segunda tomografía cerebral comparándola con la tomografía previa al inicio del tratamiento.

En lo posible los pacientes después de fallecer se sometieron a autopsia médico-científica con el propósito de establecer el diagnóstico histopatológico de la lesión cerebral.

6.3 EVALUACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se monitorizaron por seguimiento clínico y parámetros de laboratorio. Se realizaron cada tres días cuadro hemático completo, pruebas de función renal y hepática. La intensidad de eventos adversos se definió según se establece en la escala del CTCAE (25).

7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS

Los datos recolectados en el instrumento se incluyeron en una base de datos en formato de Microsoft Office Excel 2003, y posteriormente analizados usando el software STATA 9.0. Se realizó un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central (media y mediana), de posición (cuartiles) y de dispersión (desviación estándar, valores mínimos y máximos) para variables de naturaleza cuantitativa y proporciones para variables de naturaleza cualitativa.

8. ASPECTOS ETICOS

El diseño planteado para este estudio no requirió de consentimiento informado por parte de los pacientes conforme los principios de autonomía, beneficencia y justicia redactada en el informe de Belmont.

Se acoge a la resolución número 008430 de 1993 artículo 11 del Ministerio de Salud la cual no le confiere riesgo, clasificándola como un estudio sin riesgo.

Los datos recolectados y analizados en el estudio se mantienen en estricta confidencialidad y son conocidos únicamente por los investigadores. Los registros se manejan mediante códigos y la identificación de los pacientes solo es conocida por el investigador principal.

9. RESULTADOS

Se recolectaron un total de 27 pacientes durante un año, entre el 1 de febrero de 2006 y el 1 de febrero de 2007, que cumplieron los criterios de inclusión y fueron atendidos en el Dpto. de Medicina Interna del Hospital Universitario de Santander HUS de la Universidad Industrial de Santander UIS, de Bucaramanga- Colombia.

Correspondieron al género masculino 24 (88.8%), la mediana de edad fue 41,5 años (con un rango entre 20 y 61 años).

La mediana de seguimiento fue de 15 días con un rango entre 1 y 26 días.

Tabla 1. Se presenta la procedencia de los pacientes

Procedencia	Frecuencia (%)
Bucaramanga	13 (52)
Área metropolitana*	1 (4)
B/meja	6 (24)
Área rural	5 (20)
Total	25 (100)

* = Hace referencia a los municipios cercanos a Bucaramanga: Floridablanca, Río negro, Lebrija, Girón, Piedecuesta.

Fuente: El autor

En la Tabla 1. Se presenta la procedencia de los pacientes, siendo un poco más de la mitad de los pacientes residentes en la ciudad de Bucaramanga, seguido por Barrancabermeja y el área rural, de dos pacientes no hubo información sobre la procedencia.

Tabla 2. Características básicas clínicas y frecuencia de presentación (primera valoración)

Hallazgos clínicos primera valoración	Frecuencia (%)
Cefalea	4 (14,8%)
Hemiparesia	21 (77,7%)
Ataxia	3 (11,1%)
Afasia	24 (88,8%)
Disfunción cognitiva	1 (3,7%)
Alteración estado de conciencia	19 (70,3%)
Hidrocefalia	1 (3,7%)
Cambios en la personalidad	1 (3,7%)
Convulsiones	9 (33,3%)

Fuente: El autor

Las características básicas clínicas y frecuencia de presentación en la primera valoración son resumidos en las Tablas 2 a 10. El hallazgo más frecuente fue afasia motora presente en 24 (88.8%) pacientes. Otros hallazgos de importancia fueron hemiparesia en 21(77.7%) pacientes, alteración del estado de conciencia en 19(70,3%) pacientes. Menos frecuente convulsiones en 9(33.3%) pacientes. La cefalea fue severa e interfería con la actividad cotidiana en 3 de 4 pacientes.

Solo 3 pacientes presentaron ataxia en la primera valoración. Uno de ellos fue asintomático, detectándose el déficit solo por examen físico, el segundo paciente estuvo sintomático pero sin interferencia con la actividad cotidiana y el tercer paciente presentó ataxia incapacitante.

Las diferentes manifestaciones clínicas de la primera valoración y su severidad según la escala (CTCAE) son presentadas en la tabla 3, 4, 5 y 6

Tabla 3. Características básicas clínicas (primera valoración) y severidad según la escala (CTCAE). AFASIA:

Afasia	Frecuencia (%)
Ausencia o no valorable	3 (11,11)
No habla pero puede comunicarse	1 (3,70)
No habla y deterioro de la capacidad para comunicarse	4 (14,81)
Incapacidad para comunicarse	19 (70,37)
Total	27 (100)

Fuente: El autor

Tabla 4. Características básicas clínicas (primera valoración) y severidad según la escala (CTCAE). ESTADO DE CONCIENCIA.

Estado de conciencia	Frecuencia (%)
Alerta	8 (29,63)
Somnolencia	1 (3,70)
Estupor	5 (18,52)
Coma superficial	4 (14,81)
Coma profundo	9 (33,33)
Total	27 (100)

Fuente: El autor

Tabla 5. Características básicas clínicas (primera valoración) y severidad según la escala (CTCAE). CONVULSIONES.

Convulsiones	Frecuencia (%)
Ausencia	18 (66,67)
Breves de fácil control	5 (18,52)
Difícil control	3 (11,11)
Estatus epiléptico	1 (3,70)
Total	27 (100)

Fuente: El autor

Tabla 6. Características básicas clínicas (primera valoración) y severidad según la escala (CTCAE). HEMIPARESIA.

Hemiparesia	Frecuencia (%)
Ausencia o no valorable	6 (22,22)
Debilidad detectada solo por examen físico	1 (3,70)
Debilidad interfiere con la función pero no con la actividad cotidiana	1 (3,70)
Debilidad interfiere con actividad cotidiana	9 (33,33)
Parálisis	10 (37,04)
Total	27 (100)

Fuente: El autor

Tabla 7. Características tomográficas de las lesiones cerebrales. (Primera valoración)

Lesión(es) en TAC Primera valoración	Frecuencia (%)
Única	7 (25,93)
Múltiples	13 (48,15%)
Solo edema cerebral con desviación de línea media (sin masa definida)	7 (25,93)
Ausencia de lesiones	0 (0)
Total	27 (100)

Fuente: El autor

Tabla 8. Tamaño de las lesiones en la TAC.

Tamaño de la(s) Lesión(es) primera valoración(cm.)	Frecuencia (%)
Lesión no medible	7 (25,93)
Menor de 2.	0 (0)
Mayor 2 y menor 4	9 (33,33)
Mayor de 4	11 (40,74)
Total	27 (100)

Fuente: El autor

Tabla 9. Características básicas de laboratorio. Primera valoración

Laboratorio primera valoración (n=26)	Frecuencia (%)
Anemia	13 (50)
Leucopenia	3 (11,54)
Trombocitopenia	3 (11,54)
Elevación ASAT	7 (26,92)
Elevación ALAT	7 (26,92)
Elevación creatinina	1 (3,85)

Tabla 10. Presenta la ubicación de las lesiones en la TAC durante la primera valoración, se obtuvieron datos de 26 pacientes.

Ubicación de lesiones en la TAC primera valoración	Frecuencia (%)
Frontal	10 (38,46)
Temporal	3 (11,54)
Parietal	5 (19,23)
Occipital	6 (23,08)
Fosa posterior	2 (7,69)
Gangliobasal	8 (30,77)

Fuente: El autor

La mitad de los pacientes presentó anemia, siendo la alteración de laboratorio más frecuente.

Para la segunda valoración la cual era realizada al final de la segunda semana de tratamiento para toxoplasmosis solo continuaban en el estudio 18 pacientes, puesto que 9 fallecieron durante el periodo de tratamiento. Se solicitó necropsia medico-científica para cada uno de los pacientes fallecidos, se practicó dicho procedimiento solo en 6 pacientes cuyo reporte patológico fue informado como encefalitis por toxoplasma (sin detectarse el parásito). Las restantes necropsias no fueron realizadas por no autorización de los familiares.

Para los pacientes que al final de la segunda semana de tratamiento antitoxoplasma continuaron en seguimiento se les realizó una segunda valoración y nuevamente se analizaron datos clínicos, laboratorio y radiológicos. En la Tabla 11 se presentan los datos clínicos resumidos

Tabla 11. Hallazgos clínicos segunda valoración

Hallazgos clínicos segunda valoración	Frecuencia (%)
Cefalea	1 (5,56)
Hemiparesia	11 (61,11)
Ataxia	0 (0)
Afasia	10 (55,56)
Disfunción cognitiva	2 (11,12)
Alteración estado de conciencia	6 (33,33)
Hidrocefalia	0 (0)
Cambios en la personalidad	0 (0)
Convulsiones	0 (0)

Fuente: El autor

Se observa en la Tabla 11 que para la segunda semana de tratamiento el hallazgo clínico más común continuo siendo la hemiparesia aunque disminuyo de 21(77.7%) a 11(61,11%)pacientes, la afasia motora disminuyo de 24 (88.8%) a 10 (55.56%) pacientes, el estado de consciencia alterado paso de afectar de 19(70,3%) a 6(33.3%) pacientes, a diferencia de 9 pacientes convulsionando en la evaluación inicial, en el segundo control no existía ningún paciente convulsionando y solo un paciente manifestó cefalea de 4 previamente afectados

En las Tablas 12 a 18 se presenta los hallazgos clínicos y su severidad por escala (CTCAE) obtenidos durante la segunda valoración.

La hemiparesia presente 21/27 (78%) pacientes al inicio del tratamiento se encontró en 11/18 pacientes en la segunda evaluación, 9 (33.33%) de ellos cursaban con interferencia de su actividad cotidiana en la evolución inicial siendo afectados 4/18(22.22%) pacientes en la segunda evaluación. De 10 (37.04%) casos que mostraron parálisis absoluta en la evaluación inicial, solo 2/18 (11.11%) pacientes resultaron afectados en la segunda evaluación. Tabla 12.

En 16/18 (88.89%) no hubo compromiso de la función cognitiva en la segunda semana de evaluación. Únicamente 1 paciente presento deterioro de la memoria que interfería con sus actividades cotidianas, y en otro paciente se presentó amnesia. Tabla 13. Sugiriendo esta situación realizar el diagnostico diferencial con otros afecciones propias de este tipo de pacientes tales como la encefalitis por retrovirus o leucoencefalopatía multifocal progresiva.

La severa afección neurológica presente en la evaluación inicial de la mayoría de los casos, con coma profundo 9(33.3%) pacientes, coma superficial 4(14.81) pacientes, estupor 5(18.52) pacientes, somnolencia 1(3.7%), paciente, y solo 8 casos ingresaron en un nivel de consciencia adecuado. Tabla 4. Mejoró sustancialmente a la segunda semana de evaluación encontrando 12/18 (66.67%) pacientes en estado de alerta, 3/18 (16.67%) en somnolencia y uno para cada uno con estupor, coma superficial y coma profundo. Tabla 14.

En la evaluación inicial, La afasia con incapacidad para comunicarse estuvo en 19(70, 37%) pacientes y con deterioro de la capacidad de comunicarse en 4(14,81%) pacientes. Tabla 3. En la segunda evaluación, ningún paciente presentaba afasia con incapacidad para comunicarse. Tres de 18 (22.22%) presentaban imposibilidad para hablar pero podían comunicarse por alguna manera, 3/18 (16.67%) pacientes mostraban incapacidad definitiva para comunicarse. Tabla 15.

La mitad de pacientes presentó anemia, siendo la alteración de laboratorio más frecuente. Tabla 9. Los hallazgos de laboratorio en la segunda valoración muestran como dato más frecuente la elevación de transaminasas, lo cual podría

tener un origen multifactorial entre las posibles causas se destacan toxicidad por los medicamentos utilizados, coinfecciones por oportunistas y/o virus hepatotrofos, sin embargo es de resaltar que el número absoluto de pacientes con elevación de transaminasas es similar al inicio del tratamiento por lo que cobra fuerza la hipótesis de que dicha alteración este en relación a coinfección. Tabla 16

Tabla 12. Hhallazgos clínicos y severidad por escala (CTCAE) .Segunda valoración. HEMIPARESIA.

Hemiparesia	Frecuencia (%)
Ausencia o no valorable	7 (38,89)
Debilidad detectada solo por examen físico	2 (11,11)
Debilidad interfiere con la función pero no con la actividad cotidiana	3 (16,67)
Debilidad interfiere con actividad cotidiana	4 (22,22)
Parálisis	2 (11,11)
Total	18 (100)

Fuente: El autor

Tabla 13. Hallazgos clínicos y severidad por escala (CTCAE). Segunda valoración. DISFUNCION COGNITIVA.

Disfunción cognitiva	Frecuencia (%)
Ausencia	16 (88,89)
Deterioro memoria que no interfiere con función	0 (0)
Deterioro memoria interfiriendo con función pero no con la actividad cotidiana	0 (0)
Deterioro memoria interfiere con la función y la actividad cotidiana	1 (5,56)
Amnesia	1 (5,56)
Total	18 (100)

Fuente: El autor

Tabla 14. Hallazgos clínicos y su severidad por escala (CTCAE) obtenidos durante la segunda valoración. ESTADO DE CONCIENCIA.

Estado de conciencia	Frecuencia (%)
Alerta	12 (66,67)
Somnolencia	3 (16,67)
Estupor	1 (5,56)
Coma superficial	1 (5,56)
Coma profundo	1 (5,56)
Total	18 (100)

Fuente: El autor

Tabla 15. Hallazgos clínicos y su severidad por escala (CTCAE) obtenidos durante la segunda valoración. AFASIA.

Afasia	Frecuencia (%)
Ausencia o no valorable	8 (44,44)
No habla pero puede comunicarse	3 (16,67)
No habla y deterioro de la capacidad para comunicarse	4 (22,22)
Incapacidad para comunicarse	3 (16,67)
Total	18 (100)

Fuente: El autor

Tabla 16. Los hallazgos de laboratorio. (Segunda valoración)

Laboratorio segunda valoración (n=17)	Frecuencia (%)
Anemia	7 (41,18)
Leucopenia	4 (23,53)
Trombocitopenia	5 (29,41)
Elevación ASAT	7 (41,18)
Elevación ALAT	8 (47,06)
Elevación creatinina	0 (0)

Fuente: El autor

Las lesiones cerebrales se ubicaron con mayor frecuencia en los lóbulos temporales, seguido de la región gangliobasal. Tabla 10. Para la segunda valoración la cual era realizada al final de la segunda semana de tratamiento para toxoplasmosis, solo continuaban en el estudio 18 pacientes, puesto que 9 fallecieron durante el periodo de tratamiento.

Los hallazgos tomográficos basales de la primera valoración fueron clasificados en cuatro grupos según la lesión fuera única, múltiple, o los datos radiológicos correspondieran a otro tipo de hallazgos como edema cerebral, con o sin desviación de línea media y ausencia de una lesión propiamente definida. En este tópico predominaron los casos de 13 (48.15%) pacientes con lesiones múltiples. Tabla 7. Utilizando igual clasificación, en la segunda valoración

Tabla 17. Evaluación a la TAC Cerebral. (Segunda Valoración). n=17

Lesión(es) en TAC segunda semana	Frecuencia (%)
Única	7 (41,18)
Múltiples	6 (35,29)
Edema cerebral, desviación línea media	1 (5,88)
Ausencia de lesiones (por respuesta completa después de prueba terapéutica)	3 (17,65)
Total	17 (100)

Fuente: El autor

A diferencia de la primera predominaron las lesiones cerebrales únicas en 7/17(41,18%) pacientes. Es importante destacar que en 3/17 (17.65%) se obtuvo respuesta completa con desaparición absoluta de las lesiones medibles a nivel cerebral. Tabla 17.

El tamaño de las lesiones se determinó por el producto del diámetro transversal y el diámetro longitudinal de cada masa cerebral, en la evaluación inicial el promedio de las lesiones en centímetros fue 11,17 cm. con un rango entre 3 y 43,5 cm. Once (40.74%) de los pacientes presentaron masas tumorales mayores de 4 cm. Tabla 8. En la segunda evaluación. El promedio de las lesiones fue 8,92 cm. con un rango entre 2 y 36 cm. Tabla 19 y 20

Tanto en primera como en la segunda evaluación las lesiones se presentaron en los ganglios basales, al inicio hubo predominio en los lóbulos temporales y en la segunda valoración la ubicación más frecuente fue a nivel de lóbulos frontales. Tabla 10 y 18.

Tabla 18. Ubicación más frecuente de las lesiones cerebrales.

Ubicación de lesiones en la TAC segunda valoración	Frecuencia (%)
Frontal	6 (33.33)
Temporal	2 (11,11)
Parietal	2 (11,11)
Occipital	3 (16,67)
Fosa posterior	0 (0)
Gangliobasal	5 (27,78)

Fuente: El autor

Como se especifica en la metodología, la respuesta clínica se evaluó por parámetros clínicos y radiológicos. Del total de los pacientes reclutados en el estudio 16/27(59,25%) pacientes presentaron algún grado de respuesta al tratamiento para toxoplasmosis cerebral, dicha respuesta se distribuyó entre pacientes con respuesta completa (desaparición de todas las manifestaciones clínicas y tomográficas atribuibles a masa por encefalitis por toxoplasma) en 3/27 (11.11%) pacientes, respuesta parcial (mejoría clínica y tomográfica mayor del 50%) en 4/11 (14,81%) pacientes, y respuesta incompleta (mejoría clínica y radiológica de menos del 50%) en 9/11 (33,33%) pacientes. Tabla 19 y 20.

En 11/27 (40.75%) pacientes no hubo ningún tipo de respuesta al tratamiento instaurado. Tabla 19 y 20. Igualmente, es importante destacar que en pacientes respondedores los resultados se evidencian generalmente a partir de la primera semana de tratamiento

Progresión: se define como el deterioro del estado clínico y/o tomográfico

Tabla 19. Resultados obtenidos para la respuesta al tratamiento. n=27

Respuesta al tratamiento	Frecuencia (%)
Completa	3 (11,11)
Parcial	4 (14,81)
Incompleta	9 (33,33)
Ausencia de respuesta	2 (7,41)
Progresión	9 (33,33)

Fuente: El autor

Tabla 20. Respuesta al tratamiento para toxoplasma. n=27

Tipo de respuesta	Frecuencia (%)
No respuesta	11 (40,74)
Respuesta (RC, RP, RI)*	16 (59,26)
Total	27 (100)

* = RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, RI: respuesta incompleta.

Fuente: El autor

Tabla 21. Pacientes tratados con diferentes esquemas para masas cerebrales altamente sugestivas de toxoplasmosis cerebral

Tratamiento	Frecuencia (%)
T-S, falcidar* y clindamicina	12 (44,44)
T-S y clindamicina	14 (51,85)
Falcidar	1 (3,7)
Total	27 (100)

* = Pirimetamina + sulfadoxina. T-S= Trimetoprim-sulfa

Fuente: El autor

La tabla 21 resume los diferentes esquemas de tratamientos utilizados para la toxoplasmosis cerebral y la proporción de pacientes que recibieron cada uno de dichos esquemas de manejo.

Tabla 22. Muestra el tipo de respuesta alcanzada según el esquema de tratamiento anti toxoplasma instaurado.

Tratamiento	Respuesta Completa (%)	Respuesta Parcial (%)	Respuesta Incompleta (%)	Respuesta Objetiva (%)	Ausencia Respuesta (%)	Progresión (%)	Acumulado (%)
T-S,** clindamicina y falcidar	1 (3,7)	2 (7,4)	4 (14,8)	7(25.9)	2 (7,4)	2 (7,4)	11 (40,7)
Falcidar*	0	0	1 (3,7)	1(3,7)	0	0	1 (3,7)
Trimetoprim-Sul y clindamicina	1 (3,7)	2 (7,4)	4 (14,8)	7(25,9)	0	7 (25,9)	14 (51,8)
Falcidar* y clindamicina	1 (3,7)	0	0	1(3,7)	0	0	1 (3,7)
Total	3 (11,1)	4 (14,8)	9 (33,7)	16 (59.6)	2 (7,4)	9 (33,3)	27 (100)

* = pirimetamina + sulfadoxina

** = Trimetropin-sulfa

Fuente: El autor

Como se observa en la anterior tabla la mayoría de pacientes fueron tratados con la combinación de trimetropim-sulfa (T-S) y clindamicina en 25/27 pacientes, seguidos del tratamiento tetraconjugado con trimetropin/sulfa-clindamicina y falcidar (pirimetamina-sulfadoxina), solo un paciente fue tratado con falcidar en monoterapia. De 3/27 (11.11%) pacientes que presentaron respuesta completa correspondió uno para cada uno de los grupos de tratamiento con 2 o más medicamentos. El falcidar (considerado como monoterapia, en este estudio) no ofreció respuestas completas. La respuesta parcial se presentó por igual con el

tratamiento tetraconjugado o biconjugado que incluyera T-S asociado a otro medicamento, 2 (7,4%) y 2 (7,4%) respectivamente. Solo un paciente recibió tratamiento combinado con falcidar y clindamicina presentando respuesta completa. La respuesta incompleta se observó con igual frecuencia en los pacientes que recibieron trimetropim-sulfa asociado a otros medicamentos 4 (14,8%) y 4 (14,8%) para trimetropin/clindamicina y para trimetropin/cindamicina/falcidar respectivamente. Progresión se observó en 9/27 (33,33%) pacientes los cuales todos fallecieron, 2 (7,4%) recibieron trimetropim-clindamicina-falcidar y 7 (25,9%) recibieron trimetropim-clindamicina. Ausencia de respuesta solo se observó en dos pacientes (7,4%), ambos recibieron trimetropim-clindamicina-falcidar. Es importante mencionar que la respuesta clínica siempre precedió a la respuesta radiológica

Un total de 22/27 (81,48%) pacientes recibieron esteroides.

No observamos reacciones adversas asociadas a la medicación durante el seguimiento de los pacientes

Igualmente, se destacar que ningún paciente del estudio estuvo recibiendo tratamiento antirretroviral antes ni durante la prueba terapéutica. Tampoco se realizaron estudios para evaluar el estado inmunológico o virológico del paciente, ni se realizaron biopsias cerebrales para diagnóstico antes de iniciar la prueba terapéutica.

10. DISCUSION

El presente estudio descriptivo no analítico tipo serie de casos se realizó con el fin de conocer la respuesta clínica y radiológica de pacientes con SIDA y masas cerebrales no sometidos a biopsia previa quienes reunían criterios clínicos y radiológicos altamente sugestivos de compromiso cerebral por masas compatibles con encefalitis por toxoplasma, los cuales fueron sometidos a prueba terapéutica anti-toxoplasma según los criterios elegidos por los médicos tratantes de pacientes admitidos al Servicio de Medicina Interna del HUS de la UIS, cuya eficacia se evaluó al final de la segunda semana de tratamiento.

Las lesiones de la encefalitis por toxoplasma generalmente son múltiples y localizadas sobre lóbulos parietal, frontal y ganglios basales (10), lo cual está en relación con nuestros resultados ya que el 48,15% de los pacientes se presentaron con lesiones múltiples y un 25,93% con lesión única. En nuestro estudio la ubicación más frecuente de las lesiones fueron lóbulos frontales y ganglios basales representando el 69,23% del total de pacientes. Los pacientes restantes (25,93%) no presentaron una lesión medible propiamente dicha, pero si se observaba desviación de línea media e imágenes hipodensas que no realizaban con el material de contraste. En raras ocasiones la toxoplasmosis cerebral se presenta como una encefalitis difusa sin formación de abscesos focales (11), y en nuestro estudio 7 (25,93%) pacientes no se evidenciaron lesiones tomográficas características de toxoplasmosis cerebral.

Las características y la ubicación de las lesiones podrían ser útiles en la diferenciación entre linfoma y toxoplasmosis cerebral, lesiones ubicadas en cuerpo calloso o peri ventriculares, única y mayor de 4 cm. están a favor de linfoma, sin embargo estas características no son suficiente para distinguir con certidumbre entre linfoma y toxoplasmosis (14), en nuestra serie la mayoría de pacientes (40,74%) presentaron lesiones mayores de 4 cm (promedio en nuestro estudio 11.17 cm) con franca disminución en el tamaño de las lesiones a la segunda semana de tratamiento anti-toxoplasma, por consiguiente el tamaño no es un parámetro totalmente seguro para diagnostico diferencial entre toxoplasma y otro tipo de lesiones ocupantes de espacio en SNC

El hallazgo neurológico de presentación más frecuente en nuestros pacientes fue la afasia, 24 (88,8%) pacientes, seguido de hemiparesia en 21 (77,7%) pacientes, y alteración en el nivel de conciencia en 19 (70,3%) pacientes, la cefalea solo se presentó en 4 pacientes (14,8%). Esto contrasta con hallazgos de otros estudios como el realizado por Porter et al (21), en 115 pacientes con diagnostico de toxoplasmosis cerebral y SIDA, el síntoma más común fue cefalea en 55%,

confusión en 52% y fiebre en 47% de los casos, hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes del estudio se presentaron afásicos lo cual impidió el interrogatorio para algunos síntomas tales como cefalea por ejemplo.

Del total de los pacientes reclutados en nuestro estudio el 59,25% (16/27) presentaron algún grado de respuesta objetiva (sumando respuestas completas, mas parciales, mas respuestas incompletas) al tratamiento para toxoplasmosis cerebral, dicha respuesta se distribuyó entre pacientes con respuesta completa (desaparición de todas las manifestaciones clínicas y tomográficas atribuibles a masa por encefalitis por toxoplasma) en 11,11% (3/27) de los pacientes, respuesta parcial (mejoría clínica y tomográfica mayor del 50%) en 14,81% (4/27) de los pacientes, y respuesta incompleta (mejoría clínica y radiológica de menos del 50%) en 33,33% (9/27) de los pacientes. Tabla 19 y 20. En nuestro estudio la respuesta objetiva al tratamiento, se evidencio al final de la primera semana de tratamiento anti-toxoplasma. Cuando el paciente mejora clínicamente y reduce el tamaño de las lesiones a los 10-14 días de tratamiento el diagnostico de toxoplasmosis se hace muy probable (21), y este resultado como mencionamos arriba, fue observado en el 59,25% de los pacientes. En 11/27 (40.75%) pacientes no hubo ningún tipo de respuesta al tratamiento instaurado.

En general la mejoría clínica precede a la respuesta radiológica por tal motivo es importante el examen neurológico diario, ojala siguiendo un escala de graduación que permita evaluar en si la evolución del paciente, en este estudio utilizamos el sistema (CTCAE)(25) que permite una excelente aproximación a la evolución clínica del paciente, disminuyendo en esta forma la subjetividad de la evaluación del comportamiento clínico del paciente. Igualmente, consideramos prudente posponer el control radiológico (también utilizando un sistema comparable de medición de las lesiones) hasta 2 o 3 semanas de iniciado el tratamiento a menos que el paciente no mejore durante la primera semana de tratamiento. Nuestro estudio alcanza un gran valor debido a la medición exhaustiva del tipo de respuesta alcanzado por comportamiento clínico y respuesta radiológica, puesto que la información disponible en la literatura sobre respuesta a la terapia está apoyada sobre diagnostico presuntivo, tratamiento cross-over y discontinuación de la terapia por toxicidad antes que por falta de respuesta. Por consiguiente, tampoco hay estudios doble-ciego aleatorizados sobre respuesta al tratamiento. Unos cuantos estudios comparativos sobre respuesta sugieren que aproximadamente entre el 50% al 80% demuestran respuesta clínica y radiológica con el tratamiento (30,31-32).

Como mencionamos anteriormente, en 11/27 (40.75%) pacientes no hubo ningún tipo de respuesta al tratamiento instaurado. Esta condición concuerda con la reportada por otros autores (30-32) en el sentido de considerar el deterioro clínico o la falta de mejoría neurológica excepto para cefalea y convulsión a la segunda semana de tratamiento como un proceso altamente sugestivo para pensar en un diagnostico alternativo y la necesidad de biopsia cerebral. En

nuestros pacientes la respuesta clínica siempre precedió. a la respuesta radiológica, los pacientes que no presentaron mejoría no tuvieron estudio de biopsia cerebral debido a dificultades logísticas del medio, pero en 6 pacientes que fallecieron y que fueron sometidos posteriormente a autopsia la histopatología fue demostrada "compatible con encefalitis por toxoplasma", sin aislamiento del parásito.

En este punto de la discusión cabe preguntarse ¿porqué la falta de respuesta en el 40.75% de los casos? Seguramente, la inclusión en el estudio de pacientes críticamente enfermos con grandes lesiones tumorales, y deterioro severo de su estado neurológico, y sin lugar a dudas con compromiso Inmunológico severo con gran carga viral, unido a consultas tardías, sin tratamiento antirretroviral, ni profilaxis, en pacientes desnutridos con otros posibles tipos de infecciones no identificadas les ponen en mayor desventaja para lograr mejores respuestas o similares a la reportada por la literatura.

En este orden de ideas, es importante destacar, que el diagnóstico clínico de toxoplasmosis cerebral se construye en un paciente con inmunosupresión avanzada que manifiesta alteraciones neurológicas y presenta lesiones con efecto de masa en la TAC o RMN cerebral, resaltando que no existe un patrón radiológico específico o patognomónico. La gran mayoría de pacientes con SIDA que desarrollan toxoplasmosis cerebral tienen IgG positiva para toxoplasma G (26), la IgM y niveles cuantitativos de IgG no son útiles en el diagnóstico. Todos los pacientes de nuestro estudio tuvieron serología positiva para toxoplasma, la cual fue criterio de inclusión del estudio, sin embargo una serología negativa no excluye el diagnóstico pero lo hace menos probable.

En países como estados unidos los diagnósticos más comunes son toxoplasmosis cerebral y linfoma primario de sistema nervioso central, en países en vía de desarrollo como el nuestro se amplía el diagnóstico diferencial con tuberculomas, criptococomas (9). En nuestra serie no hubo evidencia clínica o de laboratorio de afección neurológica por tuberculosis o criptococo durante la prueba terapéutica de dos semanas. Sin embargo en 2 pacientes que posteriormente reingresaron al hospital por alteraciones neurológicas recibieron tratamiento con anfotericina por hallazgos en el líquido cefalorraquídeo sugestivos de criptococosis.

Dicha información no se presenta debido a las características de diseño del estudio de seguimiento a dos semanas, tiempo durante el cual se efectuó la evaluación de la respuesta al tratamiento para toxoplasma. En su momento ambos pacientes presentaron algún grado de respuesta a la prueba terapéutica para toxoplasma, pero según el comportamiento clínico presentado pudiéramos concluir que presentaron desde el inicio de su enfermedad infecciones oportunistas del SNC simultáneas.

Como es conocido múltiples infecciones oportunistas se pueden presentar de forma simultánea en un paciente con inmunosupresión severa (1). De forma ideal estos pacientes con manifestaciones neurológicas deberían ser estudiados mediante biopsia cerebral, en el Stereotactic biopsy of cerebral lesions in AIDS (2), 250 pacientes fueron sometidos a biopsia cerebral encontrándose anomalías en 246 (98%) de los procedimientos, y 16 pacientes (6%) tuvo más de un diagnóstico entre los cuales se encontró linfoma primario, leucoencefalopatía multifocal y otros tumores no asociados a SIDA.

Dos regímenes de tratamiento combinado son considerados como terapia de primera línea, pirimetamina – sulfadiazina y pirimetamina - clindamicina (27), los cuales tienen eficacia similar. El régimen terapéutico más utilizado en nuestra serie fue la combinación de trimetropin-sulfa y clindamicina en el 51,85% de los casos seguido de la combinación trimetropin-sulfa, clindamicina y falcidar en el 44,44%. Como se describe a continuación, el diseño del estudio y el número de pacientes no nos permite establecer la superioridad de un régimen del tratamiento respecto a otro:

Un total de 11(40.7%) pacientes fueron tratados con el esquema trimetropin-clindamicina y falcidar, 7 (25.9%) de los cuales presentaron una respuesta objetiva a dicha combinación, trimetropin-clindamicina fue administrada en 14 (51,8%) pacientes de los cuales 7(25.9%) presentaron respuesta objetiva, y hubo 7(25.9%) pacientes con este mismo régimen que presentaron enfermedad progresiva y muerte. Falcidar/clindamicina y falcidar en monoterapia fueron administrados en uno para cada uno de estos regímenes presentando respuesta completa y respuesta incompleta, respectivamente. Estos hallazgos están de acuerdo con lo reportado en la literatura (29), los cuales tampoco observan diferencias significativas utilizando pirimetamina-sulfadiazina, por el contrario en pacientes aleatorizados a trimetropin-sulfa parecieron lograr una respuesta radiológica completa luego del tratamiento agresivo comparado con el grupo de pirimetamina-sulfadiazina. Los autores concluyen que el trimetropin-sulfa es una buena alternativa a la terapia estándar, y en sitios como el nuestro constituye una buena alternativa terapéutica de bajo costo y fácil disposición, más si no disponemos fácilmente de la combinación pirimetamina-sulfadiazina.

Un total de 25/27 (92,5%) pacientes recibieron dentro de su esquema de tratamiento trimetropim-sulfa combinado con falcidar y/o clindamicina. De estos 14/25 (56%) pacientes recibiendo trimetroprim-sulfa presentaron respuesta objetiva, y llamativamente sin efectos adversos destacables. Es importante tener en cuenta, que el mayor porcentaje de respuesta alcanzado en nuestro estudio, siempre incluyó a trimetroprim-sulfa como parte del régimen de tratamiento, siendo este esquema con base a trimetroprim-sulfa el responsable del 56 % del total de respuesta total alcanzada del 59.2%. Por consiguiente, al igual como lo han planteado otros autores (30) estos resultados pueden plantear a trimetroprim-sulfa como una alternativa aceptable para el tratamiento de la encefalitis por toxoplasma

en pacientes con SIDA, en nuestro medio donde no se dispone de los francos de elección. Sin embargo no tenemos claridad en nuestro servicio si el tratamiento con trimetropin-sulfa pudiera ser administrado solo o necesariamente deba combinarse con otro medicamento por lo cual se necesita realizar un ensayo clínico controlado que responda a esta inquietud.

La recomendación de primera línea es la combinación pirimetamina-sulfadoxina comercialmente no disponible en nuestro país, dicha combinación en este estudio se ha remplazado por pirimetamina-sulfadiazina (falcidar) el cual no tiene ninguna evidencia científica sólida. Por tal motivo existe la tendencia en nuestro medio a combinar el falcidar con trimetoprim y clindamicina lo cual no tiene un asidero científico sólido basado en la evidencia, y ameritaría la realización a futuro de ensayos clínicos controlados para evaluar su beneficio

Además del tratamiento para la encefalitis por toxoplasma los pacientes también recibieron otros medicamentos por diferentes motivos, lo cual estuvo a discreción de los médicos tratantes, los esteroides fueron indicados por los médicos tratantes en los pacientes con hipertensión endocraneana, quienes presentaran deterioro clínico durante las primeras 48 horas de tratamiento, los esteroides son potentes anti-inflamatorios que cuando se administran en este tipo de lesiones cerebrales disminuyen el edema y el efecto de masa, pudiendo lo anterior manifestarse por mejoría tanto clínica como radiológica independientemente de la etiología de las lesiones cerebrales lo cual siempre debe ser tenido en cuenta a la hora de analizar los resultados del tratamiento para toxoplasma, ya que la mejoría podría estar en relación al esteroide y no al manejo anti-toxoplasma conllevando a errores diagnósticos y terapéuticos en este tipo de situaciones. Cabe preguntarse, en este punto de la discusión, al analizar la población de pacientes quienes obtuvieron un respuesta incompleta hasta que punto esta pequeña mejoría es el fruto de la respuesta a la desaparición del edema perilesional o a remisiones incompletas de linfomas inducida por esteroides?

Pirimetamina-sulfadiazina tiene una alta incidencia de reacciones cutáneas comparado con otras combinaciones, pero podría tener menos casos de recaídas (28). No observamos reacciones adversas asociadas a la medicación durante el seguimiento del presente estudio

Queda abierta la discusión sobre cual es la mejor estrategia de tratamiento en nuestro medio, se requiere de la realización de futuros estudios clínicos aleatorizados que nos permitan establecer una guía para manejo adecuado de este tipo de pacientes en aras de mejorar los resultados obtenidos en este estudio.

11. CONCLUSION

La mayoría de pacientes con SIDA con diagnóstico presuntivo de masas cerebrales por toxoplasmosis cerebral tienen una respuesta global del 60% cuando son tratados con regímenes alternativos de tratamiento con base trimetoprim sulfá, con escasa toxicidad

En general la respuesta clínica precede a la respuesta radiológica cuando los pacientes son sometidos a prueba terapéutica con base a sulfas

De acuerdo a la respuesta obtenida con base regímenes basados en sulfas y por los hallazgos histopatológicos encontrados en los pacientes sometidos por autopsia se concluye, que la primera causa de masa cerebral en pacientes con SIDA en nuestro medio es secundaria a encefalitis por toxoplasma

En pacientes respondedores los resultados se evidencian a partir de la primera semana de tratamiento

La falta de respuesta en el 40.75% de los casos seguramente debido a la inclusión en el estudio de pacientes críticamente enfermos con grandes lesiones tumorales, deterioro neurológico e inmunológico severos, unido a consultas tardías, sin tratamiento antirretroviral, ni profilaxis, en pacientes desnutridos con otros posibles tipos de infecciones no identificadas les ponen en mayor desventaja para lograr mejores respuestas o similares a la reportada por la literatura.

Ante la falta de fácil disposición de piremetamina-sulfadiazina se requiere realizar ensayos clínicos controlados para definir un esquema alternativo eficaz de tratamiento, ante todo poniendo a prueba la combinación trimetoprim-sulfá/

La falta de respuesta en el 40.75% de los casos seguramente guarda relación con la inclusión en el estudio de pacientes con formas muy avanzadas de su enfermedad, críticamente enfermos con grandes lesiones tumorales, y deterioro severo de su estado neurológico, y sin lugar a dudas con gran compromiso inmunológico y carga viral, les ponen en mayor desventaja para lograr mejores respuestas

Se debe implementar la realización de biopsia cerebral temprana en los pacientes que no presente mejoría neurológica en la primera semana de tratamiento con la prueba terapéutica para encefalitis por toxoplasma

La prueba terapéutica con base sulfas y clindamicina es bien tolerada sin efectos adversos amenazantes de la vida del paciente

12.RECOMENDACIONES

Realizar diagnostico precoz del sida y sus complicaciones.

Iniciar el tratamiento con terapia antirretroviral altamente efectiva en el momento oportuno.

Implementar la biopsia cerebral en pacientes no respondedores a la prueba terapéutica para masa cerebral altamente sugestiva de encefalitis por toxoplasma

BIBLIOGRAFÍA

1. Stenzel, W, Pels, H, Staib, P, et al. Concomitant manifestation of primary CNS lymphoma and Toxoplasma encephalitis in a patient with AIDS. *J Neurol* 2004; 251:764.
2. Gildenberg, PL, Gathe, JC Jr, Kim, JH. Stereotactic biopsy of cerebral lesions in AIDS. *Clin Infect Dis* 2000 Mar; 30(3):491-499.
3. Ammassari, A, Scoppettuolo, G, Murri, R, et al. Changing disease patterns in focal brain lesion-causing disorders in AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998 Aug 1; 18(4):365-371
4. Gray, F, Chretien, F, Vallat-Decouvelaere, AV, Scaravilli, F. The changing pattern of HIV neuropathology in the HAART era. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003 May; 62(5):429-440.
5. d'Arminio Monforte, A, Cinque, P, Mocroft, A, et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004 Mar; 55(3):320-328.
6. Langford, T, Letendre, SL, Marcotte, TD, et al. Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002 may 3; 16(7):1019-1029.
7. Skiest, DJ. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002 Jan 1; 34(1):103-115.
8. Whiteman, ML, Post, MJ, Berger, LG, et al. Progressive multifocal Leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: Neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology* 1993 Apr; 187(1):233-240.
9. Modi, M, Mochang, A, Modi, G. Management of HIV-associated focal brain lesions in developing countries. *QJM* 2004 Jul; 97(7):413-421.
10. Miller, RF, Hall-Craggs, MA, Costa, DC, et al. Magnetic resonance imaging, thallium-201 SPET scanning, and laboratory analyses for discrimination of cerebral Lymphoma and toxoplasmosis in AIDS. *Sex Transm Infect* 1998 Aug; 74(4):258-264.

11. Luft, B, Remington, JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992 Aug; 15(2):211-222.
12. So, YT, Beckstead, JH, Davis, RL. Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome: A clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1986; 20(5):566-572.
13. Ciacci, JD, Tellez, C, VonRoenn, J, Levy, RM. Lymphoma of the central nervous system in AIDS. *Semin Neurol* 1999; 19(2):213-221.
14. Antinori, A, Ammassari, A, De Luca, A, et al. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: A decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology* 1997 Mar; 48(3):687-694.
15. Troncoso, A, Fumagalli, J, Shinzato, R, et al. CNS cryptococcoma in an HIV positive patient. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2002 Oct- Dec; 1(4):131-133.
16. Cohen, W. Intracranial bacterial infections in patients with AIDS. *Neuroimaging Clin N Am* 1997 May; 7(2):223-229.
17. Farrar, D, Flanigan, TP, Gordon NM. Tuberculous brain abscess in a patient with HIV infection: case report and review. *Am J Med* 1997 Mar; 102(3):297-301.
18. Miszkiel, KA, Hall-Craggs, MA, Miller, RF, et al. The spectrum of MRI findings in CNS cryptococcosis in AIDS. *Clin Radiol* 1996 Dec; 51(12):842- 850.
19. Roeske, L, Kennedy, PR. Images in clinical medicine. Syphilitic gummas in a patient with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1996 Oct 10; 335(15): 1123.
20. Manfredi, R, Salfi, N, Alampi, G. AIDS-related visceral aspergillosis: an underdiagnosed disease during life?. *Mycoses* 1998 Dec; 41(11-12):453-60.
21. Porter, SB, Sande, MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992 Dec 3; 327(23):1643-1648.
22. Hornef, MW, Iten, A, Maeder, P, et al. Brain biopsy in patients with acquired immunodeficiency syndrome: diagnostic value, clinical performance, and survival time. *Arch Intern Med* 1999 Nov 22; 159(21):2590-2596.

23. Holloway, RG, Mushlin, AI. Intracranial mass lesions in acquired immunodeficiency syndrome: Using decision analysis to determine the effectiveness of stereotactic brain biopsy. *Neurology* 1996 Apr; 46(4):1010-1015.
24. Antinori, A, Ammassari, A, Luzzati, R, et al. Role of brain biopsy in the management of focal brain lesions in HIV-infected patients. Gruppo Italiano Cooperativo AIDS Tumori. *Neurology* 2000 Feb 22; 54(4):993-997.
25. Cancer therapy Evaluation program, common terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCL, NIH, DHHS March 31, 2003(<http://ctpe.cancer.gov>), publish Date: August9, 2006.
26. Luft, BJ, Brooks, RG, Conley, FK, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984 Aug 17; 252(7):913-917.
27. Dannemann, B, McCutchan, JA, Israelski, D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med* 1992 Jan 1; 116(1):33-43.
28. Katlama, C, De Wit, S, O'Doherty, E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; Feb 22(2):268-275.
29. Torre, D, Casari, S, Speranza, F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 Jun; 42(6):1346-1349.
30. Torre, D, Speranza, F, Martegani, R, et al. A retrospective study of treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients with trimethoprim-sulphamethoxazole. *J Infect* 1998 Jul; 37(1):8-15.
31. Chirgwin, K, Hafner, R, Leport, C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. *Clin Infect Dis* 2002 May 1; 34(9):1243-1250.
32. Luft, BJ, Hafner, R, Korzun, AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med* 1993 Sep 30; 329(14):995-1000.

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

FORMULARIO DE SEGUIMIENTO SEMANAS

0, 2 (encierre en un círculo la semana correspondiente)

PACIENTE NUMERO _____
NOMBRE DEL PACIENTE _____
APELLIDOS _____
HISTORIA CLINICA NUMERO _____
FECHA DE LA VALORACION: d ____ Mes ____ año ____

1. SIGNOS CLINICOS (CTCAE): registre para cada signo el máximo grado presentado para cada periodo de observación

- 1.1 CEFALEA (grado)____
- 1.2 HEMIPARESIA y/o NEUROPATIA MOTORA (grado)____
- 1.3 NEUROPATIA SENSITIVA(grado)____
- 1.5 ATAXIA(grado)____
- 1.6 AFASIA (grado)____
- 1.7 DISFUCIÓN COGNITIVA(grado)____
- 1.8 SOMNELENCIA/DEPRESION DEL NIVEL DE CONSCIENCIA (grado)____
- 1.9 VERTIGO (grado)____
- 1.10 HIDROCEFALIA (grado)____
- 1.11 CAMBIOS DE LA PERSONALIDAD (grado)____
- 1.12 CONVULSIONES (grados)____
- 1.13 Otros, cual (grados) __

2. LESIONES MEDIBLES EN TAC CONTRASTADO CEREBRAL: señale la lesión correspondiente:

- 2.1 MULTIPLES.
- 2.2 UNICA

3. TAMAÑO DE LAS LESIONES EN TAC CEREBRAL: siempre medir el producto del diámetro mas largó, evaluando la misma lesión. En lesiones múltiples evaluar mínimo 2 lesiones, máximo 3 lesiones

LESION(numero)	LOCALIZACION (SITIO)	DIAMETRO EN mm

4. TIPO DE RESPUESTA ALCANZADA (registre el número adecuado):

Respuesta completa (RC): se define como la resolución completa de todas las manifestaciones clínicas y topográficas atribuibles a encefalitis por toxoplasma. Respuesta parcial (RP): se define como la mejoría clínica y tomográfica mayor del 50%. Respuesta incompleta (RI): se define como la mejoría clínica y radiológica de menos del 50%. Ausencia de respuesta (AP): hace referencia a la falta de cambios en el estado clínico o tomográfico. Progresión (P): se define como el deterioro del estado clínico y/o tomográfico.

4.1 RC__

4.2 RP__

4.4 RI__

4.5 AP__

4.6 P__

Nota: si el paciente a los 15 días de evaluación (semana 2), no ha presentado respuesta clínica objetiva (RC, RP, RI) debe salir del estudio y continuará seguimiento mensual hasta fallecer. Los datos de importancia se anotarán en el formulario de seguimiento de pacientes no respondedores. Siempre se propiciará el estudio anatomopatológico del paciente

5. USO DE MEDICACION CONCOMITANTE:

NOMBRE GENERICO_____

RAZON: 1.por evento adversos condición existente

2. profilaxis

3. enfermedad concomitante: no__ Si__ si si Cual_____

DOSIS: _____mg Frecuencia_____

FECHA INICIO: día__ mes__ Año__

FECHA DE CULMINACION: día__ mes__ año__

NOMBRE GENERICO_____

RAZON: 1.por evento adversos condición existente

2. profilaxis

3. enfermedad concomitante: no__ Si__ si si Cual_____

DOSIS: _____mg Frecuencia_____

FECHA DE INICIO día__ mes__ año__

FECHA DE CULMINACION día__ mes__ año__

USO DE ESTEROIDES:

CONDICION: NO APLICA _____

INDICACION: 1 desviación de la línea media, 2.signos clínicos de hipertensión. Endocraneana críticamente elevada, 3 deterioro clínico en las primeras 48 horas, 4.sin indicación justificada

NOMBRE DEL CORTICOIDE_____

DOSIS:_____ Frecuencia_____ Via_____

FECHA Inicio: día___ mes___ año___

FECHA CULMINACION: día___ mes___ Año___

6 .LABORATORIO A LA FECHA DE SEGUIMIENTO: siempre anotar el peor resultado alcanzado según criterios (CTCAE).

Cuadro hematico

6.1. Hemoglobina (g/ dl) grado___

6.2. Hematocrito (%) grado___

6.3. Plaquetas (cel/mm3) grado___

6.4. Glóbulos blancos (cel/mm3) grado___

6.5. Neutrofilos (cel/mm3) grado___

6.6. Linfocitos (cel/mm3) grado___

6.7. Monocitos (cel/mm3) grado___

6.8. Eosinofilos (cel/mm3) grado___

6.9. Basofilos (cel/mm3) grado___

7 Causa de retiro del estudio: registre el numeral correspondiente

7.1. muerte___ fecha: día__ mes___ año___

7.2. Toxicidad por la prueba terapéutica___

7.3. Progresión de comorbilidad___

7.4. Progresión de la enfermedad de base___

7.5. Progresión de 3 y 4___

7.6. Retiro voluntario del paciente___

7.7 ausencia de respuesta al día 15(semana 2)___

8 Reacciones adversas: cual (s) _____

8.1 severidad: mínima___ leve___ moderada___ severa___

8.2 relación con el tratamiento: probable___ posible___ no relacionada___

9 tratamiento anti- retroviral: Si___ No ___

9.1 duración___ meses

10. Régimen de tratamiento

10.1 Pirimetamina-sulfadoxina: _____ FECHA INICIO: dia:___ mes: ___año: ___

DOSIS:___mg FRECUENCIA___ FECHA DE CULMINACION: día___
mes___ año___

10.2 Trimetropin –sulfametoaxol:___ FECHA INICIO: dia:___ mes: ___año:

DOSIS:___mg FRECUENCIA___ FECHA DE CULMINACION: día___
mes___ año___

10.3. Clindamicina: _____ FECHA INICIO: día: ___ mes: ___ año: ___
DOSIS: ___mg FRECUENCIA _____ FECHA DE CULMINACION: día ___
mes ___ año ___

10.4 Acido folinico: _____ FECHA INICIO: día: ___ mes: ___ año: ___
DOSIS: ___mg FRECUENCIA _____ FECHA DE CULMINACION: día ___
mes ___ año ___