



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

IMPACTO DE LA CONVULSIÓN EN EL PACIENTE VIH COMO CAUSA DE INGRESO EN UNA COHORTE DE PACIENTES DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL. FACTORES ASOCIADOS

TESIS DOCTORAL

Autor:

Laura Ortiz Ramírez de Arellano
Licenciada en CC. Biológicas

Directores de Tesis:

Dr. Pedro Roldán Badía
Profesor Titular de Neurocirugía. Universidad de Valencia.
Dr. Enrique Ortega González
Profesor Asociado. Universidad de Valencia.

Universitat de València
Facultat de Medicina I Odontologia
Departamento de Cirugía
Valencia, 2013



Facultat de Medicina i Odontologia

IMPACTO DE LA CONVULSIÓN EN EL PACIENTE VIH COMO CAUSA DE INGRESO EN UNA COHORTE DE PACIENTES DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL. FACTORES ASOCIADOS

Autor:

Laura Ortiz Ramírez de Arellano
Licenciada en CC. Biológicas

Programa de doctorado:

040 G CIRURGIA EN OTONEUROOFTALMOLOGIA

Centro de realización: Hospital General Universitario de Valencia

Directores de Tesis:

Dr. Pedro Roldán Badía

Profesor Titular de Neurocirugía. Universidad de Valencia.

Departamento de Cirugía

Servicio de Neurocirugía. Hospital Clínico Universitario

Dr. Enrique Ortega González

Profesor Asociado. Universidad de Valencia.

Departamento de Medicina.

Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Hospital General Universitario de Valencia

D. ENRIQUE ORTEGA GONZALEZ . Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Asociado del Departamento de Medicina

Certifica : Que D^a LAURA ORTIZ RAMIREZ DE ARELLANO ha realizado bajo mi dirección el trabajo que con el título " Impacto de la convulsión en el paciente VIH como causa de ingreso en una cohorte de pacientes de un hospital de tercer nivel. Factores asociados " presenta para optar al grado de Doctora en Medicina

Para que así conste a los efectos oportunos, firma el presente certificado en Valencia a 26 de Febrero del 2013

Dr. Enrique Ortega González



PEDRO ROLDÁN BADIA, Profesor Titular de Neurocirugía del Departamento de Cirugía de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el trabajo presentado por D^a LAURA ORTIZ RAMÍREZ DE ARELLANO., con el tema "Impacto de la convulsión en el paciente VIH como causa de ingreso en una cohorte de paciente de un Hospital de tercer nivel factores asociados", ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Valencia a veintiséis de febrero de dos mil trece



Fdo.: Pedro Roldán Badia

Agradecimientos

Durante estos años, son muchas las personas que han colaborado con este trabajo, por ello quiero darles mi gratitud por el apoyo y la confianza que me han prestado de forma desinteresada, corrigiendo, dando su opinión pero sobretodo animando a seguir adelante.

Se lo agradezco al Dr. Ortega por su confianza, por haberme dirigido en este trabajo, por todo lo que me han enseñado durante estos años.

Gracias también al Dr. Roldán, por todas sus aportaciones, por sus consejos e ideas y por haber dirigido esta tesis.

Se lo agradezco a mis padres y a mi marido, por haberme apoyado en los buenos y en los malos momentos a seguir adelante, pero sobre todo por su paciencia; y a mi niña, por haber entendido mis ausencias.

Gracias también a mis compañeros, los que iniciaron conmigo este camino y los que me acompañaron a lo largo de todos estos años, que me acogieron y apoyaron durante esta travesía.

Por hacer esto posible, gracias a todos.

ABREVIATURAS

SNC – Sistema nervioso central

HSH – Hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres

CMV – Citomegalovirus

UDVP – Usuarios de drogas por vía parenteral

VHB – Virus de la hepatitis B

HTLV – Virus linfotrópico T humano

HTLV-I – Virus linfotrópico T humano tipo 1

HTLV-II – Virus linfotrópico humano tipo 2

VIH – Virus de la inmunodeficiencia humana

SIDA – Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

ARN – Ácido ribonucleico

ADN – Ácido desoxirribonucleico

TI – Transcriptasa inversa

VIS – Virus de la inmunodeficiencia del simio

CD4/8 – Cúmulo de diferenciación 4/8

MHC-I – Complejo mayor de histocompatibilidad I

CXCR4 – Receptor para quimioquina CXCR4

CCR5 – Receptor para quimioquina CCR5

ARNm – ARN mensajero

ARNt – ARN de transferencia

VEB – Virus de Epstein-Barr

MAI – Complejo Mycobacterium avium

CDC – Centro para el control de enfermedades

HAD – Demencia asociada a VIH

VHS – Virus herpes simple

LMP – Leucoencefalopatía multifocal progresiva

TXP – Toxoplasmosis

T. Hetero – Transmisión heterosexual

T. Homo – Transmisión HSH

TARGA – Terapia antirretroviral de gran actividad

OMS – Organización Mundial de la Salud

TARV – Terapia antirretroviral

ITIAN – Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

ITINAN – Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

ITIANt – Inhibidores análogos de nucleótido

IPs – Inhibidores de la proteasa

SQV – Saquinavir

RTV – Ritonavir

LPV – Lopinavir

ATV – Atazanavir

Fos-AMP – Fosamprenavir

BZD – Benzodiazepinas

IDV – Indinavir

ZDV o AZT – Zidovudina

3TC – Lamivudina

D4T – Estavudina

NFV – Nelfinavir

AMP – Amprenavir

TDF – Tenofovir

EFV – Efavirenz

NVP – Nevirapina

DLV – Delavirdina

TPV – Tipranavir

ALT – Alanino transferasa

AST – Aspartato transferasa

DRV – Darunavir

ddI o ddI-CG – Didanosina

FTC – Emtricitabina

FDA – Administración de alimentos y medicamentos

ABC – Abacavir

DDC – Zalcitabina

GGT – Gama glutamil transpeptidasa

MVC – Maraviroc

RALT – Raltegravir

CBZ – Carbamacepina

TAC – Tomografía axial computarizada

RM – Resonancia magnética

SPECT – Tomografía por emisión de fotón simple

PET – Tomografía por emisión de positrones

IgG/M – Inmunoglobulina G/M

IV – Intravenoso

VO – Vía oral

PCR – Reacción en cadena de la polimerasa

LCR – Líquido cefalorraquídeo

BE – Biopsia estereotáxica

LPSNC – Linfoma primario del SNC

CDS – Complejo demencia SIDA

VDLR – Prueba serológica para la sífilis

TBC – Tuberculosis

EEG – Electroencefalograma

LICE – Liga Internacional Contra la Epilepsia

AC – Anticonvulsivante

AE – Antiepiléptico

PHT – Fenitoina

PB – Fenobarbital

VPA – Valproato

PRM – Primidona

GABA – Ácido gamma-aminobutírico

ESM – Etosuximida

VGB – Vigabatrina

LTG – Lamotrigina

FBM – Felbamato

GBP – Gabapentina

TPM – Topiramato

TGB – Tiagabina

OXC – Oxacarbacepina

LEV – Levetiracetam

PR – Peso relativo

GRD – Grupo relacionado con el diagnóstico

CMBD – Conjunto Mínimo Básico de Datos

DPR – Donante de plasma remunerado

LOE – Lesión ocupante de espacio

ACV – Accidente cerebrovascular

VHC – Virus de la hepatitis C

AV – Arteriovenosa

IC – Intervalo de confianza

DT – Desviación típica

CC – Complicación

CIPS – Centros de Información y Prevención del Sida

APS – Atención primaria de salud

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Clasificación del CDC para la infección por VIH en adultos (1986):

Tabla II. Clasificación del CDC para la infección por VIH en adultos (1993):

Tabla III. Resumen mundial de la epidemia de SIDA.

Tabla IV. Regímenes profilácticos y terapéuticos para el tratamiento de la encefalitis toxoplásmica.

Tabla V. Regímenes terapéuticos y profilácticos para el manejo de la meningitis criptocócica.

Tabla VI. Práctica de riesgo en el grupo de mujeres que ingresa por convulsión expresada en frecuencias absolutas y relativas.

Tabla VII. Práctica de riesgo en el grupo de hombres que ingresa por convulsión expresada en frecuencias absolutas y relativas.

Tabla VIII. Año del diagnóstico de la infección por VIH en los pacientes que ingresan por convulsión.

Tabla IX. División por categorías de los estadios CDC de los pacientes ingresados por convulsión.

Tabla X. Patologías asociadas en los pacientes que ingresan por convulsión

Tabla XI. Coinfección por los virus VHC y VHB.

Tabla XII. Tasas de incidencia en VIH+ y VIH-.

Tabla XIII. Tipos de crisis en los pacientes que ingresan por convulsión.

Tabla XIV. Etiología de la convulsión en la población de estudio.

Tabla XV. Diagnósticos de las pruebas radiológicas TAC y RM en los pacientes ingresados por convulsión.

Tabla XVI. Datos supervivencia de toda la población de estudio tras el ingreso por convulsión.

Tabla XVII. Resumen del análisis estadístico realizado tras la comparación de los pacientes ingresados en la época preTARV y TARV.

Tabla XVIII. Comparación de las prácticas de riesgo de la época preTARV con la época TARV.

Tabla XIX. Peso relativos en pacientes VIH+ y VIH-.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Linfocito T infectado por VIH. Fotografía de Lennart Nilsson, M.D., Estocolmo, Suecia, 1985.

Figura 2. Nuevos diagnósticos de VIH. Categoría de transmisión y sexo. Registro Nacional de SIDA.

Figura 3. Enfermedades diagnosticadas de SIDA más frecuentes en España (2007-2011). Registro Nacional de SIDA.

Figura 4. Dianas terapéuticas actuales para los fármacos antirretrovirales.

Figuras 5 y 6. Figura izquierda, RM de lesión por TXP. Figura derecha, TAC de lesión por TXP.

Figura 7. Procedimiento diagnóstico de los Síntomas Neurológicos en pacientes VIH en los que se ha producido una convulsión.

Figura 8. Citómetro de flujo BD FACSCanto.

Figura 9. Citómetro de flujo BD FACSCalibur.

Figura 10. PCR Real Time de Roche COBAS AmpliPrep.

Figura 11. PCR Real Time de Roche COBAS TaqMan.

Figura 12. Sistema Architect de Abbott para análisis de muestras.

Figura 13. Resonancia Magnética de 1.5 teslas de Siemens

Figura 14. TAC Lightspeed de General Electric.

Figura 15. Marco de Estereotaxia Leksell.

Figura 16. Sistema estereotáxico Micromar TM-03B.

Figuras 17 y 18. Intervención biopsia esteroetáxica.

Figura 19. Tomograma en proyección lateral.

Figura 20. Porcentaje de la práctica de riesgo en el grupo de pacientes VIH/SIDA que ingresa por convulsión.

Figura 21. Porcentaje de estadios CDC de los pacientes ingresados por convulsión.

Figura 22. Alteraciones encefálicas previamente diagnosticadas

Figura 23. Porcentaje del consumo de tóxicos hallados en plasma y orina en los pacientes que ingresan por convulsión.

Figura 24. Aislamientos hallados en las bacteriemias en los pacientes que ingresan por convulsión.

Figura 25. Tipos de candidiasis halladas en los pacientes que ingresan por convulsión.

Figura 26. Encefalopatías descritas en los pacientes que ingresan por convulsión.

Figura 27. Tipos de neumonías en los pacientes que ingresan por convulsión.

Figura 28. Tuberculosis diagnosticadas en los pacientes que ingresan por convulsión.

Figura 29. Infecciones causantes de otras patologías asociadas en los pacientes que ingresan por convulsión.

Figura 30. Incidencia de la convulsión en pacientes VIH+.

Figura 31. Tipos de crisis de los pacientes que ingresan por convulsión en la época preTARV y TARV.

Figura 32. Consumo y deprivación de sustancias que causan convulsión en el grupo de estudio.

Figura 33. Localización de las LOEs cerebrales en los pacientes que convulsionan.

Figura 34. Tipos de TBC asociados a la convulsión en los pacientes ingresados.

Figura 35. Porcentaje de los valores de CD4+ de los pacientes que ingresan por convulsión.

Figura 36. Procesos infecciosos hallados en las pruebas de imagen no causantes de LOE cerebral.

Figuras 37 y 38. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en la población de estudio junto con los IC95%.

Figuras 39 y 40. Comparación de la supervivencia en el grupo de estudio tratado frente al no tratado y sus IC95%.

Figura 41. Diferencias entre sexos en la época TARV y preTARV.

(Chi-2= 0.9005, gl = 1, p-valor = 0.3427)

Figura 42. Comparación de la edad media de los pacientes que ingresan por convulsión de la época TARV con preTARV ($t = -5.0536$, $gl = 129.545$; $p\text{-valor} = <0.001$, media en grupo pre (31.24074) media en grupo tar (36.41045)).

Figura 43. Comparación de los estadios clínicos CDC en la época preTARV y TARV.

Figura 44. Niveles de CD4 de los pacientes que ingresan por convulsión en la época TARV y preTARV.

Figura 45. Número de años viviendo con el VIH.

Figura 46. Porcentaje de pacientes que consumen tóxicos.

Figura 47. Etiología de la convulsión en la época preTARV y TARV.

Figura 48. Antecedentes patológicos en el momento del ingreso por convulsión en los pacientes de la época preTARV y TARV.

Figura 49. Porcentaje de pacientes con prescripción de tratamiento en la época preTARV.

Figura 50. Porcentaje de pacientes con prescripción de tratamiento en la época TARV.

Figura 51. Prescripción de tratamiento antirretroviral en la época preTARV y TARV.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Breve historia del SIDA.....	1
1.2 Característica del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)	2
1.3 Historia Natural de la Infección por VIH	8
1.4 Clasificación del VIH	10
1.5 Situación actual de la pandemia en España y en el Mundo.....	14
1.6 Terapias antirretrovirales.....	21
1.7 Enfermedades del sistema nervioso central (SNC) más frecuentes en los pacientes VIH.....	33
1.8 Las convulsiones en el adulto.....	47
1.9 Terapia anticonvulsivante.....	55
2. IMPORTANCIA DEL TEMA	63
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	65
3.1 Hipótesis	65
3.2 Objetivos principales	65
3.3 Objetivos secundarios.....	64
4. PACIENTES Y MÉTODOS	67
4.1 Pacientes	67
4.2 Metodología.....	67
5. RESULTADOS	77
5.1 Datos epidemiológicos y demográficos.....	77
5.2 Datos clínicos	80
5.3 Estudio del proceso de convulsión	89
6. DISCUSIÓN.....	115
6.1 Datos epidemiológicos y demográficos.....	115
6.2 Datos clínicos	116
6.3 Estudio del proceso de convulsión	118
7. CONCLUSIONES	127
8. BIBLIOGRAFÍA.....	129

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Breve historia del SIDA

A comienzos de los 80, empezaron a detectarse en jóvenes homosexuales casos anómalos de infección por *Pneumocystis carinii* (ahora *Pneumocystis jirovecii*)., este agente afectaba principalmente a pacientes inmunosuprimidos. Además se observó la aparición en estos mismos jóvenes de otras infecciones por citomegalovirus (CMV) y candidiasis.

Pronto empezaron a aparecer casos que afectaban a varones y mujeres heterosexuales usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), así como a sus hijos. También entre pacientes que habían recibido transfusiones de sangre entera o de productos sanguíneos por su condición de hemofílicos. De ello se concluyó que la causa debía ser un agente infeccioso que se transmitía de forma semejante a como lo hace el virus de la hepatitis B (VHB).

Así, diferentes equipos investigadores empezaron a buscar un agente vírico que fuera capaz de generar estos casos de inmunodeficiencia adquirida y que tuviera unas características similares al retrovirus que producía este síndrome en los gatos y al virus linfotrópico T humano (HTLV), productor de un tipo de leucemia.

Robert Gallo y sus colaboradores descubrieron en Estados Unidos el primer retrovirus humano, el virus linfotrópico/leucémico de células T tipo I (HTLV-I), que transmitido por vía sexual y por sangre es el causante del 1% de las leucemias del adulto y a veces de patología neurológica, y el HTVL-II (virus linfotrópico T humano tipo 2) hacia 1982. Un año más tarde, simultáneamente Gallo y Luc Montagnier dieron inicio a sus respectivas investigaciones; pronto

se descubriría el tercer retrovirus humano causante de la nueva epidemia que azotaría a la humanidad y mataría a millones de personas en los años siguientes, el VIH o virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y posteriormente el tipo 2, que desarrollan la enfermedad del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

A Luc Montagnier, y a sus colaboradores le s cabe el honor de ser los descubridores del nuevo virus y empezaron a trabajar en la secuencia del genoma del VIH, publicada a principios de 1985 y en la caracterización de sus proteínas (1).

1.2 Característica del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

El VIH pertenece al género *Lentivirus*, encuadrado en la subfamilia *Orthoretrovirinae* de la familia *Retroviridae*. Está formado por una partícula esférica de unos 80-100nm con una estructura que consta de una envoltura externa y de una nucleocápside.

· La *envoltura externa* del VIH es una bicapa lipídica derivada de la célula huésped en la cual se insertan glucoproteínas con 72 proyecciones externas. Contiene las proteínas virales gp120, gp41 y gp17. Las proteínas gp120 son específicas del VIH, su papel fundamental es reconocer e invadir la célula huésped.

· La *nucleocápside* está formada por proteínas (p) y ácido nucleico estructurados de fuera a dentro como una matriz (p17), y un “core”, el cual forma una cápside cónica (p24) en cuyo interior se encuentra por un lado el genoma viral, formado por 2 cadenas de ácido ribonucleico (ARN) sencillas e idénticas, de polaridad positiva, unidas por la p7 y con 9749 nucleótidos en cada uno de sus dos genomas y por otro lado las proteínas enzimáticas, la transcriptasa inversa (TI), el ácido desoxirribonucleico (ADN) polimerasa y la ribonucleasa; la integrasa y la proteasa, y las proteínas reguladoras o estructurales. Este ARN debe copiarse en ADN bicatenario para poder multiplicarse e integrarse en el núcleo de la célula que infecta.

Además de esta amplia variabilidad, los retrovirus tienen la capacidad de recombinación, por lo que si entran dos provirus diferentes en una célula huésped, dan lugar a una progenie heterocigoto con las características de ambos (2).

Los 2 tipos de virus identificados como los agentes etiológicos del SIDA son genética y antigénicamente diferentes. El VIH-1 se considera el responsable de la epidemia a nivel mundial, el VIH-2 endémico de África Oriental es raro fuera de esta región.

El VIH-2 se diferencia del VIH-1 en que la enfermedad es menos agresiva, parece evolucionar más lentamente hacia la destrucción del sistema inmunitario, su transmisión vertical parece ser más difícil y existe variación en la regulación del virus a nivel genético. Los genomas de ambas variantes tienen una similitud del 40 al 50% y el VIH-2 presenta una homología del 75% con el virus de la inmunodeficiencia del simio (VIS); sin embargo ambos ocasionan una enfermedad clínicamente indistinguible.

Estos virus tienen una serie de características específicas determinantes para la patogenicidad del VIH que a diferencia de otros retrovirus, solo afecta a los humanos:

A. *Gran diversidad genética*, es un virus ARN; cada partícula de VIH tiene dos copias idénticas de una cadena de ARN que funcionan como el ARN mensajero para el virus, y posee un genoma muy complejo. Esta variabilidad es la que dificulta el conocimiento íntimo de los mecanismos por los que es capaz de producir el SIDA, el desarrollo de pruebas diagnósticas, el conocimiento de su epidemiología molecular, sus mecanismos de transmisión y posibilidades de prevención, el desarrollo de tratamientos y vacuna eficaces o la aparición de resistencias. En una misma persona durante el curso de la infección por VIH se pueden observar cambios en el nivel viral (3).

El genoma característico de este lentivirus consta de los siguientes genes:

- *Genes estructurales:*

Este complejo genoma codifica la estructura.

1. El gen **env** posee al menos 9 genotipos. Los más conocidos son el B (occidente), el A y el C (África subsahariana) y el C, B y E (sureste asiático). Es el responsable de la estructura viral (glicoproteínas de superficie (gp120/SU) y transmembrana (gp41/TM)). El gp120/SU se une al receptor CD4+ (cúmulo de diferenciación 4) y el gp41/TM se funde con la membrana celular.

2. El gen **gag** posee 7 subtipos. Codifica los componentes proteicos de la parte interior central o core (p17; p24; p9 y p7) mediante acciones enzimáticas secuenciales (ADN polimerasa y ribonucleasa de la TI). La cápside se une a la ciclofilina, la nucleocápside se une al ARN y la matriz posee la señal de localización nuclear.

3. El gen **pol** codifica las enzimas (fundamentalmente la TI), pero también la ARNasa, la proteasa y la integrasa (3). La TI y la proteasa son los objetivos principales de los fármacos antivirales. La integrasa posee también una señal de localización nuclear y la proteasa es la responsable de la mutación viral.

- *Genes de transactivación:*

Son los genes esenciales para la replicación in vitro.

1. El gen **tat** es el transactivador de la transcripción viral, se une a la región afín TAR del ARN y acelera la transcripción viral.

2. El gen **rev** regula la expresión viral, se une a una región afín RRE del ARN; regula el transporte y la unión de las secuencias del ARN viral.

- *Genes accesorios:*

Son los genes que no son necesarios para la replicación viral in vitro.

1. **Nef** es el gen que disminuye la actividad de los CD4+; MHC-I (Complejo mayor de histocompatibilidad I) se une a las quinasas celulares y es esencial para la inducción de la enfermedad in vivo.
2. **Vpu** es una proteína viral desconocida pero se sabe que regula a la baja el CD4+; MHC-I promueve la liberación viral, excepto en el VIH-2.
3. **Vif** es el factor de infectividad viral, facilita la maduración del virión.
4. **Vpr** es la proteína viral reguladora cuya función es detener la proliferación celular. También contiene una señal de localización nuclear.
5. **Vpx** es la proteína viral X. Sólo está en los VIH-2 y permite la infección de los macrófagos y la diseminación viral.

B. Posee un *ciclo vital de dos fases*, fase temprana, que culmina con la integración del ADN proviral en el genoma de la célula y la fase tardía, donde se transcribe el genoma viral, se sintetizan y procesan sus proteínas, se ensambla y se genera la progenie infecciosa (4). La fase de integración en el genoma huésped le permite períodos asintomáticos (latencia), aunque la viremia persiste.

1. *Adsorción*: el ciclo de replicación del VIH se produce cuando la proteína gp120 del virión (glicoproteína de superficie) se une al receptor CD4+, presente en los linfocitos Th (CD4+), macrófagos y alguna otra célula pero en menor proporción, como los linfocitos B y ciertas células del cerebro y del intestino (5). La gp120 interacciona con otra proteína del macrófago, el correceptor de quimioquinas, que en los linfocitos es el receptor de quimioquinas CXCR4 y en los macrófagos es el receptor de quimioquinas CCR5.

CCR5 actúa como correceptor para el VIH, y junto con CD4+ forma el sitio de anclaje donde la envuelta del virus se fusiona con la membrana celular. El correceptor CCR5 es requerido para la unión del VIH a los macrófagos. Existen individuos que expresan una variante de la proteína

CCR5 que no une al VIH y por lo tanto no adquieren la infección. Si la célula infectada es un linfocito T coadyuvante, el correceptor expresado en la superficie es CXCR4.

2. *Penetración*: el virus penetra en la célula mediante la fusión de su envoltura con la membrana celular. Después de la adsorción de la gp120 con el receptor y el correceptor, la gp41, proteína del virus, actúa a modo de gancho anclándose a la membrana y facilitando el proceso de fusión.

3. *Transcripción inversa*: tras la liberación del material genético y de las enzimas, la TI usando como molde el ARN, sintetiza una hebra de ADN (transcripción inversa), que posteriormente se convierte en ADN lineal bicatenario. Este proceso es muy importante para que el genoma del virus pueda ser integrado al núcleo celular. Después, la ribonucleasa destruye el ARN original.

4. *Integración*: el ADN recién formado se incorpora al genoma del huésped mediante la acción de la enzima integrasa.

5. *Transcripción*: la información contenida en el ADN viral, se transcribe al ARNm, para la construcción de nuevos virus. Este podrá replicarse de forma masiva (viremias altas), hacerlo de forma controlada (viremias bajas persistentes) o permanecer latente (presencia del virus sin replicación: provirus). La Transcripción ocurre en el núcleo, el ARNm emigra hacia el citoplasma y se dirige hacia los ribosomas, que leen las secuencias nucleosídicas y las traducen a estructuras proteicas, mediante el ARNt. También se forma la progenie del ARN vírico utilizando la polimerasa celular. La síntesis de las proteínas estructurales y de superficie del virus se lleva a cabo en el retículo endoplásmico, donde son transportadas mediante vesículas formadas en el Golgi hacia la membrana celular.

6. *Ensamblaje viral*: se forman nucleocápsides inmaduras en el citoplasma. Comienza a actuar la proteasa permitiendo la maduración del virión (6).

7. *Gemación*: el segmento proteico p17 permanece unido a la membrana celular del huésped y a la cápside del nuevo virión. Cuando el virión se separa del huésped, el p17 rasga parte de la membrana celular y el virión se libera.

C. El *mecanismo de replicación* es inverso al que tienen los virus ARN debido a una enzima, la transcriptasa inversa (TI). Esta enzima tiene una tasa de replicación elevadísima, por lo que se amplifica mucho el número de mutaciones; y en un corto período de tiempo pueden producir cambios biológicos muy importantes, como resistencias a antirretrovirales.

D. Tiene *varias células como huésped*, los linfocitos CD4+ (células responsables de la respuesta inmune), los macrófagos, las células nerviosas de la microglía y las células dendríticas residentes en mucosas (células de Langerhans) (7). En la figura 1 siguiente podemos observar un linfocito T infectado por el VIH.

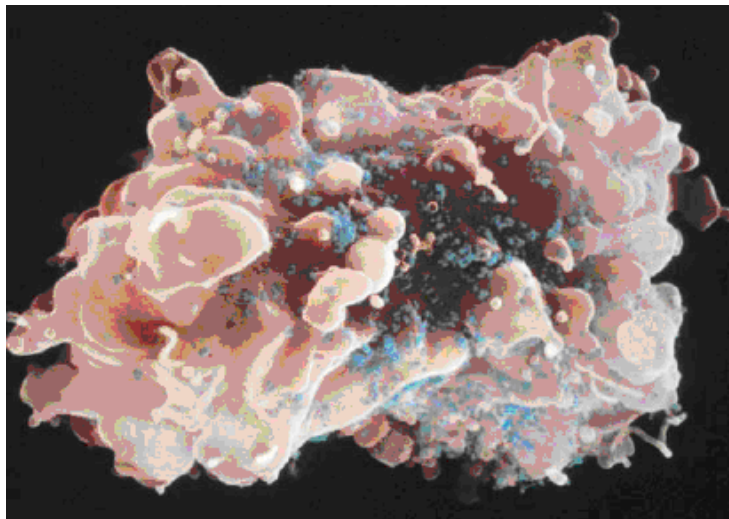


Figura 1. Linfocito T infectado por VIH. Fotografía de Lennart Nilsson, M.D., Estocolmo, Suecia, 1985.

1.3 Historia Natural de la Infección por VIH

El VIH, agente causante del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), provoca una infección crónica que tiene como resultado la pérdida progresiva de linfocitos T CD4+, estas son las células responsables de la respuesta inmune. Casi cualquier macromolécula, siempre que sea extraña al receptor, puede inducir respuesta inmunitaria; las sustancias capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria reciben el nombre de antígenos (generadores de anticuerpos). Existen dos clases principales de respuestas inmunitarias, las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos y las respuestas inmunitarias mediadas por células. El primer tipo de respuesta implica producción de anticuerpos (inmunoglobulinas); el segundo tipo de respuesta, implica la producción de células especializadas que reaccionan con los antígenos extraños situados sobre la superficie de otra célula huésped.

Este sistema inmunitario está compuesto por billones de linfocitos, estos se dividen en linfocitos T y linfocitos B. Ambos tipos de linfocitos tienen una morfología similar en reposo, pero cuando son estimulados por un antígeno y por tanto se activan, su morfología cambia y se vuelven diferenciables (8).

Los linfocitos B se originan en la médula ósea en adultos y en el hígado en los fetos, y producen respuestas humorales con anticuerpos; los linfocitos T se producen en el timo y producen las respuestas mediadas por células, y de la colaboración con los linfocitos B, ayudan a detectar los antígenos (9,10).

La disminución de estos linfocitos produce un deterioro de la función inmune que caracteriza la enfermedad, alterando la capacidad de respuesta ante las enfermedades ocasionadas por otros virus, bacterias o agentes patógenos. Frente a la presencia de un agente infeccioso, el sistema

inmunológico moviliza las células linfocitarias para defenderse. Los linfocitos, al ser invadidos por el VIH pierden su capacidad para reconocer y enfrentarse a los agentes extraños, los cuales pueden entonces proliferar, originando una serie de manifestaciones neurológicas y tumorales (11).

La infección por VIH suele tener un largo período de latencia hasta la aparición de los primeros síntomas y no es raro que pase desapercibida durante años. Desde el momento en que el virus ingresa en el cuerpo hasta la aparición de los síntomas pueden pasar entre 10 y 12 años.

Podemos diferenciar varias fases en la enfermedad:

A. La *fase aguda* se produce entre las 2 y 4 semanas después de la entrada del virus en el organismo por vía parenteral, sexual, u otras. En esta fase donde se producirá un cuadro clínico de infección aguda o primoinfección, de intensidad variable y caracterizado por la aparición de fiebre, cefalea, adenopatías, mialgias, síndrome mononucleósido (similar al causado por CMV, virus de Epstein-Barr (VEB) o *Toxoplasma gondii*, cuadro constitucional y rash, así como alteraciones analíticas inespecíficas, como leucopenia, trombopenia discreta y elevación de las transaminasas. La disminución transitoria de linfocitos CD4+ puede provocar que aparezcan infecciones oportunistas, como la neumonía o la esofagitis candidiásica. También se pueden producir alteraciones neurológicas como meningitis o mielopatías durante esta fase.

Durante este estadio, se produce una diseminación del virus, con alta tasa de replicación principalmente en el tejido linfático y en el sistema nervioso central, y se infectarán aproximadamente un 1% de los linfocitos T CD4+ de sangre periférica; ya que como hemos dicho anteriormente no existen defensas específicas contra el VIH.

Pasadas unas semanas, se desencadena una respuesta inmunitaria específica, reduciendo la carga viral plasmática de forma temporal. Son defensas de tipo humoral (anticuerpos) y de tipo celular (linfocitos T citotóxicos) (12).

Es en este momento en el que no es posible detectar la infección por VIH-1; pero si puede detectarse mediante la determinación del antígeno p24 o por pruebas moleculares (13).

B. Tras la infección aguda, sintomática o asintomática, se inicia un *período ausente de síntomas*. Esta es la etapa en la que más variación hay entre pacientes, ya que hay que tener en cuenta factores externos, factores relacionados con el individuo y factores relacionados con el virus, de este modo, a mayor carga viral, mayor velocidad de descenso de los linfocitos CD4+ a lo largo de los años; por tanto, en esta etapa los niveles de VIH se estabilizan a pesar de que la tasa de replicación del virus sigue siendo alta. Con los CD4+ circulantes ocurre lo mismo, unos son destruidos y otros reemplazados. Aquí el tratamiento antirretroviral de alta eficacia (basado en el número de linfocitos CD4+) puede disminuir la tasa de replicación viral (14).

C. Por último tenemos la fase final o *período sintomático*. Esta es la etapa más avanzada del VIH, y se caracteriza porque las células CD4+ llegan a alcanzar una tasa menor de 200cél/μl, la tasa de replicación del virus aumenta, desciende la actividad de los linfocitos T citotóxicos anti VIH-1, se destruye la arquitectura linfática, se desarrollan síntomas constitucionales y también infecciones oportunistas y tumores o procesos relacionados directamente con la infección VIH. (15). Cuando los linfocitos CD4+ se encuentran por debajo de 200cél/μl empiezan a aparecer complicaciones graves, por lo que es necesario iniciar la profilaxis primaria, para evitar algunas infecciones. Un paciente con cifras de células CD4+ entre 50 y 100cél/μl puede presentar complicaciones infecciosas más severas. A pesar de ello, gracias a la terapia antirretroviral, esta situación no suele ser demasiado frecuente. Es en esta última fase cuando se diagnostica al paciente de SIDA (16).

1.4 Clasificación del VIH

La primoinfección por el VIH puede ser asintomática, tras este periodo se produce una estabilización del sistema inmune hasta que su deterioro facilita la aparición de patologías asociadas para evaluar la situación clínica inmunológica de los pacientes. Los CDC facilitaron

unas primeras pautas de clasificación que más tarde fueron perfeccionadas y son las que se utilizan actualmente.

La primera clasificación utilizada por el centro de control de enfermedades (CDC) de Atlanta en 1986 era muy compleja y no consideraba el estado inmunológico del paciente (tabla I); por lo que el CDC propuso una nueva clasificación en 1993 basada en las cifras de linfocitos CD4+ (tabla II).

Tabla I. Clasificación del CDC para la infección por VIH en adultos (1986).

Grupo 1	Infección aguda.		
Grupo 2	Infección asintomática.		
Grupo 3	Síndrome de linfadenopatía generalizada persistente.		
Grupo 4	Subgrupo A	Enfermedad constitucional: fiebre de más de 1 mes, pérdida de peso (>1%) o diarrea de más de 1 mes.	
	Subgrupo B	Trastornos neurológicos: demencia, mielopatía vacuolar o polineuropatía periférica.	
	Subgrupo C	C-1	Infecciones especificadas en la definición de SIDA.
		C-2	Leucoplasia oral vellosa, candidiasis oral, herpes zoster multimetamérico, bacteriemia recurrente por <i>Salmonella</i> spp o tuberculosis pulmonar.
	Subgrupo D	Neoplasias asociadas al VIH: sarcoma de Kaposi, linfomas no Hodkin o primarios del SNC.	
Subgrupo E	Otras enfermedades relacionadas con el VIH y no incluidas en los subgrupos anteriores.		

Según el CDC de 1986, serán diagnosticados de SIDA los pacientes pertenecientes a los grupos 4 subgrupos A, B (demencia), C-1 y D (17).

Tabla II. Clasificación del CDC para la infección por VIH en adultos (1993):

	Categoría A	Categoría B	Categoría C
(1) CD4+ \geq 500/ μ L CD4+ \geq 29%	A1	B1	C1
(2) CD4+ 200-499/ μ L CD4+ 14-28%	A2	B2	C2
(3) CD4+ < 199/ μ L CD4+ < 14%	A3	B3	C3

Según la clasificación del CDC de 1993, los pacientes con SIDA son aquellos incluidos en las categorías C1, C2 y C3 (18).

Las enfermedades incluidas en cada categoría según esta clasificación son:

- Categoría A:
 - Infección aguda
 - Paciente asintomático
 - Síndrome de linfadenopatía generalizada persistente

- Categoría B:
 - Angiomatosis bacilar
 - Listeriosis
 - Enfermedad inflamatoria pélvica
 - Candidiasis oral
 - Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento
 - Displasia cervical moderada o grave
 - Carcinoma cervical in situ
 - Fiebre > 38.5° C y diarrea de más de un mes
 - Leucoplasia oral vellosa
 - Herpes zóster (dos episodios o uno que afecte a más de un dermatoma)
 - Púrpura trombocitopénica idiopática
 - Polineuropatía periférica

- Categoría C:
 - Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
 - Candidiasis esofágica
 - Coccidioidomicosis diseminada
 - Criptococosis pulmonar
 - Criptosporidiasis con diarrea de más de 1 mes
 - Enfermedad por CMV, de un órgano diferente a hígado, bazo o ganglios en un paciente mayor de 1 mes de edad
 - Retinitis por CMV
 - Encefalopatía por VIH (complejo demencia-SIDA, ahora HAD (demencia asociada a VIH))

- Infección por virus herpes simple (VHS) que provoque úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución, bronquitis, neumonitis o esofagitis, que afecten a un paciente de más de un mes de edad
- Histoplasmosis diseminada
- Isosporidiasis crónica (más de un mes)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt o equivalente
- Linfoma inmunoblástico o equivalente
- Linfoma cerebral primario
- Infección por *M.avium-intracellulare* o *M.kansasii* diseminada o extrapulmonar
- Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
- Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
- Neumonía por *P. jirovecii*
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- Sepsis recurrente por *Salmonella non-typhi*
- Toxoplasmosis cerebral (TXP)
- Wasting syndrome
- Carcinoma de cérvix invasivo
- Neumonía bacteriana recurrente
- Tuberculosis pulmonar

1.5 Situación actual de la pandemia en España y en el Mundo

Hasta 1997, España fue el país europeo con mayor incidencia de SIDA, debido a la transmisión entre usuarios de drogas por vía parenteral. Desde el inicio de la epidemia en España se han notificado un total de 81.855 casos de SIDA. Esta incidencia de SIDA nos indica la frecuencia y evolución de los estadios avanzados de la infección por VIH; y nos permite

evaluar la efectividad de los tratamientos y la precocidad del diagnóstico de la infección por VIH, aunque no la frecuencia de nuevas infecciones ni su evolución (19).

Esta tasa de diagnósticos de infección ha ido disminuyendo y en el 2004, España se situó por debajo de muchos países europeos. A pesar del marcado descenso de la incidencia de SIDA en España desde la extensión de los nuevos tratamientos antirretrovirales, nuestro país sigue siendo uno de los países de mayor incidencia de SIDA en Europa Occidental; aunque las nuevas infecciones en los usuarios de drogas por vía parenteral también han disminuido. Reforzar las medidas de prevención y promover la prueba del VIH ayudarán por tanto a mantener la tendencia decreciente.

Hasta el 30 de junio de 2012 se ha recibido la notificación de 844 casos de SIDA diagnosticados en 2011 según el Registro Nacional de Casos de SIDA. Tras corregir por retraso en la notificación, se estima que en dicho año se diagnosticaron en España 1.038 casos de sida, casi un 85% menos que en 1996, el año previo a la generalización de las terapias antirretrovirales de gran actividad (TARGA). El 79% de casos de SIDA, se diagnosticó en hombres con una mediana de edad aproximada de 42 años y el 20.8% en mujeres; y un 0.2% recae en pacientes pediátricos.

La transmisión en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH) fue la más frecuente (54%), seguida de la transmisión heterosexual, que supone un 31%, y la de UDVP, que sumó un 5%. Por tanto, el 85% de los nuevos diagnósticos de VIH del año 2011 tienen su origen en la transmisión sexual (Figura 2).

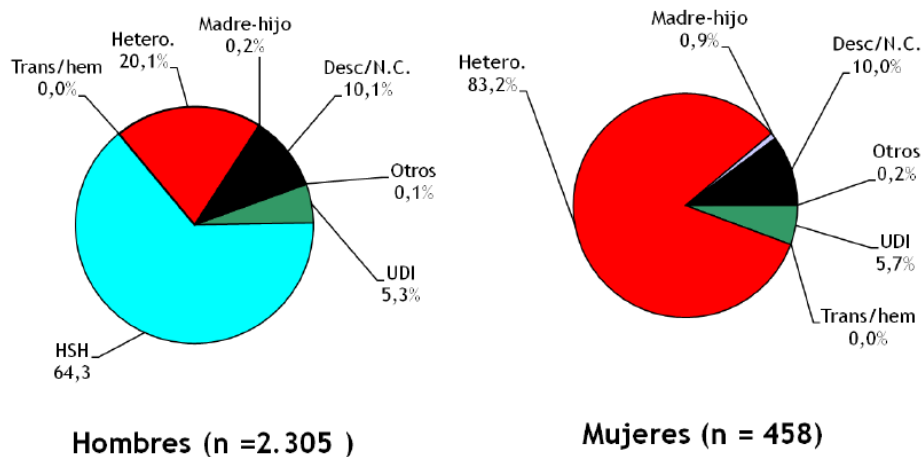


Figura 2. Nuevos diagnósticos de VIH. Categoría de transmisión y sexo. Registro Nacional de SIDA.

La proporción de casos de sida en personas cuyo país de origen no es España ha ido subiendo progresivamente desde el año 1998 hasta alcanzar el 30% en 2011.

La enfermedad indicativa de SIDA más frecuente al igual que en años anteriores, sigue siendo la tuberculosis, que afecta al 28% de los casos. Le siguen la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* que se da en un 23% de los casos y la candidiasis esofágica (13%) (figura 3).

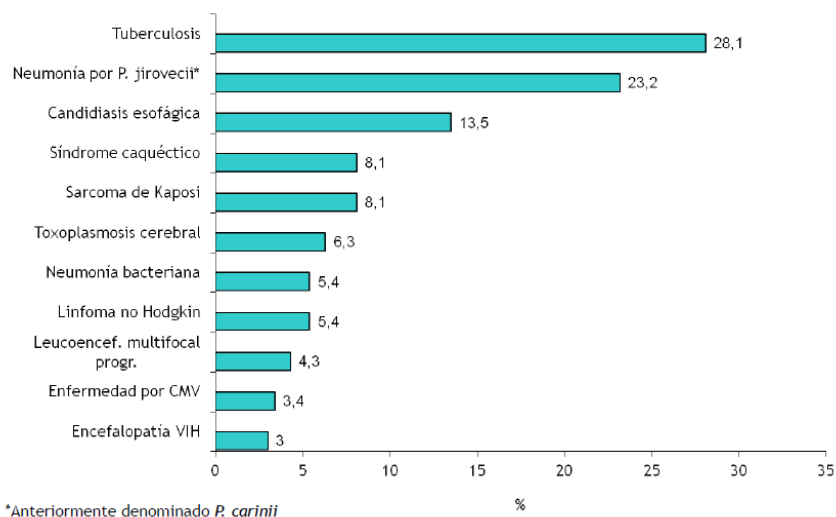


Figura 3. Enfermedades diagnosticadas de SIDA más frecuentes en España (2007-2011). Registro Nacional de SIDA.

A nivel mundial y según ha estimado la OMS (Organización Mundial de la Salud), en el año 2011, 34 millones de personas convivían con el VIH, de las cuales más de dos tercios residían en África subsahariana, donde se produjeron el 70% de todos los fallecimientos por SIDA. A diferencia de otras regiones, la mayoría de personas que viven con el VIH en África subsahariana son mujeres (58%).

En 2011 se infectaron por VIH 2.5 millones de personas y murieron por causas relacionadas con el SIDA 1.7 millones (tabla III).

Tabla III. Resumen mundial de la epidemia de SIDA.

Personas que vivían con el VIH en 2011

Total 34 millones [31.4 millones–35.9 millones]

Nuevas infecciones por el VIH en 2011

Total 2.5 millones [2.2 millones–2.8 millones]

Número de muertes causadas por el SIDA en 2011

Total 1.7 millones [1.5 millones–1.9 millones]

La incidencia anual de nuevas infecciones ha permanecido globalmente estable en el África Subsahariana. Algunas regiones como África Meridional, han conseguido grandes avances, especialmente en la transmisión a niños, gracias a la mayor cobertura de servicios se ha disminuido el índice de transmisión tras la lactancia. En la mayoría de los países de África Oriental, la prevalencia del VIH en adultos está estabilizada o ha comenzado a descender. Lo mismo está ocurriendo en África Occidental y Central, donde en general, la prevalencia de VIH es estable.

Pese a las recientes mejoras registradas en algunos países, la vigilancia epidemiológica en Oriente medio y África del Septentrional sigue siendo limitada. Se estima que el número de nuevas infecciones ha aumentado un 35% en estas regiones en 2011. Salvo en Sudán, donde la principal vía de transmisión son las relaciones heterosexuales de riesgo, en el resto de países de estas regiones, el principal factor de transmisión de VIH fue la exposición a equipos de inyección de drogas contaminadas.

En Asia, las últimas estimaciones indican que en 2011, eran portadoras de VIH casi 5 millones de personas, donde la mayor prevalencia se encuentra en Asia suboriental. Excepto en Indonesia, en el resto regiones del Asia suboriental se ha producido un descenso en la prevalencia del VIH.

En Europa Oriental y Asia Central, se estima que 1.4 millones de personas vivían con el VIH en 2011. La mayor parte de los nuevos diagnósticos de VIH provienen de Belarús y Kazajstán. La vía de transmisión tanto en Asia central como en Europa oriental era en su mayoría atribuible a los UDVP.

La epidemia en el Caribe varía según la zona, aunque la zona del Caribe es la segunda región más afectada del mundo. La prevalencia en el Caribe se estima en un 1% en 2011. La República

Dominicana y Haití son las dos regiones donde la prevalencia es más elevada. El SIDA sigue siendo en el Caribe una de las causas principales de defunciones entre personas de 25 a 44 años.

En América Latina, la prevalencia del VIH es de 1.4 millones de personas infectadas, siendo Brasil la zona con mayor número de personas con VIH. En América del sur, las relaciones sexuales sin protección entre varones son un factor importante de riesgo en las epidemias de Bolivia, Chile, Ecuador y Perú; aunque ahora países de América central como Honduras y Belice están desarrollando epidemias más intensas, las campañas de prevención del VIH están siendo muy eficaces.

Los niveles de infección por VIH en Oceanía siguen bajos, 53.000 personas vivían con el VIH en 2011; sin embargo no se consigue reducir la epidemia de SIDA, siendo Papua Nueva Guinea la zona con mayor número de personas infectadas por VIH (99% de los diagnósticos de VIH notificados).

En América del Norte, Europa Occidental y Central, el número total de personas que viven con el VIH está en aumento, debido principalmente a la existencia de antirretrovirales. En conjunto, aproximadamente 1.4 millones de personas en América del Norte y 900.000 en Europa occidental y Central vivían con el VIH en 2011. Los Estados Unidos de América es uno de los países que registran el mayor número de infecciones por el VIH en todo el mundo, la mayoría de ellas debidas a las relaciones HSH sin protección, al igual que ocurre en Canadá.

En Europa Occidental, la principal vía de transmisión fueron las relaciones heterosexuales y HSH de riesgo, en su mayoría entre inmigrantes y migrantes. En España, Italia, Francia y Reino Unido, la epidemia sigue siendo la mayor de Europa occidental y central. En Europa occidental y central, el número de nuevas infecciones por el VIH diagnosticadas en 2011 fue de unos 30.000.

Durante la última década, muchas epidemias nacionales han cambiado exponencialmente. Veintitrés de los países que presentan grandes descensos en la incidencia están en África subsahariana, donde el número de personas que se infectaron por el VIH en 2011 (1,8 millones [1,6 millones-2,0 millones] fue un 25% menor que en 2001 (2,4 millones [2,2 millones-2,5 millones])). A pesar de estos avances, en esta región se produjeron en 2011 el 71% de las nuevas infecciones en adultos y niños de todo el mundo, lo que resalta la importancia de continuar y fortalecer las iniciativas de prevención del VIH en la región.

Las tendencias epidemiológicas son menos favorables en otros países. En al menos nueve, el número de nuevas infecciones en 2011 superó en al menos un 25% el de 2001 (Bangladesh Filipinas, Georgia, Guinea-Bissau, Indonesia, Kazajstán, Kirguistán, República de Moldova, Sri Lanka. La epidemia, junto con otras circunstancias como las crisis alimentarias, los conflictos armados o los cambios económicos y sociales acelerados (que condicionan la acentuación de las diferencias sociales, un acceso limitado a los servicios básicos y/o el aumento de los movimientos migratorios), crea las condiciones favorecedoras para la rápida propagación de la infección.

Acabar con la pandemia de SIDA, dependerá en su mayoría de cambiar las normas, actitudes y comportamientos sociales que contribuyen a su expansión. Habrá que reforzar la prevención del SIDA, evitando así millones de nuevas infecciones cada año, tendremos que impulsar el acceso al tratamiento, no sólo del VIH sino también aquel que prevenga las infecciones oportunistas y por último, habrá que reforzar la atención del VIH, tanto en recursos humanos como en los sistemas. Además de todo ello debemos invertir en investigación y desarrollo de fármacos, microbiocidas y vacunas que posteriormente queden al alcance de todos los pacientes infectados por VIH (20).

1.6 Terapias antirretrovirales

La introducción del TARGA (desde ahora TARV (terapia antirretroviral)) a mediados de la década de los 90, específicamente a partir de 1996, produjo un considerable descenso de la mortalidad y la morbilidad asociadas al SIDA en Norteamérica y en Europa, gracias a lo cual se ha convertido en una enfermedad crónica, potencialmente controlable. Además, las personas tratadas adecuadamente transmiten menos la infección por vía perinatal y por vía sexual, siempre que no disminuyan las medidas de prevención.

En función de su mecanismo de acción, los medicamentos antirretrovirales disponibles en la actualidad se dividen en varias clases diferentes: inhibidores de la transcriptasa inversa (IT), que es una enzima viral que el VIH requiere para su replicación; la inhibición de esta enzima impide el desarrollo de ADN viral basado en su ARN. Existen tres clases: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) e inhibidores análogos de nucleótido (ITIANt). Por otro lado están los inhibidores de la proteasa (IPs); la proteasa es una enzima necesaria para el ensamblaje final de los viriones, por lo cual su inhibición resulta en inhibición de la replicación viral; inhibidores de co-receptores CCR5, que son las partículas presentes en la superficie de las células T que permiten al VIH, al combinarse con el receptor denominado CD4+, entrar en aquéllas para infectarlas; inhibidores de la fusión, que son aquellos que evitan la entrada del VIH en las células CD4+ e inhibidores de la integrasa, que bloquean la enzima integrasa, evitando así que la célula funcione bajo las órdenes genéticas del VIH en lugar de bajo las de la célula misma. El patrón de tratamiento implica normalmente el uso de combinaciones de fármacos.

Aunque el TARV constituyó un gran avance en el tratamiento y el control del SIDA, su beneficio a largo plazo se ha visto limitado por aspectos relacionados con la adherencia a

regímenes complejos, la toxicidad, las interacciones farmacológicas y el desarrollo de variantes víricas fármaco-resistentes, todo ello además implica que haya dificultad en la adherencia.

Las guías de tratamiento cambian constantemente, pero siempre hay que tener en cuenta los posibles riesgos y beneficios así como los niveles de CD4+ y carga viral del VIH.

Entre los medicamentos ARV de los grupos anteriormente citados encontramos:

1. *Inhibidores de la proteasa (IP):*

- Saquinavir (SQV, Invirase®): es un IP que se administra generalmente potenciado con dosis bajas de RTV y bloquea el centro activo de la proteasa viral. El SQV potenciado con RTV (ritonavir) puede administrarse junto a otros IPs como LPV (lopinavir), ATV (atazanavir) y Fos-AMP (fosamprenavir) y con los ITIAN. Las interacciones farmacológicas se producen con fármacos anticomiciales, rifamicinas y dexametasona, que reducen la concentración plasmática de SQV y también con algunos antifúngicos y algunos antibióticos macrólidos, que aumentan dicha concentración. En el caso de antihistamínicos, ciertas benzodiazepinas (BZD) o derivados ergotamínicos, su uso está contraindicado. En cuanto a la metadona, induce su metabolización pero pueden administrarse juntos llevando un buen control. Sus efectos adversos, sólo se producen de forma leve a nivel digestivo; son náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. En ocasiones se produce elevación de transaminasas, hiperbilirrubinemia, elevación de creatinquinasa o de amilasa y trombocitopenia. También puede aparecer alteración en la distribución de la grasa corporal y casos aislados de hemartrosis, aparición espontánea de hematomas e incluso de hemorragia cerebral. En cuanto al hígado, como ocurre con el resto de IP, hay que llevar una vigilancia mayor (21).

- Ritonavir (RTV, Norvir®): es un IP ampliamente utilizado como potenciador de otros IP; sin embargo interacciona con un gran número de medicamentos concomitantes, por lo que o no se podrán administrar juntos o habrá que ajustar la dosis. Sus efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales, y en ocasiones astenia y parestesias periorales. A nivel analítico puede elevar las transaminasas, el colesterol o los triglicéridos (22).

- Indinavir (IDV, Crixivan®): es un IP que inhibe las proteasas tanto del VIH-1 como del VIH-2. Al igual que ocurre con otros IP, su metabolismo es hepático, por lo que hay que tener especial cuidado al administrarlos a pacientes con insuficiencia hepática y renal, ajustando la dosis en los casos en los que sea necesario. Se suele administrar en combinación doble con un ITIAN o en triple terapia con dos ITIAN, generalmente ZDV + 3TC + IDV o D4T + 3TC + IDV. Con otros fármacos hay que controlar si estos aumentan o disminuyen su concentración cuando sean fármacos que utilicen su misma ruta metabólica para que no produzcan fracaso terapéutico ni toxicidad. Sus efectos secundarios suelen ser hiperbilirrubinemia indirecta y nefrolitiasis, aunque su combinación con dosis bajas de RTV hace que disminuyan sus efectos secundarios. Otros efectos adversos son: erupción cutánea, xerosis, faringitis, alteraciones del gusto y trastornos metabólicos como la aparición de diabetes mellitus y trastornos de la distribución de la grasa corporal (23).

- Nelfinavir (NFV, Viracept®): es un IP cuya fabricación fue cancelada por presentar un contaminante genotóxico. Su metabolismo es mayoritariamente hepático, por lo que la precaución en pacientes con disfunción hepática debe ser mayor y debe evitarse su uso junto a medicamentos con el mismo metabolismo. Actúa bien junto con los ITIAN, especialmente en triple terapia. En general es un fármaco bien tolerado, aunque puede ocasionar alteraciones gastrointestinales, generalmente diarrea, y también puede producir hiperlipemia (24).

- Amprenavir (APV, Agenerase®): es un IP que dejó de producirse debido al tamaño y cantidad de cápsulas que había que tomar (25).
- Lopinavir (LPV, Kaletra®): es un análogo de RTV con diversas modificaciones a nivel molecular que hace que no se produzcan tantas resistencias como en el RTV y que su potencia sea mayor. Los fármacos que interaccionan con LPV produciendo interacción son todos aquellos que se metabolizan a través del citocromo CYP3A, como midazolam, quinidina, astemizol, y otros. Su administración junto a metadona debe ser evaluada con cautela, y en caso de tener que administrar LPV con estatinas, la pravastatina y la fluvastatina son las más seguras. No debe darse junto a rifampicina, y con rifabutina debe reducirse la dosis de esta. La interacción con fenitoína produce disminución en los niveles de LPV y aumento en los de fenitoína, por lo que habrá que monitorizar los niveles de ambos fármacos para que no pierdan su efecto. En general es bien tolerado pero su mayor efecto es a nivel gastrointestinal (diarreas y vómitos), aunque en ocasiones aparece astenia, dislipemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterinemia (26).
- Atazanavir (ATV, Reyataz®): primer IP aprobado para la toma de una vez al día. Sólo está aprobado su uso con RTV. Interacciona con fármacos que se metabolizan por la vía del CYP3A, debe administrarse con precaución con antiarrítmicos y antiácidos. Con rifampicina debe evitarse su uso pero con metadona no produce interacción. Con otros ARV como TDF o SQV, hay que controlar la dosis de ATV/RTV. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave. No produce tanta lipodistrofia ni dislipemia como otros IPs ni tiene tanta resistencia cruzada con el resto de IPs, sin embargo produce más efectos gastrointestinales, como elevación de bilirrubina indirecta (27).
- Fosamprenavir (Fos-APV, Telzir®): es un profármaco creado a partir de APV para mejorar las características de este último, ya que el Fos-APV es de liberación más lenta,

por lo que el número de pastillas disminuye. Una vez en el organismo, el Fos-APV se hidroliza y se convierte en un compuesto con el 99% de las características de APV. Su perfil de resistencia es distinto al de otros IPs y tiene actividad antiviral frente a cepas virales resistentes a otros IPs. Sus interacciones son similares a las del APV, es decir, fármacos que se metabolizan por la vía del citocromo CYP3A. En cuanto a otros ARV, hay que administrarlo junto a RTV cuando se administra junto a EFV (efavirenz) o NVP (nevirapina). Está contraindicado su uso con DLV (delavirdina). No se recomienda su uso con LPV/RTV ni TPV (tipranavir) y SQV porque disminuyen su concentración en plasma. Su uso es válido para pacientes naïve y pretratados. En general es un fármaco bien tolerado aunque puede producir problemas digestivos como náuseas, vómitos o dolor abdominal. A veces puede alterar los niveles de ALT/AST (Alanino transferasa/ Aspartato transferasa), lipasa sérica y triglicéridos (28).

- Tipranavir (TPV, Aptivus®): es un IP análogo no peptídico de la proteasa de VIH que se metaboliza en el hígado. En general, no produce interacciones ni con ITIAN ni con ITIANt. Con los ITINAN puede variar sus niveles una vez en el organismo, pero teniendo esto en cuenta si se controla no tiene que haber problema. Con otros fármacos concomitantes como metadona, habría que ajustar las dosis, ya que puede producir disminución en los niveles de metadona produciendo así abstinencia. Con benzodiazepinas, antiarrítmicos, antihistamínicos y ergotamínicos puede producir toxicidad. Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia o dolor abdominal. A nivel analítico puede aumentar las transaminasas y producir trastornos lipídicos, aumentando colesterol y triglicéridos (29).
- Darunavir (DRV, Prezista®): es un nuevo IP que se administra junto a dosis bajas de RTV. Su metabolismo ocurre a través de la isoenzima CYP3A, por lo que interacciona cuando se administra junto a fármacos que se metabolizan por el mismo sistema. En general se puede administrar junto a T.20 y a los ITIAN, ITIANt e ITINAN ajustando en

algunos casos la dosis o el momento de la ingesta. No se recomienda su coadministración con IPs como LPV/r, SQV, NFV, Fos-AMP, APV, TPV, aunque sí se puede tomar con IDV ajustando la dosis y con ATV sin necesidad de ajustarla. Está contraindicada su administración con algunos anticomiciales, antihistamínicos, antimicobacterianos, derivados ergotamínicos, hipolipemiantes, ansiolíticos e hipnóticos, con la cisaprida y con la hierba de San Juan; en el caso de otras medicaciones no contraindicadas, habrá que ver si es necesario ajustar la dosis de uno u otro fármaco. Los efectos secundarios más frecuentes en la toma de DRV son diarrea, náuseas, cefalea y faringitis, y en menores ocasiones rash cutáneo. Las alteraciones analíticas más frecuentes son: aumento de transaminasas y en ocasiones de amilasa y triglicéridos, es decir, las mismas alteraciones que producen otros IPs (30).

2. *Inhibidores de transcriptasa análogos de nucleótido (ITIANt):*

- Tenofovir (TDF, Viread®): es un nucleótido análogo de adenina, en realidad es tenofovir diproxil fumarato que una vez absorbido se convierte en TDF, inhibiendo la actividad de la TI y actuando en todas las fases del ciclo celular. Está contraindicada su asociación con fármacos nefrotóxicos y junto con ddI (didanosina) tampoco es una buena combinación. Tiene su aplicación como inhibidor de la transcriptasa inversa en pacientes pretratados debido a su barrera genética. Se tolera bien y es eficaz. Es útil en pacientes con la enfermedad avanzada y también en pacientes naïve (especialmente con 3TC + FTC (truvada®)). En cuanto a la toxicidad, no hay datos de toxicidad significativa en cuanto a dosis y los efectos secundarios son leves, aunque en ocasiones produce náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, astenia y cefalea. Sí que hay que evitar su uso en pacientes con insuficiencia renal y tener especial control con el fosfato sérico, ya que puede producir hipofosfatemia. Puede producir otras alteraciones de laboratorio pero basta con llevar un control del paciente. No interacciona con la metadona, por lo que no es necesario ajustar la dosis (31).

3. *Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN):*

- Zidovudina (ZDV o AZT, Retrovir®): es un análogo estructural de la timidina y fue el primer antirretroviral aprobado por la FDA. Disminuye la actividad de la transcriptasa inversa (TI) retroviral y actúa como terminador de la síntesis de la cadena de DNA, impidiendo la infección de nuevos linfocitos. Inhibe el VIH-1 y el VIH-2, aunque es menos activa para este último. La ZDV es mejor utilizarla en combinación doble (con ABC (abacavir), ddC (zalcitabina), ddI y 3TC) o triple (con dos ITIAN y un ITINAN o un IP). Las combinaciones más usadas son combivir® (ZDV + 3TC) y trizivir® (ZDV + 3TC + ABC). Con medicaciones como ácido valproico, rifampicina, metadona y cloranfenicol hay que tener cuidado ya que se alteran los niveles de metabolismo hepático y de la excreción renal (32).
- Didanosina (ddI, ddI-CG, Videx®, Videx-EC®): es un análogo de la adenosina. Fue el segundo antirretroviral aprobado por la FDA. Inhibe la TI al unirse a ella en su sitio activo y además actúa como terminador de la cadena de DNA bloqueando su elongación y por tanto la replicación viral. Actúa sobre linfocitos, monocitos y macrófagos. El problema de este ARV es la absorción gástrica aunque con la aparición de las nuevas cápsulas (ddI-CG) el problema ha disminuido. Debe administrarse con precaución combinada con fármacos causantes de neuropatías periféricas o pancreatitis ya que estas toxicidades podrían verse incrementadas. Además hay que tener cuidado ya que eleva las transaminasas y como otros ITIAN puede producir acidosis láctica y esteatosis hepática, sobre todo si se administra junto a D4T. En cuanto al uso con metadona, hay que ajustar la dosis de ddI, pero no es necesario ajustar la dosis de ddI-CG. Cuando se administra con ácido valproico, puede alterar los niveles de amilasa y lipasa, aumentando así el riesgo de pancreatitis, por lo que hay que monitorizar mensualmente estos niveles (33).

- Zalcitabina (ddC, Hivid®): es un análogo de la pirimidina que ya no se comercializa en España. Se utilizaba anteriormente en monoterapia o en combinación con ZDV. Su toxicidad más frecuente era pancreatitis y neuropatía periférica (34).

- Estavudina (D4T, Zerit®, Zerit XR®): es un análogo de la timidina que inhibe la replicación del VIH compitiendo con la timidina en su incorporación a la cadena de DNA viral nascente. El uso de D4T con ZDV está contraindicado, ya que compiten por las mismas cinasas y esto hace que disminuya la actividad antiviral. Junto a ddC tampoco se administra, pues produce neuropatía, y junto con ddI incrementa la toxicidad mitocondrial, pancreatitis, acidosis láctica y neuropatía. Su eficacia es amplia, tanto para pacientes naïve como para pacientes pretratados; a pesar de ello, cada vez se administra menos debido a su toxicidad hepática, ya que existen otros ITIAN o ITIANt con menor efecto tóxico y mayor eficacia. Se combina generalmente con 3TC y NVP. Al administrarse junto a la metadona, no necesita ajustarse la dosis (35).

- Lamivudina (3TC, Epivir®): es un análogo de la citidina. Produce una inhibición competitiva con el sustrato natural de la TI del VIH-1. Hay que tener especial cuidado cuando se administra con fármacos que se eliminan por vía renal, ya que puede producirse acumulación de ambos. La asociación con ZDV, TDF o ABC es eficaz, al igual que con los ITINAN o los IP, aunque si se combina con TDF + ABC o con TDF + 3TC + ddI el fracaso virológico será más precoz, ya que esta combinación tiene una eficacia virológica inferior. Las combinaciones más usadas son combivir® (ZDV + 3TC), trizivir® (ZDV + 3TC + ABC) y kivexa® (3TC + ABC). La terapia combinada tiene eficacia frente al VHB, por lo que debe ser uno de los fármacos incluidos en el tratamiento antirretroviral en el caso de pacientes coinfectados VIH-VHB. Los efectos adversos que produce son diarrea, astenia, cefalea, náuseas y vómitos. No presenta interacción con la metadona (36).

- Abacavir (ABC, Ziagen®): es un análogo de la guanosina. Una vez en el interior de la célula, se convierte en un metabolito que inhibe la TI del VIH-1 a través de su unión al DNA viral e impidiendo así la replicación del virus. Sus reacciones adversas son aumento de lípidos en sangre, así como náuseas, dolor abdominal, malestar general y cefaleas e hipersensibilidad en algunos casos potencialmente mortales; esto último se puede evitar actualmente realizando las pruebas genéticas que predicen la susceptibilidad al desarrollo de esta hipersensibilidad. La combinación más usada es trizivir® (ZDV + 3TC + ABC) y kivexa® (3TC + ABC); las interacciones con otros fármacos son escasas en el caso de EFV; sin embargo sí presenta sinergia con ddC, D4T, ddI y NVP. En cuanto a la metadona, salvo en casos especiales, no es necesario ajustar la dosis (37).
- Emtricitabina (FTC, Emtriva®): es un análogo de la citidina similar al 3TC pero con mayor potencia que este y con mayor permanencia en el organismo. La inhibición la produce del mismo modo que el 3TC, las interacciones con otros fármacos también son iguales a las de 3TC y lo mismo ocurre con la combinación con otros ARV. Los efectos adversos son los mismos que produce 3TC aunque en ocasiones puede producir tos e hiperpigmentación cutánea. También hay que tener cuidado en pacientes coinfectados por VHB. No presenta interacción con la metadona (38).

4. *Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN):*

- Nevirapina (NVP, Viramune®): es un inhibidor no competitivo de la TI. Su actividad antiviral se ejerce tanto en los linfocitos como en monocitos/macrófagos. En general está contraindicado su uso con otros ITINAN. Con otros ARV como IDV, SQV, LPV/RTV y NFV se puede administrar aunque es recomendable ajustar la dosis de estos. Con otra medicación concomitante como ketoconazol o rifampicina también es necesario un ajuste de dosis, lo mismo ocurre con la metadona. En general se tolera bastante bien, aunque puede aparecer al inicio del tratamiento con NVP un exantema cutáneo en tronco y raíz de

miembros; por lo general la toxicidad cutánea es leve. También al inicio puede elevar la gama glutamil transpeptidasa (GGT) y la fosfatasa alcalina así como la ALT y AST, pero este aumento suele desaparecer con el tiempo. Es un fármaco con barrera genética baja (39).

- Delavirdina (DLV, Rescriptor®): es un fármaco que inhibe de forma no competitiva al VIH-1, y al igual que la NVP, no se emplea en monoterapia por la facilidad de crear nuevas resistencias. Su reacción adversa más notoria también es la reacción cutánea, al igual que la NVP. También se han descrito como reacciones adversas leves o moderados dolores de cabeza, náuseas, diarrea y fatiga. El uso de delavirdina también se ha asociado con aumentos de las transaminasas y se han informado casos raros de anemia y neutropenia. Sus interacciones con otros fármacos, son semejantes a las de NVP y hay que tener especial precaución en pacientes con la función hepática y renal dañada (34).

- Efavirenz (EFV, Sustiva®): al igual que los otros ITINAN, actúa de forma no competitiva sobre la TI del VIH-1 y tampoco debe darse junto a otros ARV de su grupo. Es un fármaco muy recomendable para pacientes naïve y se puede aplicar en triple terapia (TDF + FTC + EFV: Atripla®) o junto a otros fármacos (ZDV + 3TC + ABC: trizivir®) . Hay que tener cuidado al administrarlo junto a IPs, ya que se debe ajustar la dosis, y lo mismo ocurre cuando se administra junto a rifamicinas. Está contraindicado su uso con antihistamínicos y BZD y hay que tener cuidado con algunos anticomiciales y otros tipos de medicaciones. Con metadona habría que ajustar la dosis de esta. Los efectos secundarios más frecuentes son alteraciones que afectan al sistema nervioso central, especialmente neuropsiquiátricas; y otro tipo de alteraciones como reacciones cutáneas o de hipersensibilidad y alteraciones gastrointestinales y hepáticas. Al igual que la NVP, es un fármaco con barrera genética baja (40).

- Etravirina (TMC-125, Intelence®): es un nuevo ITINAN. Hasta ahora, un alto porcentaje de pacientes tienen respuesta sostenida a la semana 48; son pacientes intensamente pretratados y con resistencias documentadas a los otros ITINAN. Inicialmente el TMC-125 se está administrando junto a DRV y al menos dos ITIAN y junto con otros fármacos como el raltegravir y el maraviroc. En general es seguro y bien tolerado aunque en ocasiones y como en otros ARV aparecen efectos adversos como diarreas, náuseas, cefalea e insomnio. No se recomienda su uso con otros ITINAN ni con TPV/RTV, ya que se produce una interacción negativa. No interacciona con la metadona, por lo que pueden darse ambos medicamentos (41).

5. *Inhibidores de la fusión:*

- Enfuvirtide (T-20, Fuzeon®): es el primer inhibidor de la fusión viral, con una diana extracelular y un efecto a largo plazo incluso en pacientes pretratados, por lo que es una buena alternativa como tratamiento de rescate junto a otros antirretrovirales. Por su mecanismo de acción, las reacciones con otros fármacos habituales en pacientes VIH es mínima o nula según los casos, por lo que no se esperan interacciones. Su efecto adverso más frecuente es la reacción local en el punto de inyección (eritema, prurito o nódulos); ya que su administración es subcutánea. También puede producir alteraciones analíticas como elevación de las transaminasas, hiperamilasemia, anemia, neutropenia y otras. En cuanto a los efectos adversos clínicos, principalmente produce náuseas, vómitos, alteración del estado mental e insuficiencia renal entre otras (42).

6. *Inhibidores de los co-receptores CCR5:*

- Maraviroc (MVC, Celsentri®): es un inhibidor antagonista del correceptor CCR5, que bloquea la unión entre la envuelta viral y el CCR5. Su uso como terapia de rescate está siendo muy beneficioso para pacientes que están en fracaso virológico, se puede dar en terapia combinada junto a otros fármacos antirretrovirales, como darunavir, T.20 o etravirina. Sus efectos adversos más frecuentes son por el momento cefalea, astenia y mareos (43).

7. *Inhibidores de la integrasa:*

- Raltegravir (RALT, Isentress®): es un fármaco que ha demostrado tener una eficacia en pacientes pretratados. Los efectos adversos son mayoritariamente gastrointestinales y se puede administrar en terapia combinada con ciertos antirretrovirales (44).
- S/GSK1349572: es un inhibidor de la integrasa en fase III de ensayo clínico. Este fármaco en fase de experimentación ha demostrado hasta ahora una alta barrera genética y una limitada resistencia cruzada con otros fármacos como raltegravir. Sólo en el caso de etravirina ve disminuida su acción, por lo que habría que suministrarlo con otros fármacos como LPV o DRV. Los efectos adversos descritos hasta el momento son gastrointestinales (diarreas y náuseas) y cefalea (45).

Así pues, el tratamiento antirretroviral de gran actividad, disminuye la morbimortalidad asociada a las infecciones oportunistas clásicas; aunque por otro lado, se asocia a efectos adversos, que en gran medida condicionan el manejo del VIH. En general, los IP y los ITINAN interactúan de forma recíproca con los anticonvulsivantes fenitoína, fenobarbital y

carbamacepina (CBZ), por lo que habrá que monitorizar los niveles séricos de los anticonvulsivantes (46). En la figura 4 aparecen las dianas terapéuticas.

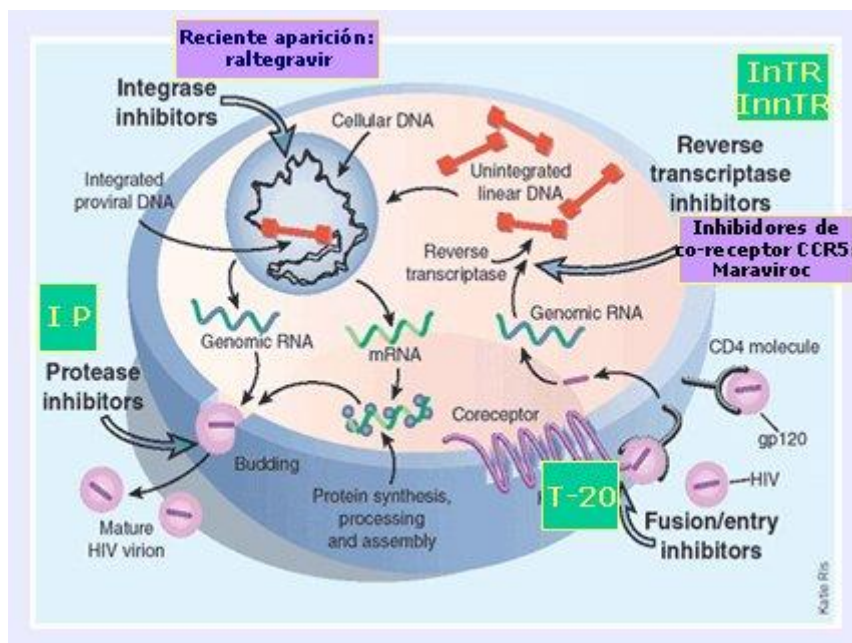


Figura 4. Dianas terapéuticas actuales para los fármacos antirretrovirales.

1.7 Enfermedades del sistema nervioso central (SNC) más frecuentes en los pacientes VIH

Las principales patologías del SNC que produce el VIH son la toxoplasmosis cerebral (31%), leucoencefalopatía multifocal progresiva (15%), meningitis criptocócica (11%) y meningitis tuberculosa (6,4%).

Otras enfermedades neurológicas provocadas por la infección por el VIH en el SNC son, linfoma cerebral primario, criptococoma, encefalitis por herpesvirus y accidentes cerebrovasculares con predominio focal. Otras patologías que se dan con menor frecuencia son la encefalitis por Citomegalovirus (2%), seguida de otras como HAD, encefalitis metabólicas, y

encefalitis aguda asociada a infección aguda por el VIH. Estas complicaciones contribuyen en gran medida en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes (47).

El SNC es considerado un órgano diana del VIH. Las patologías más frecuentes, su diagnóstico, profilaxis y tratamiento se relacionan a continuación:

A. Encefalitis en pacientes VIH

1-Encefalopatías focales

1.1-Encefalopatías subagudas

-Toxoplasmosis cerebral

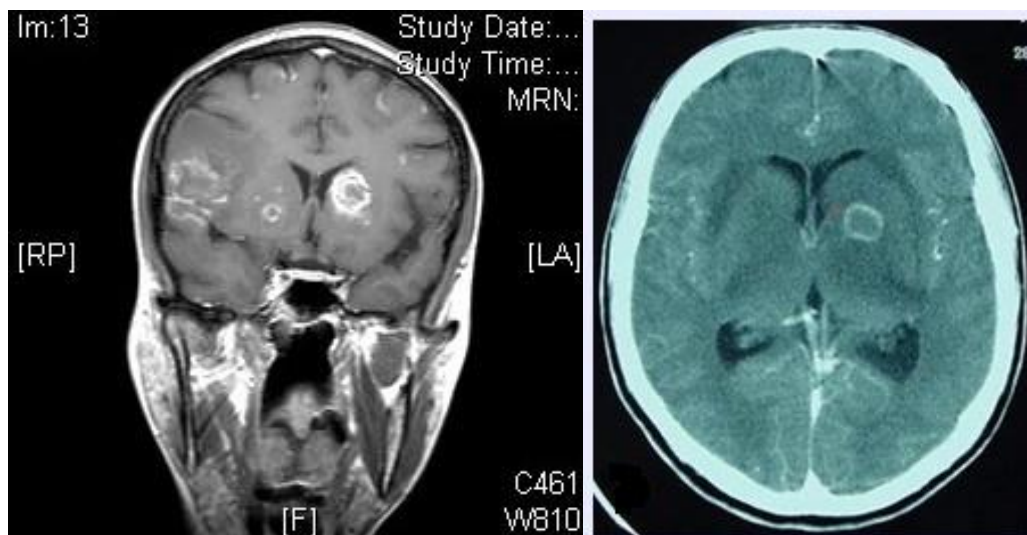
La infección por *Toxoplasma gondii* es una zoonosis producida por un protozoo intracelular cuyo huésped definitivo son los gatos, siendo el hombre un huésped intermedio que se infecta por la ingesta de carne cruda o poco cocinada. Causa lesiones unifocales, multifocales y raramente encefalitis difusa en el SNC en pacientes con SIDA siendo la causa más frecuente de procesos expansivos intracraneanos los abscesos encefálicos. Cuando el paciente está inmunosuprimido de forma grave, la mayoría de pacientes (80%) presenta CD4+ por debajo de las 100 células/μl, generalmente incluso <50 células/μl, es entonces cuando la encefalitis toxoplásmica pasa de un estado latente a un estado de reactivación (48).

La presentación de los síntomas suele ser subaguda, focal o difusa, y el cuadro clínico depende de la localización y del número de lesiones. La clínica más frecuente suele ser fiebre, dolor de cabeza, alteraciones de la conducta, apatía, síntomas de presión intracraneal (cefalea y vómitos), síntomas focales con déficits neurológicos (confusión, hemiparesia y ataxia) y convulsiones, que suelen ser las primeras manifestaciones (49).

Las lesiones asociadas a toxoplasmosis (unifocales o multifocales) comienzan como un foco de encefalitis y progresan hasta formar abscesos necróticos con inflamación en la periferia.

En cuanto al diagnóstico, los estudios de imagen como la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética (RM) son esenciales para el diagnóstico (figuras 5 y 6). La

SPECT (tomografía por emisión de fotón simple) y la PET (tomografía por emisión de positrones) junto con los datos serológicos nos ayudan además a diferenciar la toxoplasmosis del linfoma. La mayoría de pacientes con toxoplasmosis cerebral tienen evidencia serológica de infección latente, la Inmunoglobulina G (IgG), aunque el 3-17% de los pacientes son seronegativos, por lo que el diagnóstico final se establece por la presencia de taquizoitos principalmente en las zonas periféricas de las lesiones en la muestra de biopsia cerebral. La biopsia cerebral estereotáctica, es una técnica mínimamente invasiva pero costosa, por lo que en la práctica clínica se emplea esta técnica como único recurso (50).



Figuras 5 y 6. Figura izquierda, RM de lesión por TXP. Figura derecha, TAC de lesión por TXP.

La biopsia estereotáctica (BE) se emplea para el diagnóstico histopatológico de lesiones ocupantes del espacio intracraneal. El diagnóstico de estas lesiones, cobra importancia cuando las características de las neuroimágenes y los hallazgos del examen del líquido cefalorraquídeo (LCR), incluyendo la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), resultan inespecíficos. Para estos casos, es el método de elección por su mínima invasividad, baja mortalidad y alto interés diagnóstico, por su eficacia para el diagnóstico de lesiones localizadas en áreas profundas y/ o elocuentes, multicéntricas, ante la sospecha de linfomas primarios y en lesiones de pacientes inmunodeficientes (51).

La encefalitis toxoplásmica se trata con sulfadiacina y pirimetamina durante 6 semanas, posteriormente se establece la terapia de mantenimiento durante toda la vida, salvo que el paciente presente más de 200 cél/ μ l durante al menos 6 meses, caso en el que podrá suprimirse la terapia de mantenimiento. Siempre se administrará ácido fólico para contrarrestar la toxicidad hematológica de la pirimetamina. En los casos en los que el paciente no tolere la sulfadiacina, se podrá dar pirimetamina junto a clindamicina u otros fármacos como el cotrimoxazol, claritromicina y otros. Además, conviene iniciar la TARV en el caso en que no se haya iniciado; ya que esta terapia mejora el sistema inmune. En el caso de uso de corticoides, dependerá del grado de hipertensión intracraneal (tabla IV) (49).

Tabla IV. Regímenes profilácticos y terapéuticos para el tratamiento de la encefalitis toxoplásmica.

	Profilaxis primaria	Tratamiento de inducción	Profilaxis secundaria
Criterios para Inicio	Presencia de anticuerpos anti-Toxoplasma y recuento CD4+ < 100 células/mL	Encefalitis toxoplásmica	Encefalitis toxoplásmica previa e inducción de la terapia completa
Criterios para discontinuación	Recuento CD4+ > 200 células/μL	Final del período de inducción ^a	Recuento CD4+ > 200 células/uL durante ≥ 6 meses ^b
Régimen de primera elección	Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) (160/800mg VO al día)	Pirimetamina (100-200mg VO dosis inicial, entonces 50-100mg VO al día) + sulfadiazina (1,0-1,5g VO cada 6 horas) + ácido fólico (10-20mg VO al día), todo durante 6 semanas	Pirimetamina (25-50mg VO al día) + sulfadiazina (0,5-1g VO cada 6 horas) + ácido fólico (10-25mg VO al día)
Regímenes alternativos	Cotrimoxazol (80/400mg VO diario)	Pirimetamina y ácido fólico como régimen de primera elección + clindamicina (600-900mg VO o IV cada 6 horas), todo durante 6 semanas	Pirimetamina (25-50mg VO al día) + clindamicina (300-450mg VO cada 6-8 horas) + ácido fólico (10-25mg VO/d)
	Pirimetamina (50mg VO semanalmente) + dapsona (50mg al día) + ácido fólico (25mg VO semanalmente)	Pirimetamina y ácido fólico como régimen de primera elección + clarotromicina (1g VO cada 12 horas), todo durante 6 semanas	Atovacuona (750mg VO cada 6-12 horas)
	Pirimetamina (75mg VO semanalmente) + dapsona (200mg VO semanalmente) + ácido fólico (25mg VO semanalmente)	Pirimetamina y ácido fólico como régimen de primera elección + azitromicina (1,2-1,5g VO al día), todo durante 6 semanas	Pirimetamina (25mg VO al día) + atovacuona (750mg cada 6-12 horas) + ácido fólico (10mg VO al día)
	Atovacuona (1,5g VO al día)	Pirimetamina y ácido fólico como régimen de primera elección + dapsona (100mg VO al día), todo durante 6 semanas	
	Pirimetamina (25mg VO al día) + atovacuona (1,5g VO al día) + ácido fólico (10mg VO al día)	Pirimetamina y ácido fólico como régimen de primera elección + atovacuona (750mg VO cada 6 horas), todo durante 6 semanas	
		Cotrimoxazol (5/25 mg/Kg VO o IV cada 12 horas) durante 4-6 semanas	

a Períodos de tratamiento menores a 6 semanas pueden ser apropiados si hay una completa resolución o marcada mejoría de las lesiones. b Profilaxis secundaria es para toda la vida si no recibe TARV

TARV: terapia antirretroviral de gran actividad; IV: intravenoso; VO: vía oral

-Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

La LMP es un trastorno inflamatorio que causa daño al material que recubre los nervios (mielina), y ocurre en la sustancia blanca del cerebro. La provoca el virus JC perteneciente a la familia de los papovavirus, e infecta a la mayor parte de la población, generalmente en la infancia o al inicio de la edad adulta. Es un virus que permanece latente en el tejido linfóide y en el riñón, reactivándose en situaciones de inmunosupresión; es decir, <100 cél/ μ l, aunque alrededor de un 25% de los pacientes presentan $CD4^+ > 200$ cél/ μ l. La prevalencia como manifestación del SIDA es de un 0,7-8% (52).

Su sintomatología clínica varía según la localización de las lesiones, que suelen ser habitualmente múltiples y bilaterales. Lo más común suele ser debilidad (50-63%), déficit cognitivo (29-55%), alteración del lenguaje (18-31%), dificultad para la marcha (32-43%), algún tipo de alteración visual como por ejemplo ceguera cortical (21-50%) y crisis (5-23%) (49).

Al igual que ocurre con la toxoplasmosis, aunque el diagnóstico definitivo requiera biopsia cerebral, en la práctica clínica se establece un cuadro clínico y radiológico compatible junto con la detección de DNA del virus de JC en el LCR, particularmente si se presenta en grandes cantidades (49)

Actualmente no existe ningún tratamiento eficaz para la LMP, aunque sí existe una mejoría en pacientes con LMP que reciben TARV (53); especialmente con inhibidores de la proteasa y más aún si reciben TARV junto a cidofovir, en este último caso se ha demostrado que aumenta la indetectabilidad del virus JC, se produce mayor mejoría clínica y su estabilidad y la supervivencia aumenta a casi un año, aunque existen estudios que demuestran que apenas hay diferencias significativas entre el uso de TARV y el uso de TARV más cidofovir, que además estaría asociado a una toxicidad significativa, especialmente renal; por lo que actualmente, las guías de práctica clínica sólo aconsejan su uso junto a la TARV en los casos en los que los pacientes lo toleren bien (49).

Ante la ausencia de un buen tratamiento, su pronóstico desde su diagnóstico es de 1-6 meses, salvo en algunos casos reducidos en los que la supervivencia es de aproximadamente 12 meses (54).

-Linfoma primario del SNC (LPSNC)

El LPSNC constituye la neoplasia que con mayor frecuencia compromete al SNC, por lo que se incluye entre las patologías marcadoras de SIDA; su incidencia oscila entre el 3-4%, siendo la tercera causa de enfermedad cerebral focal en pacientes con SIDA y puede aparecer a lo largo de todo el curso de la infección. Son tumores agresivos, tanto en pacientes con SIDA como en personas no infectadas por el VIH. El 30-50% de los pacientes presentan una lesión de masa cerebral única, generalmente en los hemisferios cerebrales, ganglios basales, cerebelo y en ocasiones en el tronco cerebral. La enfermedad generalmente se disemina fuera del SNC (57).

Al contrario que los linfomas no Hodgkin sistémicos en pacientes VIH, la infiltración de las meninges es poco frecuente y es una manifestación tardía de la infección VIH, con pacientes que presentan linfocitos CD4+ por debajo de 50 células/μl (53).

Se presenta con alteración del estado mental en el 48-50% de los casos; hemiparesia, disfasia o trastornos sensoriales en el 31-78% y convulsiones en el 15-41%.

Estos tumores muestran una fuerte asociación con el virus de Epstein-Barr. Su detección en el LCR suele ser suficiente para determinar un tratamiento adecuado, aunque también se realiza en ocasiones biopsia cerebral junto a técnicas de neuroimágenes como RM y SPECT para determinar su diagnóstico. El diagnóstico diferencial más importante es la toxoplasmosis cerebral y muchas veces resulta difícil por la similitud de la presentación clínica y de las características radiológicas de las lesiones, aunque al ser lesiones solitarias y localizadas en la sustancia blanca periventricular sugiere el diagnóstico de LPSNC gracias a la utilización de las dos técnicas de neuroimagen anteriormente citadas (56).

Sin tratamiento, la supervivencia de LPSNC es de 1-2,5 meses. En el caso de no haber respuesta al tratamiento, estaría indicada la biopsia estereotáxica. Si se aplica irradiación

holocraneal, la media es de 3-4 meses en el 50-75% de los pacientes. En cuanto al tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa, puede ser algo beneficioso pero aún no está determinado (53).

1.2- Encefalopatías agudas

Accidentes cerebrovasculares

2-Encefalopatías difusas

2.1-Con conciencia preservada

-HAD (demencia asociada al VIH)

Es una encefalopatía metabólica que aparece en pacientes infectados por VIH y su progresión, o lo que se denomina clínicamente HAD. Aunque se presenta habitualmente en fases avanzadas del SIDA, el 4% de los pacientes seropositivos para VIH presentan demencia como primera manifestación de SIDA.

Se llama trastorno menor cognitivo/motor asociado-VIH a las alteraciones menores cognitivomotoras que no son suficientes para el diagnóstico de demencia en pacientes VIH, ya que no se sabe si estas alteraciones progresan siempre a demencia. Por otro lado, también se denomina encefalitis por VIH porque se observan en el cerebro de estos pacientes células gigantes multinucleadas, cuya presencia se relaciona con la gravedad de la demencia (57).

Clínicamente se caracteriza por la aparición de un cuadro de demencia de instauración subaguda que se acompaña de alteraciones motoras, trastornos cognitivos y en ocasiones conductuales. Entre sus rasgos clínicos más destacables se incluye la bradipsiquia, pérdida de la memoria para los hechos recientes y alteraciones de la marcha. En las fases iniciales se puede encontrar apatía, depresión, cambios de personalidad, temblores e hipertonia.

Por otro lado, la sintomatología produce alteración precoz y predominante de áreas subcorticales. Se produce atrofia cortical y central así como alteraciones en la sustancia blanca.

Para evaluar a estos pacientes se utiliza la escala Demencia-VIH, que es una modificación del Mini-Mental Status Exam.

El tratamiento en estos pacientes no es específico, aunque la literatura sugiere que el tratamiento antirretroviral triple puede ser beneficioso, a pesar de desconocerse el tratamiento óptimo para este tipo de pacientes (57).

2.2-Con depresión de conciencia

-Encefalitis metabólicas

-Toxoplasmosis (forma encefalitis)

-Encefalitis por Citomegalovirus (CMV)

El Citomegalovirus es un herpes virus que afecta a la mayoría de personas, especialmente aquellas inmunosuprimidas, y que causa una gran variedad de manifestaciones clínicas.

La infección por CMV es común en pacientes VIH especialmente cuando hay una inmunosupresión avanzada ($CD4+ < 50 \text{ células}/\mu\text{l}$). Un 30% de los pacientes con infección por CMV, presentan encefalitis. Generalmente se presenta como retinitis o implicación gastrointestinal, aunque también puede afectar a otros órganos y al sistema nervioso, produciendo lesiones como ventriculoencefalitis o necrosis periventricular. Se puede manifestar clínicamente como pérdida de atención o memoria, somnolencia, letargia, debilidad, hemiparesis, alteraciones sensoriales, ataxia, crisis convulsivas o radiculomielitis; todo ello en distintos grados, de forma aguda o subaguda.

Aunque en la neuroimagen se observa generalmente un realce periventricular con o sin agrandamiento de los ventrículos, muchos pacientes pueden presentar una resonancia normal o inespecífica, aún así, la RM es más específica que un TAC. Su diagnóstico también es difícil porque los cultivos de CMV en LCR son casi siempre negativos en los casos de ventriculitis. Ni el diagnóstico serológico, ni los estudios en LCR de rutina, ni incluso la detección de anticuerpos en LCR son específicos en la mayoría de los pacientes. Los diagnósticos más adecuados aunque también específicos y sensibles para un reducido número de pacientes serían la detección del antígeno pp65 en los leucocitos polimorfonucleares circulantes por un lado, y

por otro, la detección de niveles elevados de la proteína-1 quimiotáctica de los monocitos en LCR de estos pacientes, ya que estos niveles no son tan elevados en pacientes afectados por otras infecciones oportunistas. Con todo ello, el diagnóstico definitivo de encefalitis por CMV depende de la biopsia. Sin embargo, el diagnóstico puede establecerse en la práctica clínica en pacientes con historia de enfermedad por CMV, especialmente si se detecta mediante técnicas de imagen ventriculoencefalitis y mediante técnicas moleculares presencia de CMV en LCR (49).

Los pacientes con encefalitis por CMV fallecen entre las 4-6 semanas tras el comienzo de los síntomas. El tratamiento más adecuado es una terapia combinada de ganciclovir y foscarnet como terapia de inducción y como profilaxis secundaria, debido a la sinergia entre ambos y a la escasa respuesta a la monoterapia. Como en los casos anteriores, estos tratamientos junto con la TARV mejoran algo el pronóstico del paciente (55).

-Encefalitis herpética (VHS-1, VHS-2)

La encefalitis herpética es una enfermedad grave asociada al virus herpes simple 1 ó 2 (VHS 1 o VHS 2). Aparece en forma endémica, sin estacionalidad y en pacientes inmunocompetentes. Puede manifestarse como un cuadro clásico de encefalitis infecciosa con fiebre, cefalea y alteración en el nivel de conciencia. Debido al compromiso del lóbulo temporal, las manifestaciones clínicas pueden incluir también alucinaciones, afasia y cambios de personalidad. La mayor parte de los casos en adultos se presenta en personas sobre 35 años de edad y su letalidad es > 70% sin tratamiento. Las secuelas en los pacientes tratados son significativas. Se diagnostica por PCR y gracias al aciclovir su pronóstico ha mejorado en la actualidad (58).

-Meningitis criptocóccica

El *Cryptococcus neoformans* es el agente etiológico más frecuente en la meningitis de los pacientes con VIH. Es un hongo encapsulado que se adquiere a través del aire; además es el cuarto patógeno oportunista a nivel sistémico en el SIDA, tras *Pneumocystis jirovecii*, CMV y micobacterias, y el segundo en el SNC (siendo el primero el toxoplasma). En un 6% de los pacientes infectados por VIH es un indicador de SIDA, y se manifiesta cuando los linfocitos CD4+ se encuentran por debajo de 100cél/μl.

Este tipo de meningitis se presenta de forma subaguda, con cefaleas y fiebre, náuseas y vómitos, meningismo, fotofobia y alteraciones visuales, cambios en el comportamiento, alteración del estado mental, cambios en la personalidad y en etapas avanzadas incluso coma. A veces se puede presentar con crisis convulsivas (10%). Menos de un 30% se presenta como síndrome meníngeo, ya que la inflamación que causa es mínima. El signo más importante con valor pronóstico es la elevación de la presión intracraneal, observado en un 50-70% de los casos.

El diagnóstico de la meningitis criptocóccica viene dado especialmente por la detección del polisacárido del antígeno capsular criptocóccico en LCR y suero. En ocasiones se pide un TAC o RM, pero hay que tener en cuenta que las imágenes obtenidas pueden ser normales o ligeramente anómalas (49).

La frecuencia de recaídas en este tipo de meningitis es de un 50 a 90% de los casos; y su pronóstico es malo, especialmente cuando existe depresión de conciencia e hidrocefalia.

En cuanto al tratamiento, lo mejor es iniciar una terapia con Anfotericina B, seguida de una fase de consolidación y añadir como terapia secundaria triazoles; ya que un sólo tratamiento de inducción, no es suficiente para evitar una recaída. El uso de profilaxis primaria con antifúngicos (fluconazol principalmente) como prevención en pacientes inmunosuprimidos de forma severa aún no está del todo establecida, aunque su uso reduzca la incidencia de esta u otras afecciones fúngicas. Otros estudios, sí que demuestran sin embargo que la flucitosina combinada con anfotericina B o fluconazol tiene mejor resultado que la monoterapia con los medicamentos de inducción y que el fluconazol es más efectivo que el itraconazol con anfotericina B semanal como terapia secundaria. También queda demostrada una mejoría al iniciar TARV (59).

En la tabla V, quedan resumidos los tratamientos más adecuados.

Tabla V. Regímenes terapéuticos y profilácticos para el manejo de la meningitis criptocócica.

	Profilaxis primaria^a	Inicio del tratamiento	Profilaxis secundaria
Criterios para el inicio	Recuento de CD4+ < 50 cél/□L	Meningitis criptocócica	Criptococosis anterior e inducción de la terapia completa
Criterios para interrupción	Recuento de CD4+ > 100 cél/□L > 2 Meses	Fin del período de inducción y cultivos de LCR negativos	Recuento de CD4+ > 100-200 células/□L ≥ 6 meses
Régimen de primera elección	Fluconazol (100-200mg VO)	Anfotericina B (0,7-1,0 mg/kg IV al día) + flucitosina (25mg/kg VO cada 6 horas), ambos durante 2 semanas, seguido de fluconazol (400mg VO al día) durante 8-10 semanas	Fluconazol (200mg VO al día)
Regímenes alternativos	Itraconazol (200mg VO diario)	Anfotericina B (0,7-1,0 mg/kg IV al día) + flucitosina (25mg/kg VO cada 6 horas), ambos durante 6-10 semanas	Anfotericina B (0,6-1,0 mg/kg IV una a tres veces al día)
		Anfotericina B (0,7-1,0 mg/kg IV al día) durante 6-10 semanas Formulación lipídica de Anfotericina B (3-6 mg/kg IV diario) durante 2 semanas seguido de fluconazol (400mg VO diario) durante 8-10 semanas Formulación lipídica de Anfotericina B (3-6 mg/kg IV diario) durante 6-10 semanas Fluconazol (400-800mg VO diario) + flucitosina 825-37 mg/kg VO cada 6 horas), ambos durante 6 semanas Fluconazol (400-800mg VO diario) durante 10-12 semanas	Itraconazol (200mg VO diario)
		a No indicado como rutina, en individuos inmunosuprimidos no está del todo establecido	
		IV: intravenoso VO: vía oral	

-Meningitis por VIH

También se denomina meningitis aséptica, se parece a la meningitis bacteriana; sin embargo, las bacterias no proliferan en los cultivos del líquido alrededor del cerebro y la médula espinal (líquido cefalorraquídeo). Esto puede ocurrir debido a que no hay ninguna bacteria o debido a que las bacterias son difíciles de cultivar. Se produce desde el inicio de la infección sistémica y se manifiesta durante la seroconversión en un 25% de los pacientes. Se produce de forma aguda y va precedida o acompañada del síndrome poliadenomegálico, con cefalea moderada. La participación meníngea es escasa aunque sí que participan los nervios craneales VI, VII y VIII. Generalmente su evolución es benigna, aunque persiste durante toda la enfermedad.

-Otras causas de meningitis:

- *Neurosífilis*

La neurosífilis puede causar meningitis, infarto cerebral, neuritis óptica, polirradiculopatía y mielitis transversa entre otras. Todos los pacientes seropositivos, que presenten compromiso neurológico y serología positiva para sífilis, deben ser vigilados aunque tengan la prueba serológica para la sífilis (VDRL) negativa en LCR.

- *Tuberculosis(TBC)*

La tuberculosis como causa de meningitis debe tenerse siempre presente. Es frecuente que no haya manifestaciones pulmonares que sugieran TBC.

- *Herpes virus*

La encefalitis por herpes virus se manifiesta por una afectación multifocal de sustancia blanca, vasculitis cerebral o mielopatía.

- *CMV*

Un 30% de los pacientes con infección sistémica por CMV presentan encefalitis. Se puede manifestar por depresión del estado de la conciencia, crisis convulsivas o radiculomielitis.

- *Trypanosoma cruzi*

Los casos descritos de meningoencefalitis chagásica son escasos en nuestro país. Se producen de forma difusa y especialmente en inmigrantes de Latinoamérica. Su curso clínico es subagudo (60).

En el sistema nervioso periférico, los síndromes relacionados con el VIH-1 son mononeuritis múltiple, polineuritis aguda o crónica, neuropatía sensitiva distal y polimiositis.

En cuanto a la médula espinal, las afectaciones neurológicas más comunes serían la mielopatía vacuolar, mielitis aguda por infección viral y linfoma epidural o intradural espinal.

Por último, también hay que tener en cuenta las repercusiones psicológicas en las personas infectadas, así como en sus familias, amigos, personal sanitario y sociedad en general. Puesto que ésta es una enfermedad compleja, hay que añadir además factores sociales como la marginación o drogodependencias.

1.8 Las convulsiones en el adulto

Las crisis epilépticas o convulsiones son manifestaciones clínicas de descargas paroxísticas (bruscas e inesperadas), hipsincrónicas anormales, secundarias a una disfunción cerebral en la que se produce una descarga simultánea y excesiva de una población de neuronas. Pueden ocurrir como un fenómeno agudo y transitorio o como una manifestación recurrente de una alteración persistente; por tanto, no todas las personas que sufran una convulsión tienen que ser

epilépticas. Tanto las crisis epilépticas agudas como las espontáneas, comparten una serie de mecanismos que las llevan a sus manifestaciones finales; estos mecanismos definen la llamada ictogénesis. La secuencia de fenómenos por los que una red neuronal normal se convierte en una red hiperexcitable, dando lugar a epilepsia, se conoce como epileptogénesis.

En lo referente a la ictogénesis, las crisis epilépticas pueden manifestarse de forma muy variada dependiendo de la localización de la neurona responsable y de su propagación o no; además se pueden deber a muchas causas, existiendo además múltiples mecanismos, celulares y moleculares, responsables de diferentes fenómenos epilépticos. Estos mecanismos pueden actuar independientemente o combinarse de distintas formas para dar lugar a la descarga epileptógena. La génesis de una crisis epiléptica implica alteraciones en la excitabilidad de las neuronas por factores dependientes de la propia célula y por la acción de factores que alteran el entorno celular (61).

Los factores que controlan la excitabilidad de las neuronas individuales pueden ser intrínsecos o extrínsecos. Algunos ejemplos de factores intrínsecos son: tipo, número y distribución de los canales iónicos controlados por voltaje y por ligandos; modulación bioquímica de la función de los canales; activación de sistemas de segundos mensajeros y modulación de la expresión genética. En cuanto a los factores extrínsecos tenemos: cambios en la concentración extracelular de ión debido a variaciones en el volumen del espacio extracelular; remodelación de los contactos sinápticos y modulación del metabolismo de los transmisores por las células gliales.

El sistema nervioso humano posee una característica excitabilidad. Se sabe que si se aplica un estímulo adecuado cualitativa y cuantitativamente, cualquier cerebro es capaz de desatar crisis. Sin embargo, hay diferencias de umbral de excitabilidad que explican que lesiones similares en naturaleza y localización, en algunos individuos producen crisis y en otros no. Se

piensa que este umbral para convulsionar está condicionado genéticamente y que probablemente se hereda poligénicamente.

Algunas descargas epilépticas, que se detectan en el electroencefalograma (EEG), no van acompañadas de síntomas o signos, por lo que no deben considerarse como crisis epilépticas, aunque los cambios electrofisiológicos pueden ser idénticos a los que se producen con manifestaciones clínicas.

La clasificación de una crisis epiléptica se basa en: localización anatómica, etiología, edad, estado neuropsicológico o respuestas a diversos tratamientos. La clasificación más común es la adoptada por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (LICE) basada en dos criterios, las manifestaciones clínicas y el EEG. Distingue entre crisis generalizadas y crisis parciales.

1. Las crisis generalizadas son las más frecuentes y se conocen habitualmente como “crisis de gran mal”. Se originan en amplias áreas del córtex de ambos hemisferios, por lo que se acompañan de pérdida de conciencia. Estas se dividen en convulsivas (crisis mioclónicas, tónicas, clónicas, tónico-clónicas y atónicas) y no convulsivas (ausencias y petit mal).

a. Básicamente las *crisis generalizadas convulsivas* se tratan de movimientos tónico-clónicos generalizados, de presentación abrupta, con alteración aguda de la conciencia, que duran pocos minutos y que generalmente cursan con tres fases definidas:

- Fase tónica: pérdida de conocimiento brusca con caídas e hipertonía muscular generalizada.

- Fase clónica: movimientos alternativos de flexo-extensión, con sacudidas rítmicas a nivel cefálico y los cuatros miembros simultáneamente. Es habitual que se acompañe de mordedura de lengua y labios e incontinencia urinaria.

- Fase postcrítica: recuperación paulatina de la conciencia, con amnesia de lo ocurrido, cefalea, dolores musculares difusos; al cabo de una hora el paciente se halla habitualmente recuperado.

Estas crisis se producen con mayor facilidad con algunos de estos factores:

- La ingesta de alcohol
- Deprivación de sueño
- Ingestión de estimulantes (café, analépticos, etc.)
- Periodo menstrual

b. Dentro de las *crisis generalizadas no convulsivas*, las más frecuente son las llamadas ausencias porque el cuadro clínico remeda esta situación y la población la denomina “como que se va”, “como una ida” “como que se desconecta” y cuando no como “ausencia”.

Se presentan en la edad escolar y se caracterizan por múltiples crisis durante el día que básicamente se caracterizan por una alteración breve de conciencia, sin caída al suelo, pérdida de contacto con el ambiente que lo rodea. Se caracterizan por ser fácilmente provocadas por la hiperventilación y su pronóstico es favorable, aunque algunas veces puede cursar con trastorno de aprendizaje.

2. Las *crisis parciales* son aquellas que se originan en una pequeña área específica del córtex cerebral. Se dividen en crisis parciales simples, sin pérdida de conciencia y crisis parciales complejas, en las cuales hay alteración o pérdida de conciencia, estas última se originan en el 60% de los casos en el lóbulo temporal y en 30% de los casos en el lóbulo frontal. Las crisis secundariamente generalizadas serían aquellas que se inician como una crisis parcial (simple o compleja) y posteriormente sus manifestaciones se generalizan.

a. Las *crisis parciales simples* son la expresión clínica de una lesión cerebral focal y su localización determinará la expresión clínica; y será en esta zona donde se producirá un foco epileptogénico. Las manifestaciones clínicas de este tipo de crisis son:

- Motoras: aquí el foco se halla en la corteza frontal prerrolándica, la expresión clínica está dada por contracciones musculares, en forma de crisis, involuntarias, localizadas en territorio del hemicuerpo contralateral (cara y/o brazo y/o miembro inferior) que provocan desplazamiento de los segmentos afectados.

- Sensitivas: el foco se localiza en áreas parietales y occipitales La expresión clínica se caracteriza por compromiso de uno o más de los cinco sentidos, además de vértigos y alucinaciones.

- Autonómicas: el foco se localiza en áreas temporales. Las manifestaciones clínicas están constituidas por crisis de sudoración, sensaciones epigástricas, midriasis y fenómenos vasomotores.

- Crisis uncinadas: son crisis psicomotoras en la cuales el foco se localiza en áreas temporales y secundariamente en áreas frontales anteriores. Su expresión clínica se caracteriza por fenómenos psíquicos dado por experiencias que afectan la memoria (ya visto, nunca visto), compromiso afectivo (miedo o placer); ilusiones y alucinaciones.

b. Las *crisis parciales complejas* presentan una sintomatología compleja además de una implicación de la conciencia. Se expresan con automatismos que consisten en movimientos involuntarios con una actividad motora coordinada, repetitiva y que no tiene sentido. Los automatismos más comunes son:

- Movimientos de masticación
- Movimientos orales de chupeteo
- Caminar
- Automatismos gestuales

En las crisis psicomotoras, el foco epileptogénico se localiza habitualmente en zonas temporo-frontales, pero su localización puede ser diversa.

Las crisis parciales complejas pueden iniciarse como crisis parciales simples y luego progresar a generalizada.

También hay que tener en cuenta que las crisis epilépticas, en general, son paroxísticas como hemos dicho anteriormente, y se caracterizan porque se presentan de forma brusca, ictal. Son episodios de corta duración (segundos o minutos), y la recuperación es total y de forma inmediata. No hay que confundir una crisis epiléptica con otras situaciones como son las lipotimias, los síncope, las crisis isquémicas transitorias, las hipoglucemias o los vértigos repentinos. Para que no haya confusión y diagnosticar de forma correcta una crisis epiléptica así como un síndrome epiléptico, se llevan a cabo métodos de diagnóstico, como el electroencefalograma, la neuroimagen (TAC y Resonancia) y el video de electroencefalografía (Video-EEG).

Trastornos neurológicos relacionados con el VIH

Las enfermedades neurológicas constituyen la primera manifestación de SIDA en el 7-20% de pacientes VIH; pero se ha estimado que la prevalencia de alteraciones neurológicas durante el curso de la infección puede alcanzar al 30% de los enfermos (62).

Las infecciones en el SNC, las anormalidades metabólicas y la aparición de lesiones neurológicas entre otras, son comunes en un 30-70% de los pacientes VIH. Sin embargo, estudios recientes nos muestran que la incidencia de complicaciones neurológicas en pacientes con SIDA, puede estar descendiendo en relación con el uso del TARV aún así, es el segundo órgano más afectado después del hígado (63).

El sistema nervioso puede afectarse en cualquier etapa del curso evolutivo por diversos motivos, estando estos relacionados con la evolución de la infección y la competencia del sistema inmune. Las causas más comunes son:

- Acción directa del VIH: encefalopatía, neuropatía periférica y miopatías así como el curso de la enfermedad en sí.
- Las infecciones o neoplasias oportunistas.
- Fenómenos vasculares, metabólicos o psiquiátricos.
- Toxicidad de los medicamentos durante el tratamiento.
- Trastornos autoinmunes, aunque en menos ocasiones.

Estas manifestaciones neurológicas podemos clasificarlas en:

- Tempranas y tardías de acuerdo a la etapa de presentación.
- Difusas y focales según la extensión del compromiso.
- Periféricas (60).

Además de estos factores, entre los pacientes VIH también hay un porcentaje que padece epilepsia, surgiendo así otro motivo más de afectación neurológica.

El procedimiento diagnóstico de la enfermedades neurológicas se basa en los síntomas neurológicos y en la localización neuroanatómica de los mismos (figura 7) (64).

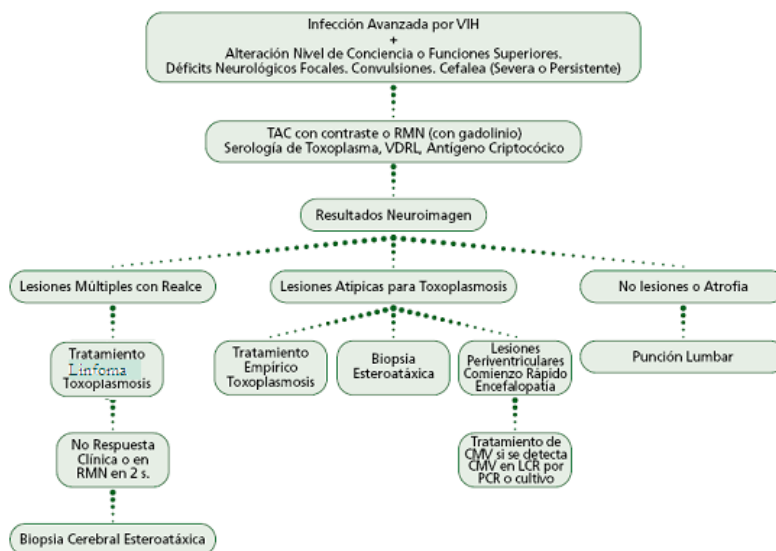


Figura 7. Procedimiento diagnóstico de los Síntomas Neurológicos en pacientes VIH en los que se ha producido una convulsión.

Los trastornos neurológicos relacionados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto primarios (producidos por el mismo virus) como secundarios a infecciones oportunistas u otras causas, pueden provocar convulsiones.

Se estima que entre un 4 y 11% de los pacientes VIH positivo, presentarán crisis convulsivas en algún momento de la enfermedad, a diferencia de la población general cuyas probabilidades son de un 1-2%. Además el status epiléptico ocurre entre un 8 y un 14% en este tipo de pacientes (65). Aunque lo común es presentar crisis en estadios avanzados (80%), en ocasiones pueden producirse en etapas iniciales. La probabilidad de recidiva posterior a la primera convulsión es de un 27-80% (66).

En la mayoría de los pacientes, las crisis suelen ser generalizadas, siendo frecuente el status epiléptico; y las causas más comunes para que se produzcan son lesiones cerebrales ocupantes de espacio (casi la mitad de los casos), meningitis criptocócica y los diversos tipos de encefalopatías entre otras. Esta elevada frecuencia de crisis complejas y status epiléptico, se debe a que el cerebro en la infección VIH tiene una baja excitabilidad cortical así como unos mecanismos dañados para terminar con la actividad de la crisis. Los hallazgos en el EEG generalmente no son muy específicos y la actividad epileptiforme se observa en pocas ocasiones. En otros casos, aparecen crisis parciales, aunque en mucho menor número y no necesariamente tienen que deberse a lesiones focales de masa. Tanto en la aparición de crisis parciales simples como complejas, se observa enfermedad cerebral de forma difusa, semejante a las encefalopatías y meningitis de pacientes VIH, al igual que ocurre con las crisis complejas. La incidencia del status epiléptico se haya entre un 8-18%.

Volviendo a las lesiones intracraneales de masa, podemos decir que suelen producir las infecciones oportunistas, neoplasias y enfermedades cerebrovasculares, siendo las crisis las manifestaciones dominantes de la mayoría de estos desórdenes. Como infección oportunista, la toxoplasmosis es la causa más frecuente en pacientes con SIDA, y en Europa ocurre en el 50% de los pacientes. La segunda infección que causa de forma más frecuente este tipo de lesiones es el Linfoma primario del SNC, que aparece en un 2% de los pacientes con SIDA. Otras

infecciones que causan lesión intracraneana son abscesos de tuberculosis o tuberculomas, abscesos de criptococo y otras. A pesar de ello las enfermedades asociadas a VIH que pueden producir crisis, pueden variar según las enfermedades endémicas de la población que esté siendo estudiada (67).

Otras lesiones focales sin un efecto de masa significativo que pueden ocasionar crisis parciales o complejas son las causadas por LMP.

En cuanto a crisis en las que no hay efecto de masa, la mayor causa es la meningoencefalitis (especialmente la meningitis criptocócica), teniendo una incidencia en pacientes VIH del 12-16%. Otras causas más infrecuentes son la meningitis aséptica, neurosífilis, herpes zoster, leucoencefalitis, toxoplasma y encefalitis por CMV (68).

1.9 Terapia anticonvulsivante

El uso actual de antirretrovirales junto a los anticonvulsivantes aún no está del todo estudiado, y hay que tener en cuenta las interacciones entre ambos, como la competencia por la unión a proteínas, las alteraciones en el metabolismo hepático, el aumento de la replicación viral, especialmente a través de la inducción del sistema CYP3A, y las alteraciones neuropáticas entre otros. Estas últimas, pueden deberse bien a la acción de los anticonvulsivantes o bien a la de los antirretrovirales, y se suelen dar en un 40% de los casos. También hay que tener en cuenta las interacciones de los medicamentos con la propia enfermedad, la hipoalbuminemia puede alterar los niveles de fenitoina libre; el VIH aumenta las reacciones de hipersensibilidad del paciente hacia la medicación, altera los desórdenes gastrointestinales y también la barrera hematoencefálica. Habrá que monitorizar por tanto la progresión de la enfermedad, la carga viral y los niveles de anticonvulsivantes en suero (69).

Por otro lado, los medicamentos antiepilépticos producen una disminución en la concentración de los inhibidores de la proteasa, por lo que hay que tener especial cuidado ya que estos medicamentos pueden disminuir la eficacia de los antirretrovirales, por tanto, el pronóstico de los pacientes VIH que sufran crisis, dependerá de estos factores además de la causa subyacente (71).

En la elección de la terapia AC más óptima, habrá que tener en cuenta los efectos adversos que producen además de las interacciones con otros medicamentos. Si el paciente lleva un TARV basado en IP, el ácido valproico sería el tratamiento más adecuado, ya que es el medicamento AC que causa menores efectos enzimáticos que el resto y por tanto no disminuye el efectos del IP (66).

Sólo en los casos en los que la epilepsia ha sido diagnosticada, debe iniciarse un tratamiento crónico. De ahí la importancia de elegir el fármaco antiepiléptico más eficaz y mejor tolerado para el tipo de epilepsia y de crisis del paciente o síndrome epiléptico. También hay que evaluar el riesgo de recidiva y la repercusión de las crisis en la vida diaria y tener en cuenta los efectos adversos e interacciones con otros fármacos; especialmente con los antirretrovirales y medicación concomitante asociada al VIH.

Fármacos antiepilépticos (AE):

- Fenitoína (PHT, Epanutin®, Neosidantoína®, Sinergina®): es un AE efectivo tanto para crisis parciales como para crisis generalizadas tónico-clónicas. Se metaboliza en su mayoría a través del complejo citocromo p-450, por lo que interfiere con fármacos que utilizan esta misma vía metabólica. Interacciona con CBZ, warfarina, ciclosporinas, anticonceptivos orales y otros, disminuyendo los niveles plasmáticos. En cuanto a los ARV, ocurre lo mismo con IPs e ITINAN. Produce toxicidad si se altera la dosis

terapéutica: alteración del equilibrio y disartria hasta atrofia cerebelosa. El tratamiento crónico puede producir también hipertrofia gingival. La fenitoína es el medicamento más prescrito como anticonvulsivante cuando se producen crisis en las que no hay efecto de masa. Algunos pacientes pueden presentar reacciones de hipersensibilidad, como rash en la piel, leucopenia, trombocitopenia y disfunción hepática (70).

- Fenobarbital (PB, Luminal®, Cardenal®, Gatrusminal®, Luminaletas®): actúa principalmente potenciando la acción del ácido gamma-aminobutírico A (GABAA), y es efectivo en neonatos y adultos, tanto en crisis parciales como generalizadas. Actúa bien cuando se produce una crisis sin efecto de masa aunque puede ocasionar nefropatía. También se utiliza como sedante e hipnótico. Se metaboliza en un 50% a través del hígado por la vía del citocromo p-450, por lo que también interacciona variando las concentraciones plasmáticas con IPs e ITINAN y con otros fármacos no ARV como ciclosporina, anticonceptivos orales, warfarina, teofilina y digoxina; así como con otros AE como valproato (VPA) y PHT, reduciendo sus concentraciones plasmáticas. Otro 50% se metaboliza a través de la orina. Los efectos tóxicos que produce suelen ser el compromiso de la función cognitiva y la alteración del comportamiento especialmente en niños, dificultad en el aprendizaje y depresión. La sedación tiende a disminuir cuando el tratamiento es crónico debido a la tolerancia (70).
- Primidona (PRM, Mysoline®): es similar a los barbitúricos y su acción es similar al PB, siendo efectivo frente a crisis generalizadas y parciales, aunque su uso es restringido por los efectos secundarios. Su metabolismo es hepático, del que se derivan dos metabolitos activos, el fenobarbital y la feniletilmalonamida. Su efecto tóxico es a largo plazo y viene mediado por el PB; en cambio la toxicidad aguda depende de la propia PRM y es más grave que con PB. Las interacciones son las mismas que con el fenobarbital (70).

- Carbamazepina (CBZ, Tegretol®): es un compuesto tricíclico derivado del iminodibenzyl, fármaco con propiedades antihistamínicas, anestésicas locales y pobremente AE. Este compuesto tricíclico sí posee la eficacia AE necesaria para paliar las crisis parciales simples, complejas, secundariamente generalizadas, tónico-clónicas asociadas a epilepsia idiopática y crisis generalizadas tónico-clónicas sintomáticas. No debe emplearse en las epilepsias generalizadas idiopáticas, puesto que las empeora. También utiliza un metabolismo hepático en un 65%; un 2% se excreta en orina y el resto lo hace por vías metabólicas desconocidas. Interacciona con IPs e ITINAN alterándose las concentraciones de ambos fármacos, por lo que hay que monitorizar a menudo los niveles. Sus efectos tóxicos son leves en su mayoría, aunque se producen efectos asociados a dosis, como vértigo, ataxia, diplopía y somnolencia. También puede producir leucopenia aunque esta puede ser reversible. Otros efectos aunque menos frecuentes son cefalea, psicosis, parestesias y movimientos anormales (tics, mioclonias, distonía). Si se administra junto a VPA, disminuye los niveles de este, pero tiende a aumentar los de PHT. PHT, PB y PRM disminuyen los niveles de CBZ, pero VPA los aumenta (70)
- Valproato (VPA, Depakine inyectable® o Depakine crono®): su mecanismo de acción más conocido es como potenciador del efecto inhibitor del ácido gamma-aminobutírico (GABA), aumentando sus niveles. Es efectivo tanto en crisis parciales como en generalizadas tónico-clónicas, tónicas, clónicas, de ausencias, atónicas y mioclónicas y funciona bien en crisis en las que no hay efecto de masa. Se emplea en epilepsias generalizadas idiopáticas y es muy útil para el tratamiento del status epiléptico generalizado. Se metaboliza en hígado por varias rutas. En relación a la dosis puede producir temblores, sedación, fatiga y ataxia. Puede producir pancreatitis y en algunos casos trombocitopenia leve. También puede alterar la función hepática. Sus niveles disminuyen en presencia de PB, PRM, PHT y CBZ. El VPA disminuye a su vez los de PB, PHT y PRM y aumenta los de CBZ. Se ha demostrado en algunos estudios in vitro que estimula la replicación del VIH a través de alteraciones en la concentración del glutathion

intracelular y también estimula la replicación de CMV de forma dosis-dependiente, aunque se desconoce la forma exacta en que aumenta la replicación (65,70).

- Etosuximida (ESM, Farontín®, Etosuximida faes®): es una succinimida que se utiliza para el tratamiento de la epilepsia de ausencia normalmente, aunque también está indicada para las crisis parciales complejas, epilepsia generalizada sintomática y ausencias asociadas a epilepsia generalizada primaria. Se metaboliza el 65% por el hígado a través del complejo citocromo P-450 y el resto en orina. Según la dosis puede aparecer anorexia, náuseas,

sedación y cefalea, incluso puede desencadenar brotes psicóticos en pacientes predisuestos, reacciones alérgicas y lupus. Su metabolismo aumenta en presencia de VPA. Por el contrario, la ESM no altera al resto de fármacos AE (70).

- Vigabatrina (VGB, Sabrillex®): es muy eficaz en pacientes con crisis parciales y en niños con espasmos. Muy útil en politerapia porque sólo induce ligeramente con la PHT. Por el contrario, puede aumentar el peso corporal y el apetito, y puede condicionar reacciones psicóticas. Además puede reducir el campo visual (71).

- Lamotrigina (LTG, Lamictal® y Labileno®): es un fármaco eficaz en pacientes con crisis parciales o crisis generalizadas, tanto convulsivas como no convulsivas o ausencias, aunque desaconsejable en pacientes con epilepsias mioclónicas por la posibilidad de empeoramiento. Se tolera bien a largo plazo pero se debe instaurar de forma lenta. En ocasiones puede producir cuadros exantemáticos severos, especialmente si se trata junto a VPA (71).

- Felbamato (FBM, Taloxa®): su aplicación clínica sólo está indicada en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut debido a sus efectos adversos. Su cinética es desfavorable, sobretodo en pacientes con hepatopatía y puede incluso producir aplasia medular (71).
- Gabapentina (GBP, Neurontin®): eficaz en monoterapia y politerapia en pacientes de todas las edades con crisis parciales ya que su tolerabilidad es excelente. Su cinética es dosis dependiente, lo que resulta útil para prevenir las intoxicaciones por sobredosis pero tiene la desventaja de tener que incrementar la dosis diaria, lo que hace repartir la dosis incluso hasta tres veces al día (70).
- Topiramato (TPM, Topamax®): es un AE con una cinética favorable y pocas interacciones, con amplio espectro terapéutico en pacientes de todas las edades y eficaz en todos los tipos de crisis epilépticas. Su inconveniente es que debe ser introducido de forma lenta debido a su repercusión sobre las funciones cognitivas y sobre el lenguaje. A largo plazo puede producir litiasis renal en personas con predisposición o con litiasis renal previa. A medio plazo puede producir parestesias en manos y pies, especialmente en pacientes que sólo toman topiramato (72).
- Tiagabina (TGB, Laitril®): es eficaz en pacientes de todas las edades con crisis parciales, de momento en politerapia, con buena tolerabilidad a corto y largo plazo. Se debe introducir lentamente para mejorar dicha tolerabilidad. Su inconveniente es que debe repartirse en tres tomas diarias (72).
- Oxacarbasepina (OXC): es eficaz en pacientes de todas las edades con crisis parciales. Es mucho mejor que la CBZ porque induce menos exantemas e hipersensibilidad, su cinética es más favorable, por lo que puede introducirse más rápidamente, es más fácilmente manejable en monoterapia y no produce leucopenia como la CBZ. Por el contrario puede producir hiponatremia en niños y puede reducir el efecto de los anticonceptivos orales (72).

- Levetiracetam (LEV, Keppra®): posee una cinética muy favorable ya que ni induce ni es inducido por otros fármacos, lo que facilita su aplicación en politerapia. Además su introducción puede ser rápida. A pesar de ello, la dosis inicial debe escalonarse, ya que puede producir somnolencia (73).

- Lacosamida (Vimpat®): este AE de nueva generación ha sido aprobado en la Unión Europea y prevé lanzarse en breve en países como Alemania y Reino Unido. Es un tratamiento adyuvante de crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos con crisis parciales que necesitan control adicional de las crisis (74).

2. IMPORTANCIA DEL TEMA

La infección por el VIH/SIDA afecta al SNC en mayor o menor medida. Puede provocar crisis convulsivas entre un 4 y un 11% de los casos, aunque lo normal es que esto ocurra en las etapas más avanzadas de la enfermedad, cuando el paciente sufre una inmunodepresión severa. A estos porcentajes hay que añadir las crisis provocadas por posibles efectos secundarios e interacciones de los fármacos, así como las producidas por el cuadro de reconstitución inmunitario (75).

Las complicaciones neurológicas en el contexto de la infección VIH, suponen una reducción de la supervivencia, respecto a otros pacientes que presentan otras enfermedades indicadoras de SIDA. De igual forma suponen un aumento de las necesidades asistenciales (76).

Los pacientes que presentan convulsiones ven alteradas sus actividades básicas de la vida diaria. Tienen alteraciones del sueño, pueden tener prohibida la conducción de vehículos, ya que existe la probabilidad de causar accidentes. Pueden sufrir accidentes y lesiones por caídas que les impide realizar determinados tipos de trabajo (maquinaria pesada y otros). Estos factores pueden provocar además discriminación en determinados casos al sufrir la crisis, puede producirse incontinencia urinaria y por tanto rechazo social, lo que genera problemas de autoestima, discriminación y vergüenza social y por otro lado ansiedad y depresión (77). Además nos encontramos con las preocupaciones de las personas de su entorno por su seguridad. Aunque las convulsiones que presentan muerte o daño cerebral son pocos comunes, cuando estas son prolongadas o repetidas suponen un gran consumo metabólico y dificultad respiratoria, con lo que pueden producir hipoxia cerebral.

No son desdeñables los costes derivados de la enfermedad. Existen costes directos, relacionados con los servicios sanitarios como fármacos, pruebas diagnósticas y las necesidades de apoyo social. También surgen costes indirectos, que derivan del cambio en la capacidad laboral productiva del individuo por motivos relacionados con la enfermedad, como el absentismo. Por último existen costes intangibles relacionados con el dolor y el sufrimiento de los pacientes, que provocan un deterioro de su calidad de vida, aislamiento social y deterioro de su satisfacción personal (78).

Si a todo ello sumamos los problemas que conlleva el VIH/SIDA, se hace necesario un estudio de los factores implicados en las convulsiones, especialmente en pacientes VIH/SIDA. Conocer los problemas de los pacientes que sufren convulsiones es importante de cara a concienciar a la sociedad acerca de las necesidades que surgen en estos pacientes y su entorno.

La aparición de un cuadro convulsivo en el paciente VIH obliga a la práctica de una serie de pruebas analíticas y de imagen muy superiores a las que pueden realizarse en un paciente no VIH.

El costo en recursos sanitarios es elevado, además es motivo de ingreso hospitalario del paciente aunque la convulsión haya cedido para su valoración y estudio.

El conocimiento de los factores que se asocian a la convulsión y su relación con el sistema inmunitario es de capital importancia para una mejor y reglada atención a los pacientes y para ajustar el costo de los recursos sanitarios necesarios para su diagnóstico.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

La convulsión es una manifestación frecuente en los pacientes VIH con inmunosupresión severa. Actualmente, con la utilización del tratamiento antirretroviral de alta eficacia se ha producido una mejoría inmunológica de los pacientes, un descenso de los casos de SIDA y de las enfermedades oportunistas en general y específicas del SNC.

Es probable que los episodios de convulsión en los pacientes VIH hayan disminuido en el último decenio de forma progresiva.

3.2 Objetivos principales

Valorar la tasa de incidencia anual de episodios de convulsión en pacientes VIH/SIDA positivo que requirieron ingreso hospitalario en una cohorte VIH de la Unidad de Enfermedades Infecciosas de referencia para la infección VIH en Hospital General Universitario de Valencia en los últimos 15 años.

Valorar la supervivencia tras el primer episodio de convulsión.

3.3 Objetivos secundarios

Analizar los factores que puedan haber influido en las causas de recidiva y factores asociados a la convulsión. Comparar la tasa de convulsiones que han requerido ingreso hospitalario en pacientes VIH positivo y no VIH.

Obtener los pesos relativos (PR) de los grupos relacionados con el diagnóstico (GRD) de los ingresos por convulsión en pacientes VIH positivo y no VIH.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Pacientes

De una cohorte histórica de 3000 pacientes VIH, se estudió una población de 188 que cumplieran con los criterios de inclusión, hombres y mujeres, mayores de 14 años y VIH positivo que ingresaron a consecuencia de haber sufrido una convulsión en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Valencia. Esta Unidad hospitalaria pertenece al distrito sanitario nº 9 (350.000 habitantes aproximadamente) y es la Unidad de referencia para patología infecciosa del Centro Penitenciario Valencia II (Picassent, Valencia). Se recogieron todos los ingresos de pacientes no VIH que requirieron ingreso por convulsión (1306 pacientes).

4.2 Metodología

Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo que analiza las causas del ingreso por convulsión en pacientes VIH durante un período prolongado. Los datos recogidos abarcan un período de 15 años, desde enero de 1992 hasta diciembre de 2007, por tanto contempla una época con medicación antirretroviral frente al VIH limitada y otra en la que se generaliza la utilización de tratamiento antirretroviral de alta efectividad con fecha posterior a 1996. Para comparar las diferencias entre las dos épocas de medicación antirretroviral, se ha realizado un subestudio

donde consta un análisis estadístico comparando los datos analíticos y clínicos de los pacientes VIH positivo que ingresan por convulsión en una época u otra.

Los criterios de inclusión son pacientes con diagnóstico serológico de infección VIH que requieren ingreso hospitalario por presentar convulsión.

Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, sus antecedentes, el momento del ingreso y su seguimiento por un periodo de 12 meses posteriores al ingreso para valorar la presencia o no de recidivas

Los diagnósticos de infecciones oportunistas del SNC y su relación con la convulsión se hicieron con base en los hallazgos clínicos propuestos por los centros para el control de enfermedades (CDC) y fueron atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas de Valencia.

Las tasas de incidencia de ingresos por convulsión en VIH/SIDA se compararon con las producidas en la población general del área 9.

Se diseñó una base de datos en la cual quedaban registradas todas las variables a estudiar:

Datos epidemiológicos y demográficos:

- Sexo
- Edad
- Prácticas de riesgo
- Hábitos tóxicos
- Año de diagnóstico del VIH
- Tiempo y fecha de ingreso
- Adherencia al TARV

Datos clínicos:

- Categoría CDC
- Antecedentes patológicos

- Antecedentes de convulsión
- Tipo de crisis
- Tratamiento antirretroviral y concomitante
- Motivo de ingreso (etiología de la convulsión)

Datos analíticos:

- Parámetros hematológicos y bioquímicos
- Poblaciones linfocitarias
- Carga viral cuantitativa del VIH
- Serología infecciosa
- Niveles de tóxicos

Pruebas radiológicas:

- RM (Resonancia Magnética de 1.5 teslas de Siemens)
- TAC (Lightspeed de General Electric)

Para la determinación de la poblaciones linfocitarias se empleó la citometría de flujo FACSCanto y FACSCalibur (figuras 8 y 9). Para la determinación de las cargas virales se utilizó la PCR Real Time de Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (figuras 10 y 11). Para la detección de anticuerpos VIH se empleó la técnica de ELISA (reactivo: Architect HIV Ag/Ab combo de Abbott) (figura 12), para la prueba confirmatoria del VIH se empleó la técnica del Western Blot (reactivo: Chiron® RIBA® HIV-1/HIV-2 SIA).



Figura 8. Citómetro de flujo BD FACSCanto.



Figura 9. Citómetro de flujo BD FACSCalibur.



Figura 10. PCR Real Time de Roche COBAS AmpliPrep.

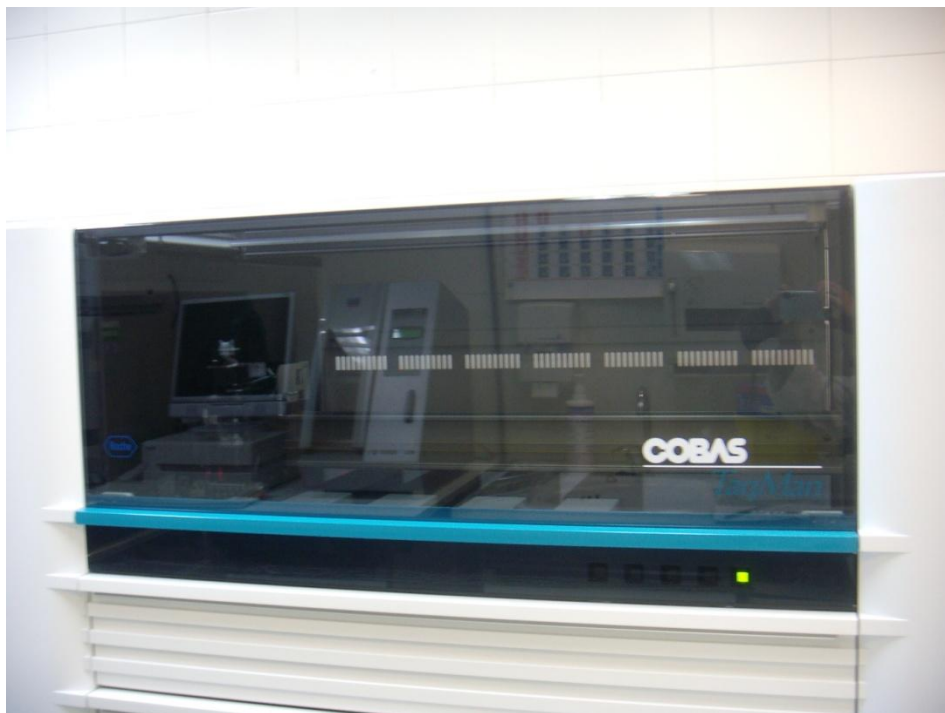


Figura 11. PCR Real Time de Roche COBAS TaqMan.



Figura 12. Sistema Architect de Abbott para análisis de muestras.

Las técnicas diagnósticas de imagen fueron la RM, resonancia de 1.5 teslas de Siemens (figura 13) y el TAC Lightspeed de General Electric (figura 14).

Para analizar la concordancia entre ambas técnicas en los casos en los que a un mismo paciente se solicitaba tanto TAC como RM, se tomó como valor concordante entre ambas cuando los hallazgos y/o diagnósticos de las dos pruebas coincidían y como valor discordante cuando eran diferentes para ese mismo paciente.



Figura 13. Resonancia Magnética de 1.5 teslas de Siemens



Figura 14. TAC Lightspeed de General Electric.

En algunos casos en los que no se pudo establecer un diagnóstico claro, se utilizó la biopsia cerebral estereotáctica. Dicha técnica consiste en colocar la cabeza del paciente en marco de estereotaxia de coordenadas fijas (figuras 15-18). Bajo anestesia local se realiza la BE guiada mediante un TAC con aumento de contraste intravenoso y se localiza la lesión de forma tridimensional, de este modo, la obtención de la muestra es menos invasiva, especialmente para lesiones inaccesibles y para pacientes que no se encuentran en condiciones adecuadas para realizarles una craneotomía. También se puede emplear una radiografía lateral con el marco puesto (figura 19). Una vez se calcula el punto de entrada y la profundidad, se realiza un trépano y se obtienen varias pequeñas muestras de la lesión o biopsia. Posteriormente se comprueba mediante el TAC si hay complicaciones y se evalúa si la trayectoria ha sido la adecuada. Ya obtenida la muestra, el tejido se embebe en parafina para realizar los análisis inmunohistoquímicos de rutina y establecer un posible diagnóstico preoperatorio. La BE es por

tanto efectiva, segura y una importante técnica de diagnóstico para lesiones cerebrales, en especial para lesiones multifocales y lesiones del cuerpo calloso (79,80).

La obtención de muestras de tejido cerebral y su posterior análisis es fundamental para la indicación terapéutica adecuada y la prevención de intervenciones quirúrgicas innecesarias.



Figura 15. Marco de Estereotaxia Leksell,



Figura 16. Sistema estereotáxico Micromar
TM-03B.



Figuras 17 y 18. Intervención biopsia esteroetáxica.

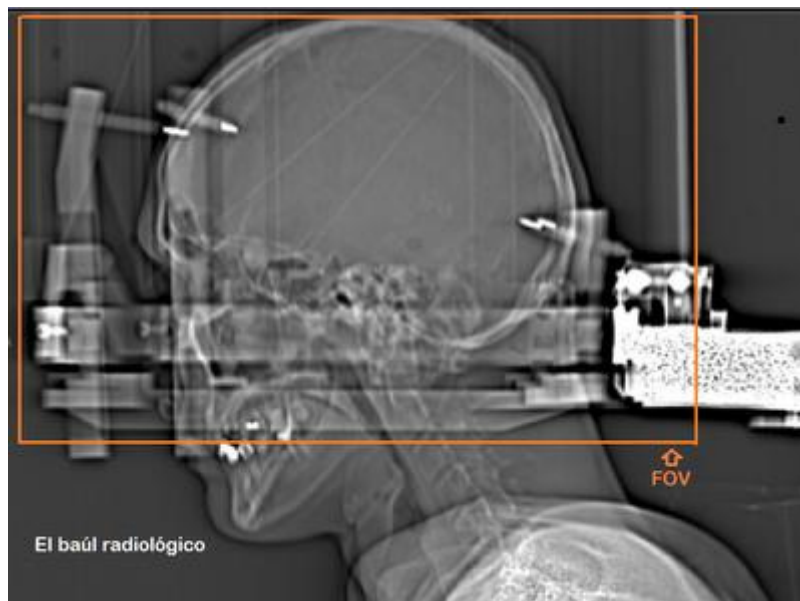


Figura 19. Tomograma en proyección lateral.

Para determinar los pesos relativos de los Grupos GRD, se utilizó un programa informático, alimentado con los datos de los pacientes que constan tras el alta hospitalaria, el Conjunto

Mínimo Básico de Datos (CMBD), que consiste en la hospitalización de agudos en el marco del proyecto Análisis y desarrollo de los GRD en el Sistema Nacional de Salud.

Con este programa se puede clasificar a los pacientes en grupos clínicamente similares y con parecido consumo de recursos sanitarios. Para ello se identifica al paciente con datos de edad, sexo, residencia y otros y se identifica por otro lado el episodio mediante el diagnóstico principal y secundario, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Así pues, los GRD determinan la medida de la complejidad media de los pacientes atendidos en los hospitales, y los pesos relativos, el nivel de consumo de recursos atribuible a cada tipo o grupo de pacientes. El concepto de peso está basado en la relativización del coste medio de cada uno de los GRD. Cada GRD lleva asociado un peso relativo que representa el coste previsible de este tipo de pacientes respecto al coste medio de todos los pacientes de hospitalización de agudos. Un peso de valor 1 equivale al coste medio del paciente hospitalizado (estándar). Un peso por encima o por debajo de 1 significa que su coste estará por encima o por debajo respectivamente del estándar (coste del paciente promedio). Los costes de los GRD los medimos en euros y se compararon los grupos por un análisis de proporciones.

Para la realización del análisis de los datos se aplicaron diversas técnicas estadísticas. Para la comparación de valores porcentuales se aplicó un test de comparación de proporciones. Para la comparación de valores medios de variables normalmente distribuidas se aplicó el estadístico test “t.” Para el estudio de supervivencia de pacientes tras el primer episodio de convulsión se aplicó el estadístico de Kaplan-Meier y para la detección de factores relacionados con la convulsión se aplicó el estadístico de regresión logística.

Todos los análisis estadísticos han sido llevados a cabo con el programa estadístico R, versión 2.10.1 (81)

El estudio fue remitido al Comité Ético y de Ensayos Clínicos del Consorcio Hospital General Universitario quedando a la espera de la aprobación. Se produjo la exención de consentimiento informado de los pacientes por las características del estudio.

5. RESULTADOS

5.1 Datos epidemiológicos y demográficos

5.1.1 Sexo y edad

Del total de pacientes VIH ingresados, 34/188 (18.09%) eran mujeres y un 154/188 (81.91%) eran varones. La media de edad fue de 34.93 años (DT=7.51).

5.1.2 Prácticas de riesgo

La práctica de riesgo asociada a la infección por VIH fue mayoritariamente la UDVP (usuarios de droga por vía parenteral) con un 86.70%; seguido del contagio por vía sexual con el 7.98% para relaciones heterosexuales y 3.72% para relaciones HSH; un 1.06% se contagió a través de una transfusión o donación de plasma remunerada (DPR) y un 0.53% de forma desconocida (Figura 20).

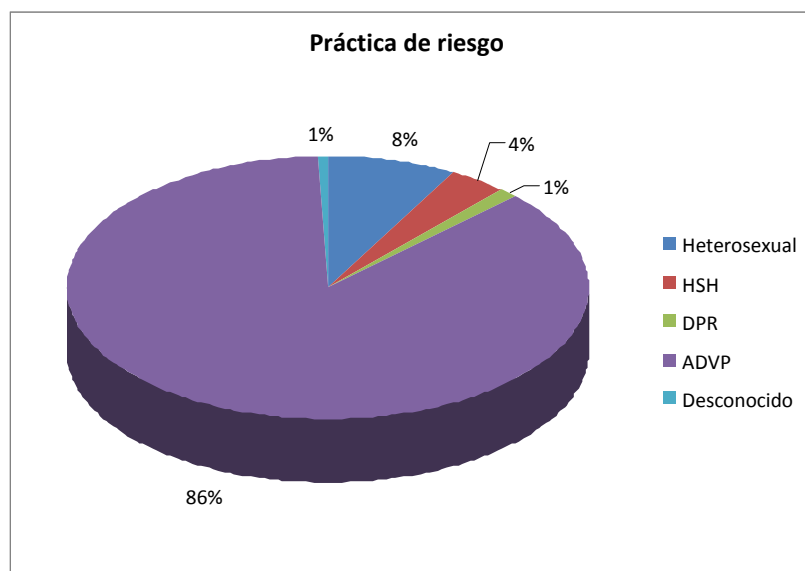


Figura 20. Porcentaje de la práctica de riesgo en el grupo de pacientes VIH/SIDA que ingresa por convulsión.

Estos datos globales varían de mujeres a hombres; aunque la causa más común de contagio es UDVP en ambos sexos, el porcentaje de contagio por vía heterosexual fue mayor en mujeres que en hombres, aunque no hay diferencias significativas ($p=0.1112$). En las tablas VI y VII se recogen los datos:

Tabla VI. Práctica de riesgo en el grupo de mujeres que ingresa por convulsión expresada en frecuencias absolutas y relativas.

Práctica de riesgo	F. Absoluta	F. Relativa (%)
Heterosexual	7	0.206 (20.58)
DPR	1	0.029 (2.94)
Desconocido	0	0
UDVP	26	0.765 (76.47)
Total	34	1.000 (100)

Tabla VII. Práctica de riesgo en el grupo de hombres que ingresa por convulsión expresada en frecuencias absolutas y relativas.

Práctica de riesgo	F. Absoluta	F. Relativa (%)
Heterosexual	8	0.052 (5.19)
HSH	7	0.045 (4.55)
DPR	1	0.006 (0.65)
UDVP	137	0.890 (88.96)
Desconocido	1	0.006 (0.65)
Total	154	1.000 (100)

5.1.3 Hábitos tóxicos

En el momento del ingreso un 39.89% (75/188) consumían drogas ilícitas y/o alcohol o psicofármacos.

5.1.4 Año de diagnóstico, tiempo y fecha de ingreso

En la mayoría de los casos (177/188) se tenía constancia del año de la infección por VIH (tabla VIII). La media de años conviviendo con VIH/SIDA para estos pacientes fue de 7.24 años (DT= 4.99).

Queda reflejado que casi la mitad de los pacientes fueron diagnosticados entre 1986 y 1991. También se diagnosticó un elevado número de pacientes entre 1992 y 1997, aproximadamente un 26%. En menores porcentajes se constató la infección entre los años 1980-1985 y 1998-2003. Sólo un 3% aproximadamente lo fueron entre los años 2004-2007.

Tabla VIII. Año del diagnóstico de la infección por VIH en los pacientes que ingresan por convulsión.

Año Diagnóstico	F. Absoluta	F. Relativa (%)
1980-85	16	0.09 (8.51)
1986-91	79	0.42 (42.02)
1992-97	49	0.26 (26.06)
1998-2003	27	0.14 (14.36)
2004-2007	6	0.032 (3.19)
Desc	11	0.07 (7.45)
Total	188	1.000 (100)

5.1.5 Adherencia al TARV

Un 68,62% de los pacientes no estaban siguiendo ningún régimen de terapia antirretroviral, por diversos motivos, ya fuera porque fue su primer contacto con el sistema sanitario o por negativa del propio paciente y sólo un 31% referían que se lo habían prescrito, pero no se conoce con exactitud cual era su grado de adherencia al mismo.

5.1.6 Situación del paciente

De los 188 pacientes, 139 (73.94%) vivían con alguien en el momento del ingreso, 4 (2.13%) vivían en la calle y 45 (23.94%) estaban en prisión.

5.2 Datos clínicos

5.2.1 CDC

El estadio clínico según la clasificación del CDC en el que se encontraban la mayor parte de los pacientes en el momento del ingreso, fue el estadio C (criterio de SIDA), con cerca del 81% de los pacientes. El resto de pacientes se encontraban casi por igual en los estadios A y B. La distribución de los pacientes según categoría se muestra en la figura 21.

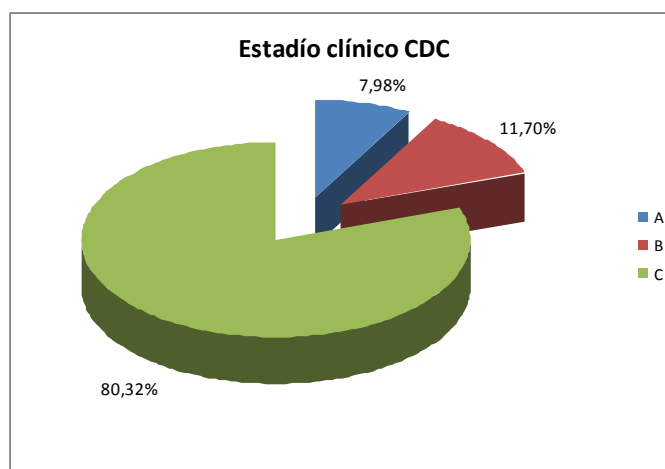


Figura 21. Porcentaje de estadios CDC de los pacientes ingresados por convulsión.

La división por categorías de los estadios CDC se expresa en la tabla IX.

Tabla IX. División por categorías de los estadios CDC de los pacientes ingresados por convulsión.

CDC	F. Absoluta	F. Relativa (%)
A1	4	0.022 (2.18)
A2	5	0.027 (2.66)
A3	6	0.032 (3.19)
B1	2	0.011 (1.06)
B2	8	0.043 (4.26)
B3	12	0.064 (6.38)
C1	14	0.075 (7.45)
C2	10	0.053 (5.32)
C3	127	0.68 (67.55)
Total	188	0.022 (2.18)

5.2.2 Antecedentes patológicos

Los pacientes presentaban enfermedad actual y/o antecedentes de diversas patologías relacionadas o no con el VIH. Entre las primeras, la más frecuente fue la tuberculosis (pulmonar, diseminada y meníngea) con 54 casos y la toxoplasmosis cerebral con 45 casos. Entre las patologías no definitorias de SIDA, la coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC) es la más preponderante, con 164 casos. Todas ellas se describen en la tabla X.

Tabla X. Patologías asociadas en los pacientes que ingresan por convulsión

<i>Patología</i>	<i>Nº Pacientes</i>	<i>%</i>
Patologías encefálicas	23	12.23
Lesión ocupante espacio (LOE)	12	6.38
Accidente cerebrovascular (ACV)	2	1.06
Otras patologías encefálicas	9	4.79
Bacteriemias	8	4.26
Candidiasis	12	6.38
Cirrosis hepática	12	6.38
Demencia VIH	6	3.19
Meningoencefalitis/meningitis	11	5.85
Encefalitis	2	1.06
Encefalopatía	20	10.64
Endocarditis	3	1.60
Enolismo	21	11.17
Hepatitis B	15	7.98
Hepatitis C	164	87.23
LMP	16	8.51
Neumonía	51	27.13
Otras Infecciones	5	2.65
TBC	48	25.53
TBC Meníngea	6	3.19
Toxicomanía	75	39.89
TXP Cerebral	45	23.94

5.2.3 Características de las patologías asociadas más comunes

La enfermedad que se asoció con mayor frecuencia fue la infección por el Virus de la Hepatitis C en más de un 87%. De estos VHC/VIH, 12/164 pacientes (7.32%) tenían diagnosticada una cirrosis hepática. El resto, prácticamente el 50% presentaban fibrosis hepática avanzada, definida como Fibrosis 2 o superior por el sistema Metavir (82). De los coinfectados VIH/VHC, en 13 de ellos se asoció además coinfección por el virus de la hepatitis B. La coinfección con el VHB fue muy inferior, apreciándose en solo 2 pacientes. Por tanto un total de 15 pacientes presentaban coinfección por VHB fue de 15/188 (7.98%) (Tabla XI).

Tabla XI. Coinfección por los virus VHC y VHB.

Infección		
VIH-VHC (N=164)	Cirrosis hepática	7.32%
	Fibrosis hepática avanzada	50%
	VHB	7.92%
VIH-VHB (N=2)	1.06%	

Aproximadamente el 52% de las patologías encefálicas diagnosticadas fueron LOEs cerebrales de diversas etiologías. Los accidentes cerebro-vasculares aparecieron en un 10% de los pacientes. Otras patologías encefálicas que se dieron aunque en un número muy pequeños

fueron aneurismas, abscesos cerebrales, hemorragias subaracnoideas y otras alteraciones tal y como muestra la figura 22.

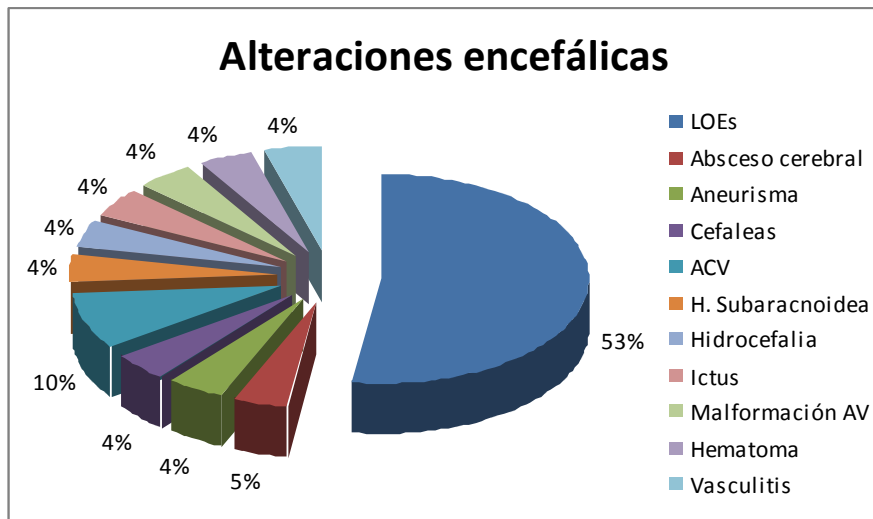


Figura 22. Alteraciones encefálicas previamente diagnosticadas

La toxicomanía en activo estaba presente en el 39,89% de los casos. De los 75 pacientes que dieron positivo a tóxicos, un 20% de los pacientes consumía heroína, un 9,33% cocaína y un 4% cannabis. En alcohol, 15/78 (19.23%) dieron positivo y 14/78 (18.66%) eran dependientes de fármacos (8% BDZ y 10.66% metadona). Los 28.78% restantes dieron positivos en niveles tóxicos por combinaciones de varias drogas (15.45%) o bien por malas dosificaciones de neurolépticos (13.33). En la figura 23 se muestra una distribución más detallada del número de tóxicos hallados en plasma y orina.

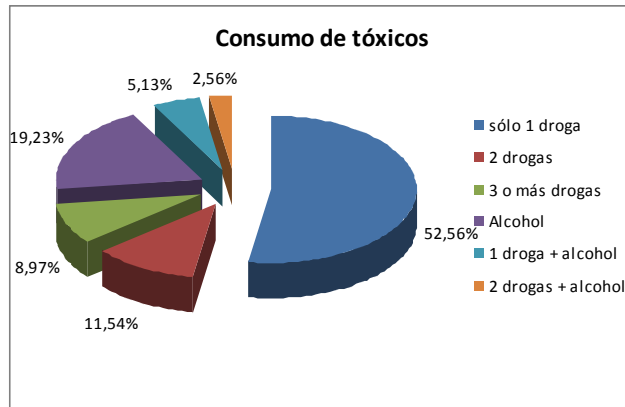


Figura 23. Porcentaje del consumo de tóxicos hallados en plasma y orina en los pacientes que ingresan por convulsión.

Quince pacientes presentaron niveles anormalmente altos en drogas antiepilépticas por mala cumplimentación del tratamiento. Se observaron en su ingreso niveles tóxicos de fenitoína en siete de ellos, valproato en seis, y valproato y fenitoína en uno. Dos de ellos además pertenecían al grupo de pacientes con etilismo y tres de ellos al grupo de toxicómanos en activo.

Los gérmenes más comunes que fueron causantes de las bacteriemias (8 pacientes) fueron las micobacterias, la *Salmonella* y los *Staphylococcus* (las tres 25% de las bacteriemias), seguidas de *Escherichia coli* y *Streptococcus*, que se presentaron por igual (12.5%) (Figura 24).

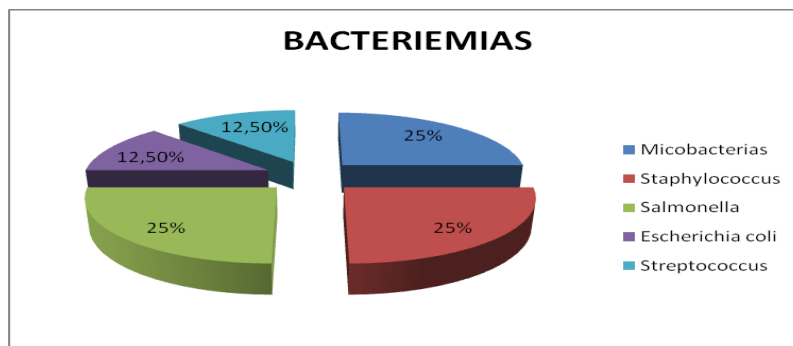


Figura 24. Aislamientos hallados en las bacteriemias en los pacientes que ingresan por convulsión.

De los 12 pacientes que presentaban o habían presentado infección por candida, la localización fue mayoritariamente esofágicas en un 50%; orofaríngeas en un 42% y un 8% vaginal (figura 25).

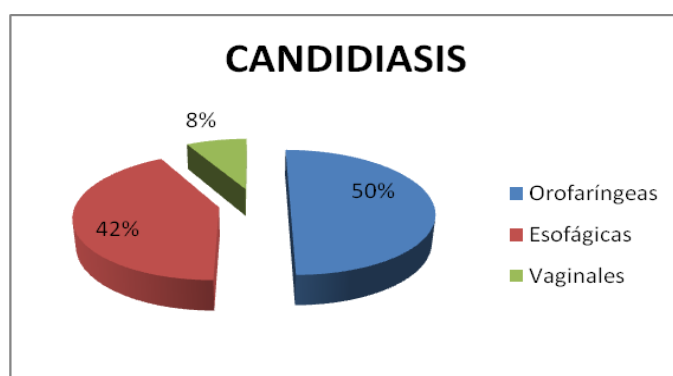


Figura 25. Tipos de candidiasis halladas en los pacientes que ingresan por convulsión.

Veinte pacientes presentaban encefalopatía, de ellos 8 relacionada con el VIH, 7 de causa hepática, 2 hipertensivas y el resto una por TBC, una tóxica y otra por hipoxia (figura 26).

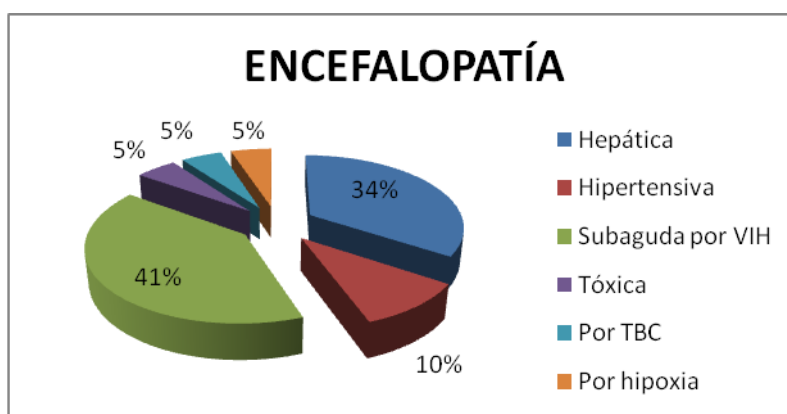


Figura 26. Encefalopatías descritas en los pacientes que ingresan por convulsión.

Entre las neumonías, la más común fue la neumonía por jirovecii (36% de las neumonías). En un 20% de las neumonías no se consiguió aislar el agente causal y un 18% se debieron a otros tipos de neumonías bacterianas. Tanto la neumonía por neumococo como la neumonía por aspiración se dieron en un 8% de los casos. En menor número se dieron las neumonías nosocomiales y las neumonías por *Haemophilus influenzae* y por *Staphylococcus* (figura 27).

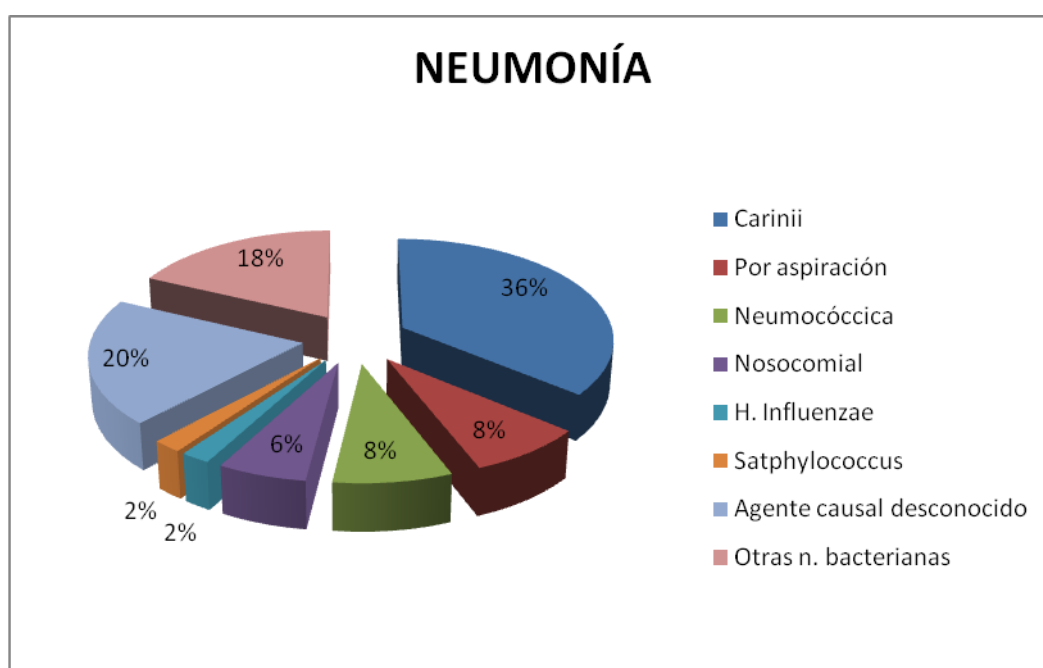


Figura 27. Tipos de neumonías en los pacientes que ingresan por convulsión.

Un 66.67% de las tuberculosis diagnosticadas eran tuberculosis pulmonares. Las tuberculosis ganglionar y pulmonar-ganglionar aparecieron en un 12.50% y 10.42% respectivamente. En mucho menor número se diagnosticaron tuberculosis en otras localizaciones (figura 28).

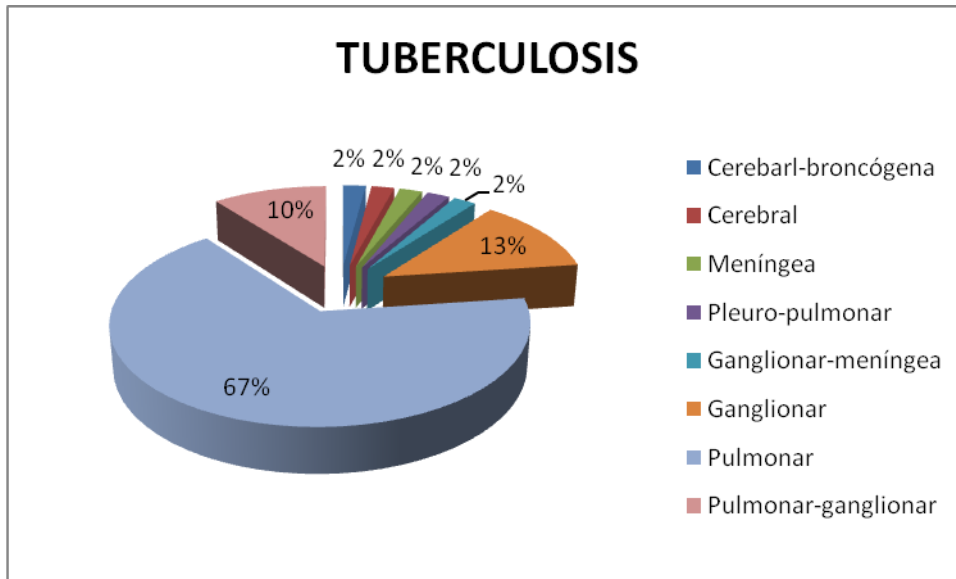


Figura 28. Tuberculosis diagnosticadas en los pacientes que ingresan por convulsión.

Otras patologías asociadas en menor número fueron infecciones por MAI, por CMV e infecciones de las vías respiratorias (figura 29).

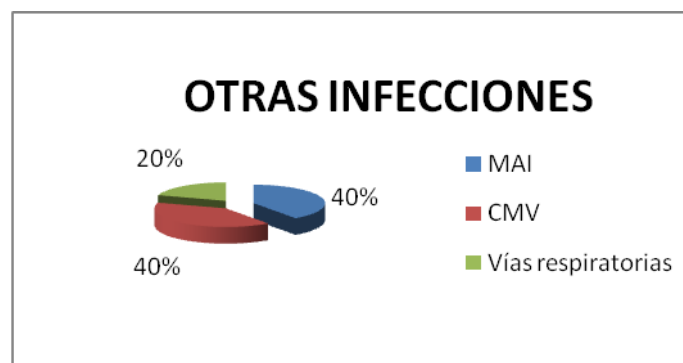


Figura 29. Infecciones causantes de otras patologías asociadas en los pacientes que ingresan por convulsión.

5.2.4 Terapia antirretroviral

Como hemos dicho anteriormente, un 68,62% de los pacientes no estaban siguiendo ningún régimen de terapia antirretroviral, sólo un 31% referían que se lo habían prescrito y no se conoce con exactitud cual era su grado de adherencia al mismo

5.3 Estudio del proceso de convulsión

5.3.1 Tasas de Incidencia

Durante el periodo de estudio, 1992 a 2007, ingresaron por convulsión 188 pacientes VIH positivos cumplían con los criterios de inclusión. La distribución anual de estos episodios se encuentra en la tabla XII, la mayoría de los casos se dieron entre los años 1995-2000.

Disponíamos, en nuestro hospital, de un registro de datos de pacientes no VIH que ingresaron por convulsión desde el año 1997.

Valoramos la tasa de incidencia de ingresos por convulsión en pacientes VIH negativos con respecto a la población del departamento sanitario del que el hospital es referencia. De igual forma, valoramos la incidencia de ingresos por convulsión de los pacientes VIH positivos realizando una estimación de la población VIH en el departamento, siguiendo las tasas de prevalencia del VIH en la población general emanadas de ONUSIDA para nuestra región (Europa Oeste y Central).

En la tabla XII presentamos:

- La población VIH estimada en el ámbito de influencia del Hospital de referencia
- La población del departamento del hospital

- El año de ingreso por convulsión
- El número de ingresos de pacientes no VIH que ingresan por convulsión
- El número de ingresos por convulsión en pacientes con VIH
- La tasa de incidencia de pacientes no VIH que ingresan por convulsión
- La tasa de incidencia de VIH que ingresan por convulsión (tasa con población estimada de VIH+ comparada con población estimada VIH-).

Tabla XII. Tasas de incidencia en VIH+ y VIH-.

Población estimada VIH+	Población Hospital	Año	VIH- Conv	VIH+ Conv	Tasa VIH- Conv	Tasa VIH+ Conv/100.000
1143.33	326667	1992	.	5	.	437.31
1143.33	326667	1993	.	4	.	349.85
1143.33	326667	1994	.	4	.	349.85
1143.33	326667	1995	.	23	.	2011.66
1149.67	328477	1996	.	18	.	156.57
1149.67	328477	1997	.	26	.	2261.51
1149.67	328477	1998	.	17	.	1478.68
1168.49	333854	1999	198	10	59.31	855.8
1187.31	339231	2000	191	14	56.30	1179.14
1206.13	344608	2001	163	8	47.30	663.28
1224.95	349987	2002	170	14	48.57	1142.90
1291.84	369097	2003	181	7	49.04	541.86
1261.31	360374	2004	157	9	43.57	713.54
1295.93	370266	2005	175	13	47.26	1003.14
1329.17	379763	2006	149	8	39.24	601.88
1403.16	400904	2007	110	8	27.44	570.14

Se valoró la incidencia de ingreso de pacientes por convulsión en las dos etapas fundamentales de la historia del VIH/sida como son la época preTARV (tratamientos antirretrovirales no resolutivos) y TARV (tratamientos altamente efectivos). Se observó que hubo un descenso progresivo desde la introducción del TARV (Figura 30).

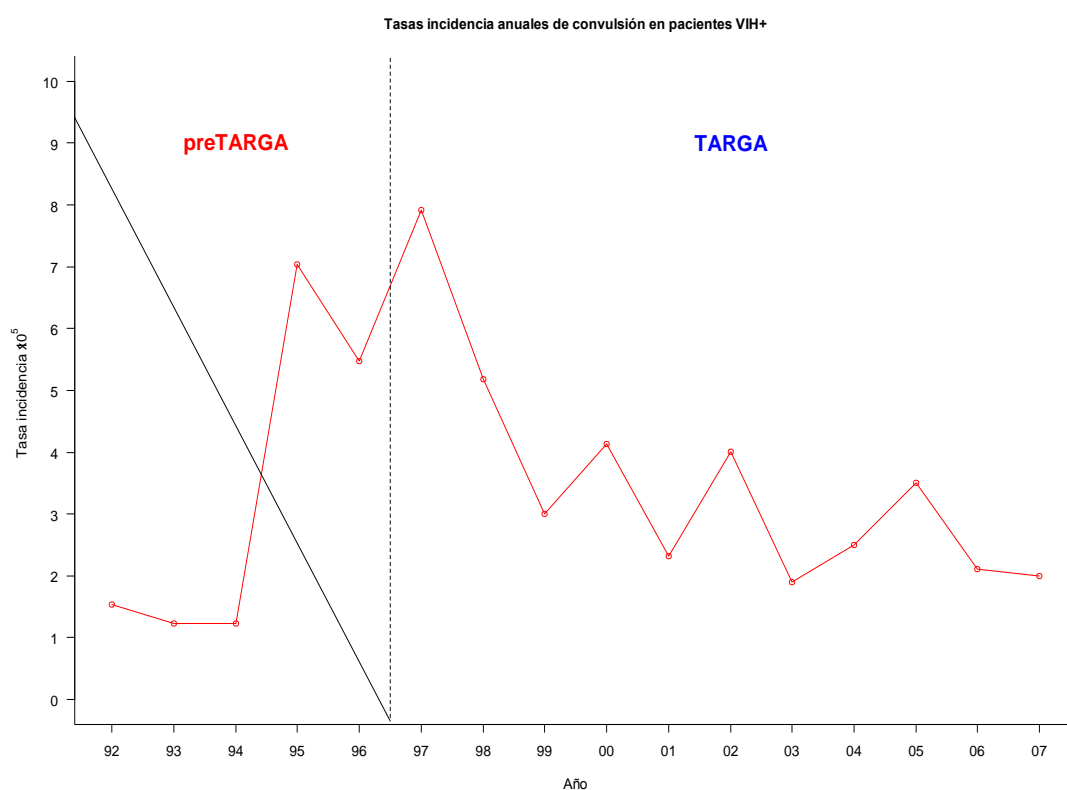


Figura 30. Incidencia de la convulsión en pacientes VIH+.

Un 58% de los pacientes ingresaron por convulsión entre los años 1995-2000. El resto de pacientes lo hicieron entre 1992-1994 (7%) y entre 2001-2007 (35%). Mediante el test de proporciones se obtiene más de un 22% de ingresos en la época preTARV (para un IC 95%).

La estancia media del ingreso por convulsión, en los pacientes VIH fue de 11.74 días. Un 60.64% (114/188) de los pacientes estuvieron ingresados entre 1 y 10 días, un 22.87%

(43/188) lo estuvieron entre 11 y 20 días y un 16.49% (31/188) estuvieron ingresados más de 20 días.

Antecedentes de convulsión

De los 188 pacientes que ingresaron por convulsión, en 61 (32.45%) de ellos había evidencia de crisis anteriores y a un 39.34% (24/61) se les había prescrito tratamiento anticonvulsivante (AC). Se constata que la gran mayoría de los pacientes VIH positivo ingresados por convulsión, un 68.62% no tomaba terapia antirretroviral en el momento del ingreso, mientras que un 31.38% (59/188) sí referían tomarlo.

Tipo de crisis

Desde el punto de vista clínico los tipos de crisis que sufrieron los pacientes fueron mayoritariamente crisis generalizadas tónico-clónicas (42.02%) y parciales simples (36.17%).

(Tabla XIII)

Tabla XIII. Tipos de crisis en los pacientes que ingresan por convulsión.

	F. Absoluta	F. Relativa (%)
Parcial		
Simple	68	0.362(36.17)
Compleja	19	0.101(10.11)
Secundariamente		
generalizada	17	0.090(9.04)
Generalizada		
Tónico-clónica	79	0.420(42.02)
Clónica	1	0.005(0.53)
Tónica	2	0.011(1.06)
Micoclonia	1	0.005(0.53)
Ausencia	1	0.005(0.53)
Total	188	1.000 (100)

Separando la época preTARV y TARV, se observa que al igual que la muestra general, la mayoría de crisis fueron crisis generalizadas tónico-clónicas y parciales simples. En menor número se describieron crisis como parciales secundariamente generalizadas y generalizadas tónicas, clónicas, mioclónicas y crisis de ausencia (Figura 31).



Figura 31. Tipos de crisis de los pacientes que ingresan por convulsión en la época preTARV y TARV.

Etiología de la convulsión

Al estudiar la causa de convulsión, un 32.98% (62/188) presentaban LOE cerebral; en el 67.02% restante (126/188) tras la realización de técnicas de imagen TAC, RNM o ambas, no se observó la presencia de lesiones ocupantes de espacio .

La causa de convulsión más frecuente en los pacientes estudiados fue el consumo y/o privación de tóxicos (25.80%). La segunda causa de ingreso por convulsión si se debió a LOE

cerebral por TXP (23.94%), y la tuberculosis fue la tercera causa de ingreso por convulsión (12.23%). En la tabla XIV se detallan las causas atribuidas a la convulsión diferenciadas por lesiones ocupantes de espacio o sin lesión.

Tabla XIV. Etiología de la convulsión en la población de estudio.

		N	%	
LOE N=62	TXP	45	23.94	
	Linfoma	7	3.72	
	Tuberculoma	3	1.6	
	Abscesos bacterianos	1	0.53	
	Origen desconocido	6	3.19	
NO LOE N=126	Toxicomanía	Consumo	24	12.77
		Deprivación	25	13.3
	Infecciones	Encefalopatía	17	9.04
		TBC	23	12.23
		LMP	9	4.79
		Meningoencefalitis	3	1.6
		Micobacterias atípicas	1	0.53
	Diagnóstico de epilepsia		10	5.32
	Patología encefálica	ACV	3	1.6
		Infarto isquémico	1	0.53
		Hemorragia subdural	1	0.53
		Atrofia	3	1.6
	Otras	Reacción alérgica		
		Levofloxacino	1	0.53
		Fallo multiorgánico	1	0.53
		Leishmaniasis visc.	1	0.53
		Desconocido	3	1.6

Por orden de frecuencia, la principal causa de la convulsión fue el consumo de tóxicos (49/188). Los 3 tóxicos más consumidos fueron la heroína, la cocaína y el alcohol, tanto solos, como asociados otras drogas. El consumo de cannabis también originó ingresos por convulsión aunque en menor número. Por otro lado, las sustancias cuya privación causó más convulsiones fueron las BZD, seguidas de la heroína y del alcohol. Todo queda reflejado en la figura 32:

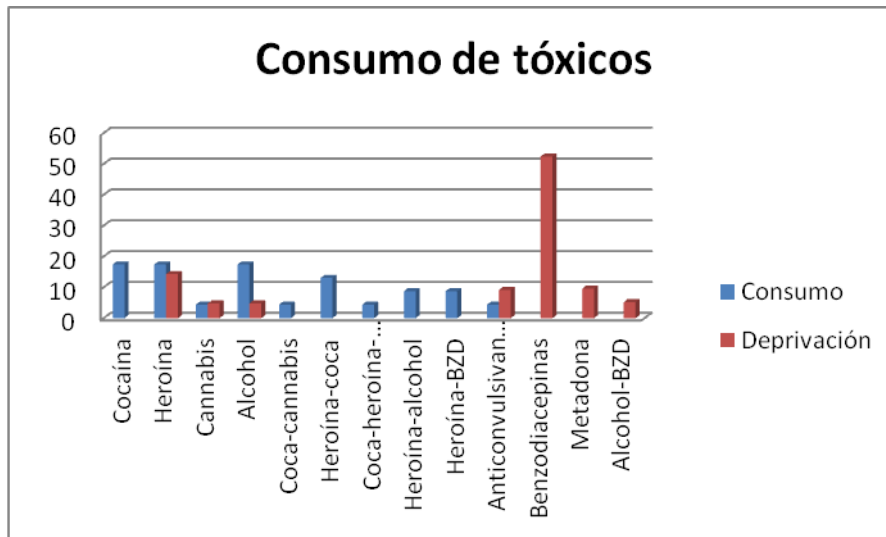


Figura 32. Consumo y privación de sustancias que causan convulsión en el grupo de estudio.

La segunda causa de ingreso por convulsión fueron las TXP cerebrales (45/188).

La localización de las LOEs cerebrales mediante RM causantes de la convulsión a consecuencia de TXP se detallan en la siguiente figura (figura 33):

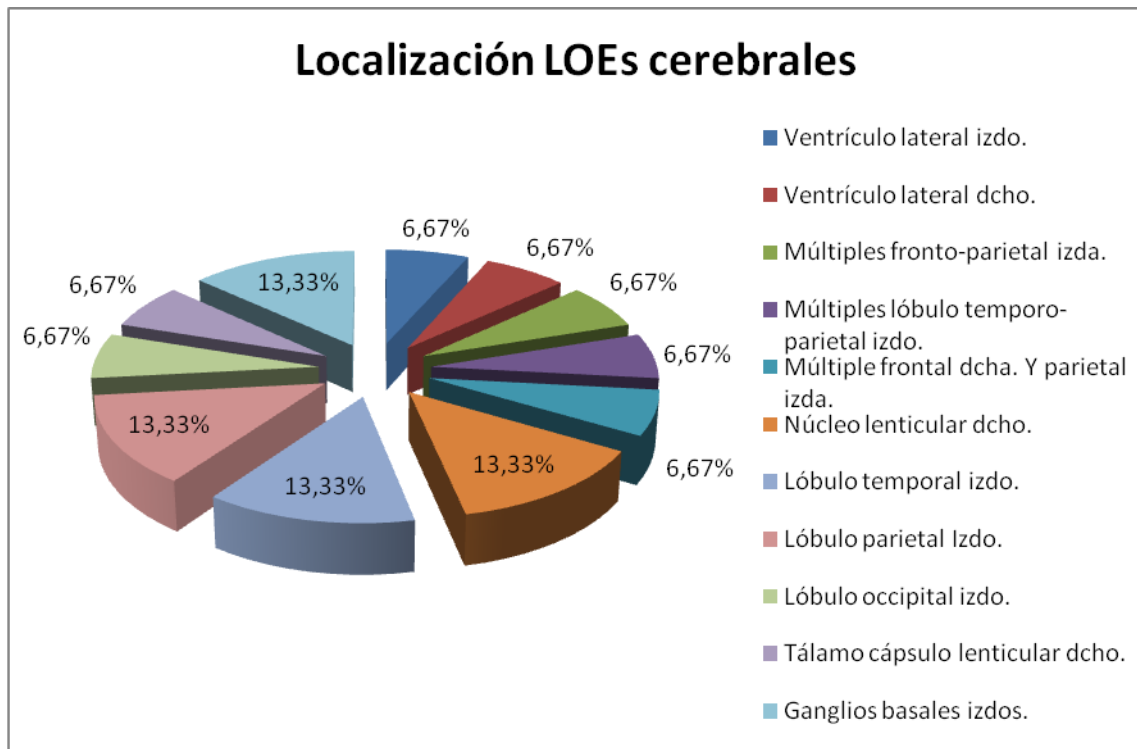


Figura 33. Localización de las LOEs cerebrales en los pacientes que convulsionan.

La tercera causa de ingreso por convulsión se debe a la TBC. En primer lugar ganglionar y en menor porcentaje meníngea y cerebral (figura 34).

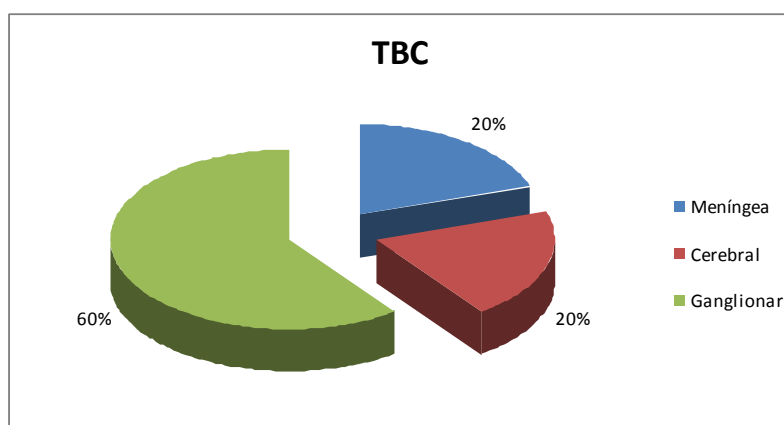


Figura 34. Tipos de TBC asociados a la convulsión en los pacientes ingresados.

- Datos analíticos

Parámetros hematológicos y bioquímicos

De los datos obtenidos en el laboratorio (hemograma, poblaciones linfocitarias, serologías, etc.) se halló que 77/188 (40.96%) de los pacientes presentaban anemia, 50/188 (26.60%) presentaban leucopenia y 74/188 (39.36%) presentaban trombopenia.

Los datos del hemograma nos indican que el valor medio de hemoglobina era de 13,08 g/dl (DT=1.70); el valor medio de los leucocitos fue de $5.55 \cdot 10^9/L$ (DT=3.07); la media para el porcentaje de neutrófilos fue de 75.14 % (DT=11,16) y por último, la media del número de plaquetas fue de $185.88 \cdot 10^9/L$ (DT=47.98).

- Poblaciones linfocitarias

En cuanto a la situación inmunológica, los análisis de poblaciones linfocitarias mostraron valores de CD4+ en los que 69/188 (36.70%) pacientes tenían menos de 50 células/ μl ; 64/188 (34.04%) tenían entre 50 y 200 $cél/\mu l$ y 55/188 (29.26%) tenían más de 200 $cél/\mu l$. La media de CD4+ fue de 175.19 $cél/\mu l$ (DT= 227,32); la media de los CD8+ fue de 702.68 $cél/\mu l$ (DT=567.96); y por último, la media para el ratio CD4+/CD8+ fue de 0,25 $cél/\mu l$ (DT=0,32) (figura 35).

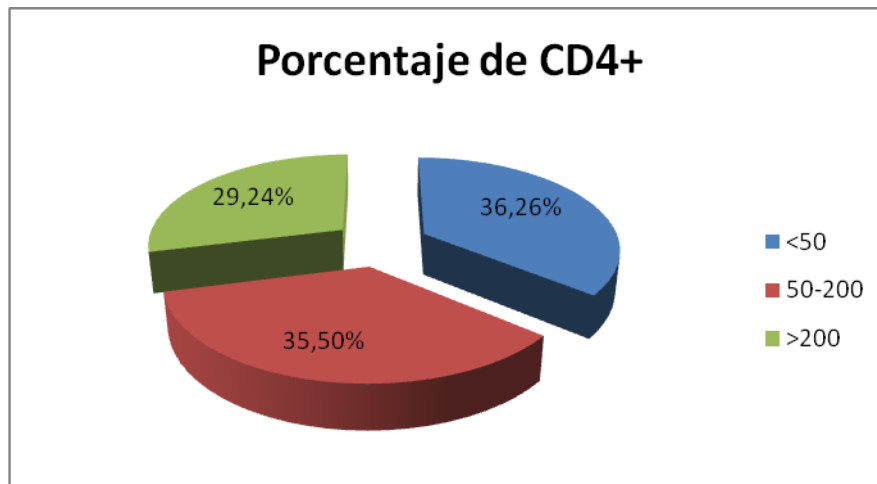


Figura 35. Porcentaje de los valores de CD4+ de los pacientes que ingresan por convulsión.

Carga viral cuantitativa para el VIH

La carga viral cuantitativa para el VIH, estaba documentada en 63/188 (33.51%) para un periodo de tiempo menor o igual a 2 meses antes del ingreso (técnica de introducción relativamente reciente en la práctica clínica habitual). Sólo 11 pacientes presentaron carga viral negativa para un límite de detección de 200 copias/ml. Los restantes 52 pacientes tenían cargas virales superiores al límite de detección.

Serología

En el contexto de las pruebas realizadas para el diagnóstico de la convulsión se obtuvieron datos de LCR de 100/188 (53.19%) de los pacientes. 17 muestras resultaron ser de carácter patológico. 4/17 (13.53%) pacientes presentaban meningoencefalitis, 7/17 (41.18%) presentaban meningitis y 6/17 (35.29%) pacientes presentaban tuberculosis meníngea.

- Pruebas radiológicas

Las pruebas radiológicas encaminadas al estudio de la convulsión se solicitaron a 133 pacientes de los 188. A 48 de los 133 pacientes (36.09%) se les solicitó TAC cerebral, a 14/133 (10.53%) sólo se solicitó RM y a 71/133 (53.38%) pacientes se solicitó tanto TAC como RM para determinar de forma más exacta la causa de la convulsión. En este último caso hubo un 57.75% de concordancia entre ambas técnicas y un 42.25% de discordancia entre TAC y RM.

En los pacientes a los que se solicitó sólo TAC cerebral, el hallazgo más común fue la existencia de atrofia, seguida de un resultado de TAC sin hallazgos patológicos. Los otros dos hallazgos más comunes fueron la existencia de LOE e imágenes sugerentes de procesos infecciosos no causantes de LOE.

Los resultados de aquellos pacientes a los que sólo se solicitó RM fueron similares a los de los pacientes a los que sólo se solicitó TAC. La existencia de LOE y atrofia fueron los diagnósticos más comunes, seguidos de procesos infecciosos no causantes de LOE. Los procesos infecciosos no causantes de LOE hallados en el TAC y en la RM se muestran en la figura XXI.

En los casos en los que se solicitó TAC y RM, se obtuvieron los siguientes hallazgos:

- i. Cuando ambas técnicas coincidieron en diagnóstico; es decir, había concordancia entre ellas, las anomalías más comunes fueron la existencia de atrofia cerebral en 12 pacientes y de LOE cerebral en 11 pacientes. El siguiente diagnóstico más común (10 pacientes) fue el de resultado dentro de la normalidad, seguido de

hallazgos de procesos infecciosos no causantes de LOE cerebral en 4 pacientes. Tanto por TAC Como por RM se hallaron imágenes hipodensas en un paciente, encefalomalacia en el segundo paciente, infarto isquémico en un tercer paciente y calcificaciones en el cuarto paciente.

- ii. Hubo casos en los que los informes de TAC y RM discrepaban, es decir, había una discordancia entre ambas técnicas. En este caso, lo más común fue no se hallara ningún resultado patológico en el TAC pero sí atrofia en la RM, esto se observó en 9 pacientes. En tres pacientes se observó que el TAC era normal pero en la RM aparecían alteraciones cerebrales no descritas. Hubo otros 3 pacientes en los que el TAC fue normal y en la RM se observaban LOEs cerebrales. En 2 pacientes el TAC fue normal, observándose en la RM procesos infecciosos no causantes de LOE cerebral. En otros dos pacientes se halló LOE cerebral en la RM y edema en el TAC. En el resto de pacientes se observó bien un TAC normal con alteraciones patológicas en la RM o bien una RM normal con alteraciones patológicas en el TAC o bien alteraciones patológicas diferentes en ambas técnicas. Todo ello se muestra en la tabla XV.

Tabla XV. Diagnósticos de las pruebas radiológicas TAC y RM en los pacientes ingresados por convulsión.

		N		
	TAC	Normal	12	
		LOE	10	
		Atrofia	14	
		Proceso infeccioso no causante de LOE	10	
		Otros hallazgos anómalos	2	
	RM	Normal	1	
		LOE	5	
		Atrofia	5	
		Proceso infeccioso no causante de LOE	3	
TAC y RM	Concordancia	Normal	10	
		Imagen hipodensa	1	
		Proceso infeccioso no causante de LOE	4	
		LOE	11	
		Atrofia	12	
		Encefalomalacia	1	
		Infarto isquémico	1	
		Calcificación	1	
	Discordancia	TAC normal	RM Atrofia	9
			RM Proceso infeccioso no causante de LOE	2
			RM Degenerac. Hepatocerebral	1
			RM Otras alteraciones	3
			RM hemorragia	1
			RM lesiones con edema	1
			RM LOE	3
RM normal		TAC atrofia	1	
RM TXP		TAC calcificación subcortical	1	
		TAC atrofia	1	
		TAC quiste aracnoideo	1	
RM atrofia		TAC sinusitis	1	
		TAC Edema	1	
RM LOE		TAC edema	2	
Otros		TAC lesión hipodensa RM meningoencefalitis	1	
		TAC atrofia RM sinusitis	1	

Los procesos infecciosos no causantes de LOE cerebral se detallan en la figura 36.

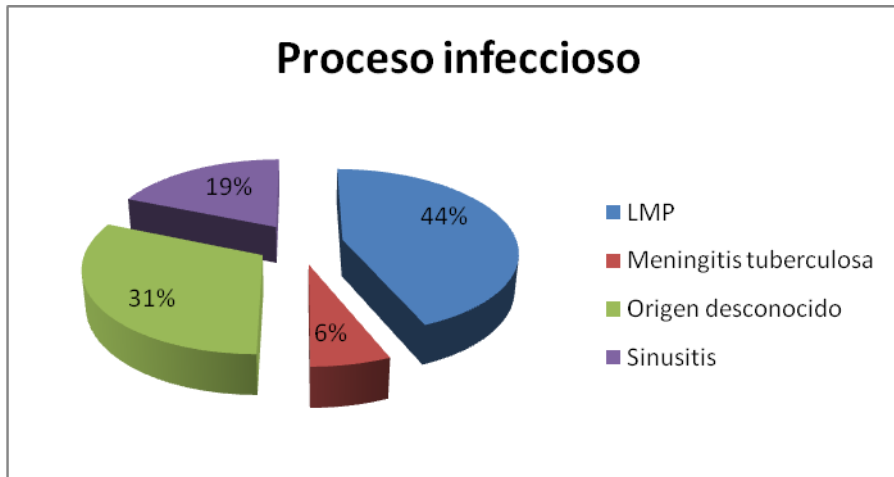


Figura 36. Procesos infecciosos hallados en las pruebas de imagen no causantes de LOE cerebral.

En los pacientes en los que no se encontró en las pruebas de imagen ninguna causa que justificara la convulsión, se realizó un estudio de EEG. El 40% de los pacientes en los que se realizó el EEG mostraron un resultado normal y un 60% mostraron un resultado patológico. Las anomalías más comunes descritas en los EEG fueron los trazados lentificados con actividad irritativa y los llamados trazados post status epiléptico o fases tardías de los mismos.

En los cinco pacientes en los que se practicó biopsia cerebral, se halló que en dos casos se trataba de toxoplasmosis, en los que no había reducido su tamaño con el tratamiento específico tras primeras semanas. Los otros tres casos fueron un linfoma cerebral primario, un caso de leishmaniasis cerebral y en el último caso se trataba de una gliosis reactiva.

5.3.2 Supervivencia tras el primer episodio de convulsión

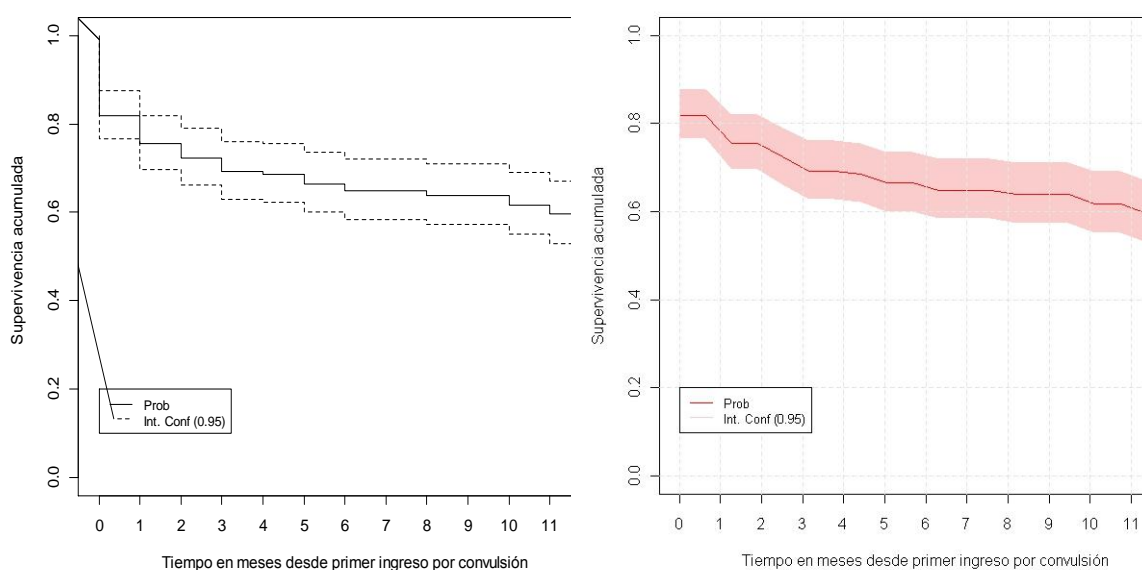
Valoramos la supervivencia en los 12 meses siguientes al ingreso por convulsión aplicando el modelo de Kaplan-Meier, la pérdida de seguimiento se considera igual a muerte (tabla XVI).

Tabla XVI. Datos supervivencia de toda la población de estudio tras el ingreso por convulsión.

Tiempo de seguimiento (mes)	Expuestos	Número de pacientes muertos o perdidos	Supervivencia	Error estándar	IC* 95% inf	IC* 95% sup
0	188	34 (12 perdidos y 22 muertos)	0.819	0.0281	0.766	0.876
1	154	12	0.755	0.0314	0.696	0.819
2	142	6	0.723	0.0326	0.662	0.790
3	136	6	0.691	0.0337	0.629	0.761
4	130	1	0.686	0.0338	0.623	0.756
5	129	4	0.665	0.0344	0.601	0.736
6	125	3	0.649	0.0348	0.584	0.721
7	125	0	0.649	0.0348	0.584	0.721
8	122	2	0.638	0.0350	0.573	0.711
9	122	0	0.638	0.0350	0.573	0.711
10	120	4	0.617	0.0355	0.551	0.691
11	116	4	0.596	0.0358	0.530	0.670

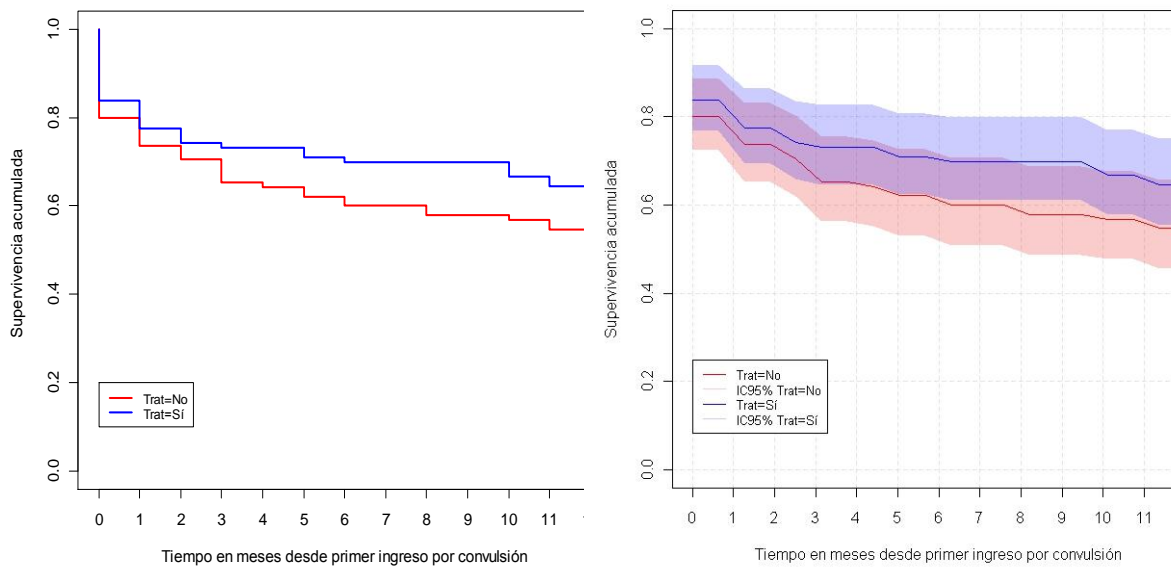
*(IC = Intervalo de confianza)

La tabla XVI señala la supervivencia desde el momento del ingreso por convulsión de los 188 pacientes (mes 0) hasta los 12 meses posteriores a su ingreso (mes 11). Hay 76 pacientes en los que hay pérdida de seguimiento a lo largo de los 12 meses. Un 84,21% de los pacientes en los que hay pérdida de seguimiento, mueren durante estos 12 meses (64/76) y un 15,79% dejan de acudir al hospital, por lo que se pierden debido a causa desconocida (12/76). Todas las pérdidas de seguimiento se producen en el mes cero, tras el ingreso. A partir del mes 1, todas las pérdidas son por fallecimiento. La tasa de supervivencia va disminuyendo a lo largo de los 12 meses de forma gradual tal y como se observa en las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, y se hace más estable a partir del sexto mes de seguimiento (figura 37 y 38).



Figuras 37 y 38. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier en la población de estudio junto con los IC95%.

Se valoró la supervivencia asociada al factor tratamiento antirretroviral, pacientes sin tratamiento y pacientes a los que se les había prescrito tratamiento, observándose una tendencia a mayor supervivencia en los pacientes con TARV aunque no de forma estadísticamente significativas, $p=0.178$. (Figuras 39 y 40).



Figuras 39 y 40. Comparación de la supervivencia en el grupo de estudio tratado frente al no tratado y sus IC95%.

5.3.3 Comparación de los resultados entre la época PreTARV y TARV

En el subestudio del análisis de las dos épocas preTARV y TARV, de los 188 pacientes 54 (28.72%) ingresaron por convulsión en la época preTARV y 134 (71.28%) lo hicieron en la TARV. En la tabla XVII se muestran los resultados obtenidos del análisis estadístico de las variables estudiadas

Tabla XVII. Resumen del análisis estadístico realizado tras la comparación de los pacientes ingresados en la época preTARV y TARV.

		preTARV (N=54)	TARV (N=134)	Análisis estadístico	p valor
Sexo, n (%)	Hombre	47 (87.04)	107 (79.85)	Chi-2	0.3427
	Mujer	7 (12.96)	27 (20.15)		
Edad media DT* (rangos)		31.24	36.41	t-Student	<0.001
Estadio, n (%) Clínico (CDC)	A	2 (3.70)	13 (9.70)	Fisher	0.2786
	B	2 (3.70)	20 (14.93)	Chi-2	0.056
	C	50 (92.59)	101 (75.37)		0.013
Inmunológico	CD4 < 50	30 (60)	31 (25.83)	Test comparación proporciones	<0.0001
	CD4 50-200	13 (26)	46 (38.33)		0.1731
	CD4 201	7 (14)	43 (35.83)		0.0078
Años Infección n (%)	< 5	21 (38.89)	37 (27.61)	Chi-2	0.1804
	5-10	28 (51.85)	48 (35.82)		0.0626
	11-15	3 (5.56)	25 (18.66)		0.0397
	> 15	0 (0)	15 (11.19)	No precisa	
	Desc	2 (3.70)	9 (6.72)	Fisher	0.68
Práct. Riesgo, n (%)	ADVP	50 (92.59)	113 (84.33)	Chi-2	0.2035
	T. Hetero	2 (3.70)	13 (9.70)	Fisher	0.2786
	T. Homo	1 (1.85)	6 (4.48)		0.7055
	DPR	0 (0)	2 (1.49)	No precisa	
	Desconocido	1 (1.85)	0 (0)	No precisa	
T. Antirretroviral n (%)	Sí	11 (20.37)	51 (38.06)	Chi-2	0.0306
	No	43 (79.63)	83 (61.94)		
Tóxicos (+), n (%)	Sí	11 (20.37)	64 (47.76)	Chi-2	<0.001
	No	43 (79.63)	70 (52.24)		
Causa Ingreso n (%)	LOE	21 (38.89)	41 (30.60)	Chi-2	0.3561
	No LOE	33 (61.11)	93 (69.40)		

*(DT = Desviación típica)

Del análisis estadístico comparando ambas épocas se desprende que: no hubo diferencias significativas en relación al sexo; la edad media de los pacientes con convulsiones en la época preTARV era significativamente menor a la de los pacientes con convulsiones en la época TARV; no se observaron diferencias significativas entre ambas épocas en los estadios clínicos A ($p=0.2786$) y B ($p=0.056$) pero sí se observaron diferencias en el estadio C, habiendo un mayor número de pacientes en estadio C en la época preTARV ($p<0.05$); la proporción de pacientes con $CD4<50$ en la época preTARV es significativamente mayor que en la época TARV ($p<0.0001$). Lo contrario ocurre con $CD4>200$ ($p=0.0078$). En el grupo intermedio ($CD4$ 50-200) no detectamos diferencias significativas ($p=0.1731$); sólo se observan diferencias significativas en los pacientes que vivían entre 11 y 15 años con VIH, habiendo mayor número de pacientes en la época TARV ($p<0.05$). No hubo diferencias en los grupos de menos de 5 años viviendo con VIH ($p=0.1804$) ni en el de 5 a 10 años ($p=0.0626$). No se pudo comparar el grupo de más de 15 por no haber ningún paciente en la época preTARV; el porcentaje de consumo de tóxicos fue mayor en la época TARV con un $p<0.01$. Un 14.67% dan positivo en la época preTARV frente a un 85.33% que dan positivo en la época TARV; no hubo diferencias significativas entre ninguna práctica de riesgo (ADVP, $p=0.2035$; T.Hetero, $p=0.2786$ y T.Homo, $p=0.7055$); tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la causa de ingreso por convulsión según la existencia o no de LOE cerebral ($p=0.561$); los antecedentes patológicos en los pacientes VIH que ingresaron por convulsión mostraron diferencias entre una época y otra. Había más LMP y toxicomanía en la época preTARV ($p<0.05$ y $p<0.001$ respectivamente). En el resto de patologías no se encontraron diferencias significativas (figuras 41-48, tabla XVIII).

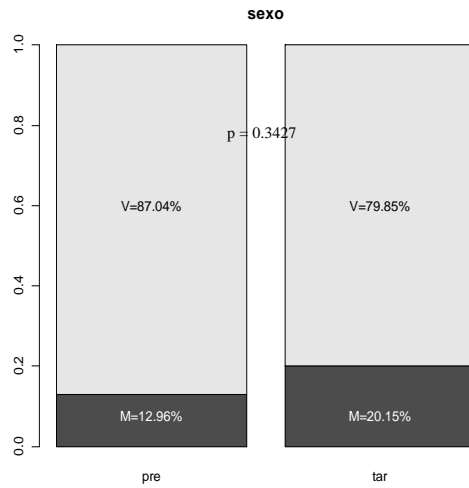


Figura 41. Diferencias entre sexos en la época TARV y preTARV.

(Chi-2= 0.9005, gl = 1, p-valor = 0.3427)

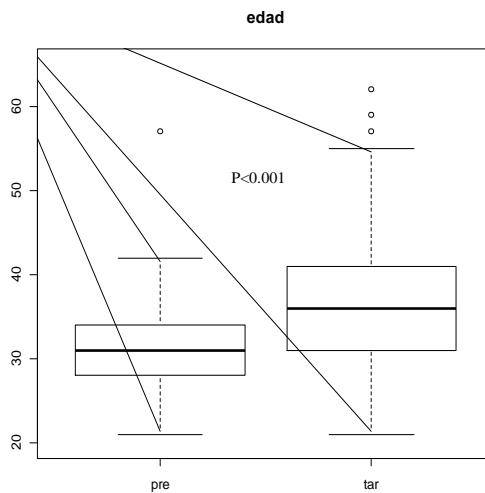


Figura 42. Comparación de la edad media de los pacientes que ingresan por convulsión de la época TARV con preTARV ($t = -5.0536$, $gl = 129.545$; $p\text{-valor} = <0.001$, media en grupo pre (31.24074) media en grupo tar (36.41045)).

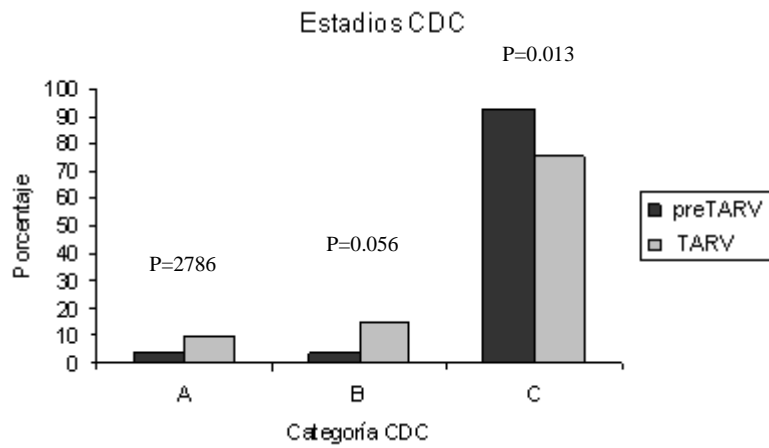


Figura 43. Comparación de los estadios clínicos CDC en la época preTARV y TARV.

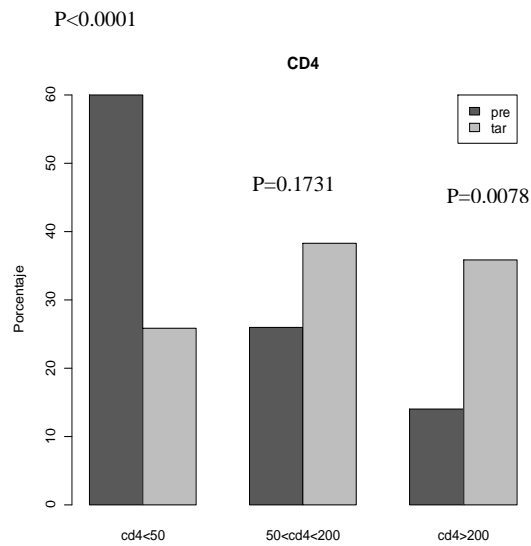


Figura 44. Niveles de CD4 de los pacientes que ingresan por convulsión en la época TARV y preTARV.

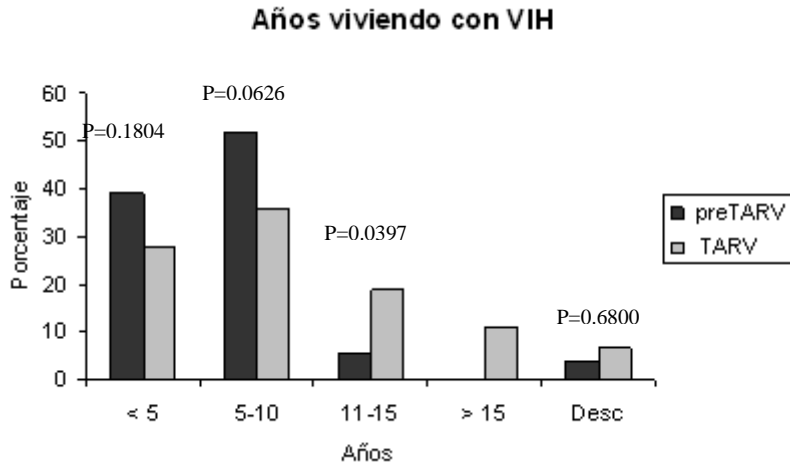


Figura 45. Número de años viviendo con el VIH.

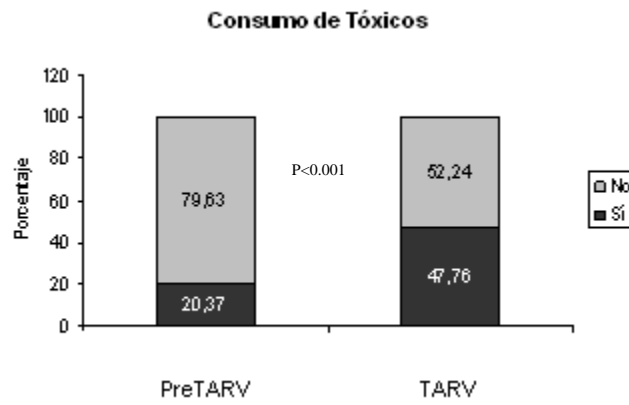


Figura 46. Porcentaje de pacientes que consumen tóxicos.

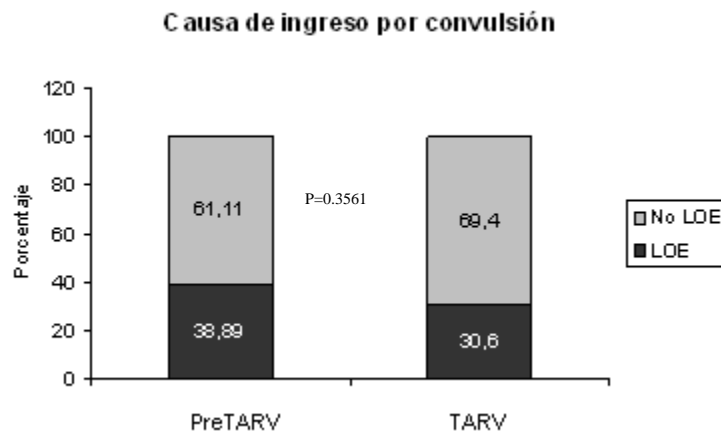


Figura 47. Etiología de la convulsión en la época preTARV y TARV.

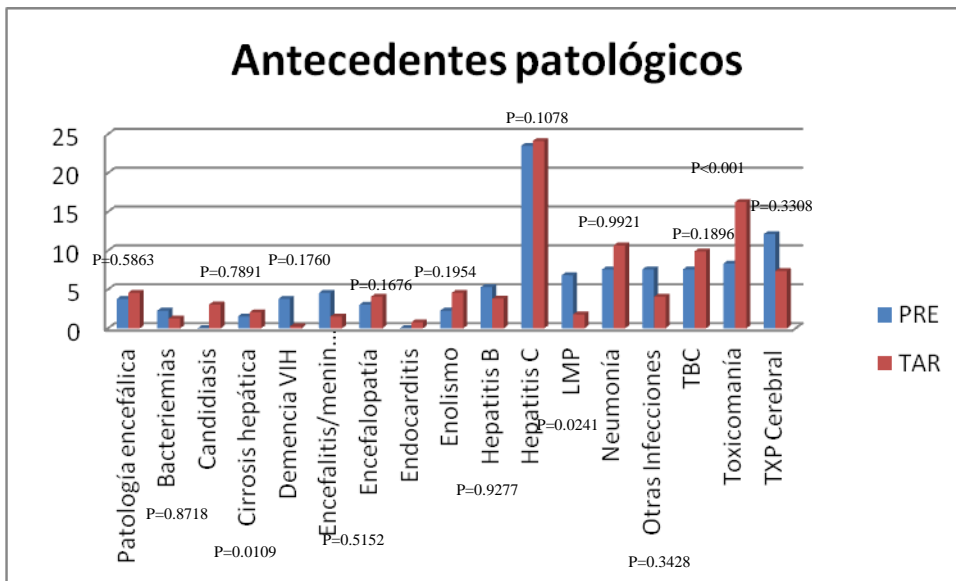


Figura 48. Antecedentes patológicos en el momento del ingreso por convulsión en los pacientes de la época preTARV y TARV.

Tabla XVIII. Comparación de las prácticas de riesgo de la época preTARV con la época TARV.

Pract. Riesgo	PreTARV		TARV		
	Hombre y Mujer	N = 54	%	N = 134	%
UDVP		50	92.59%	113	84.33%
T. Hetero		2	3.70%	13	9.70%
T. Homo		1	1.85%	6	4.48%
DPR		0	0%	2	1.49%
Desc.		1	1.85%	0	0.00%

De los 54 pacientes que fueron ingresados antes de enero de 1997, el 20.37% (11/54) referían estar tomando tratamiento antirretroviral y los restantes 79.63% (43/54) bien no habían recibido nunca tratamiento o bien habían abandonado la medicación (Figura 49).

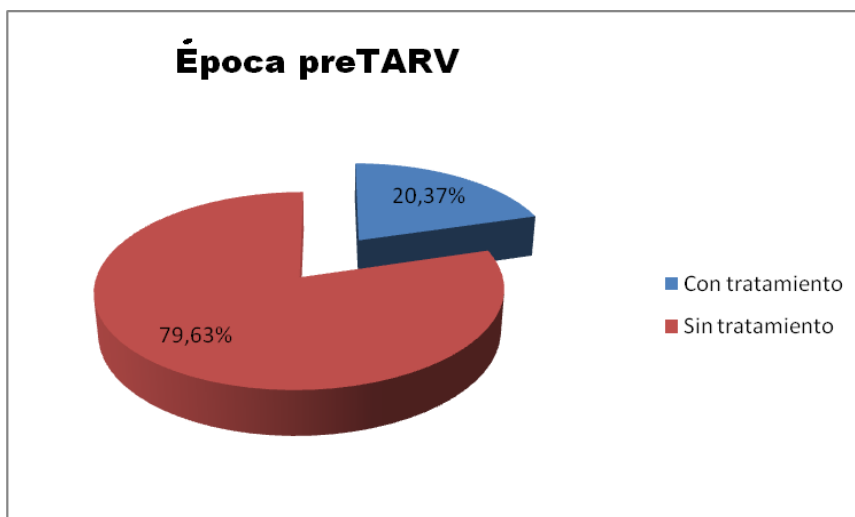


Figura 49. Porcentaje de pacientes con prescripción de tratamiento en la época preTARV.

De 134 pacientes que ingresaron con posterioridad al año 1997, 51/134 (38.06%) referían estar tomando terapia antirretroviral y 83/134 (61.94%) no tomaban nada en el momento del ingreso (Figura 50).

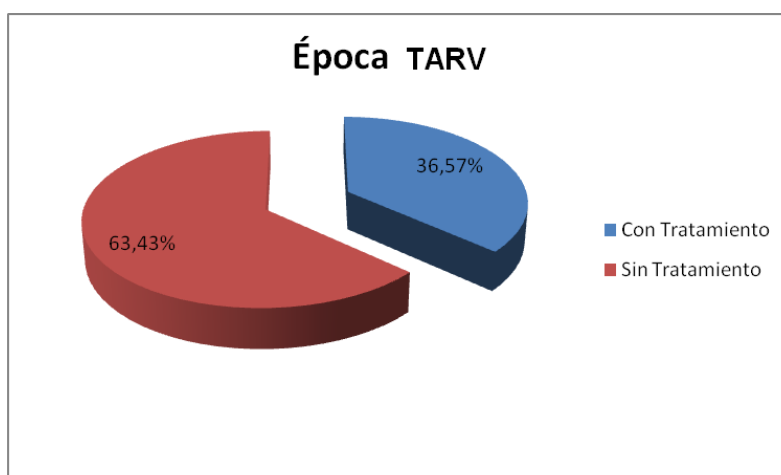


Figura 50. Porcentaje de pacientes con prescripción de tratamiento en la época TARV.

En la época preTARV había mayor número de pacientes que no tomaban la medicación de forma significativa con respecto a la época TARV ($p=0.0306$; $\text{Chi-}^2= 4.6781$; $\text{gl} = 1$, $p\text{-valor} = 0.03055$; $\text{prop 1: } 0.2037037$; $\text{prop 2: } 0.3805970$) (figura 51).

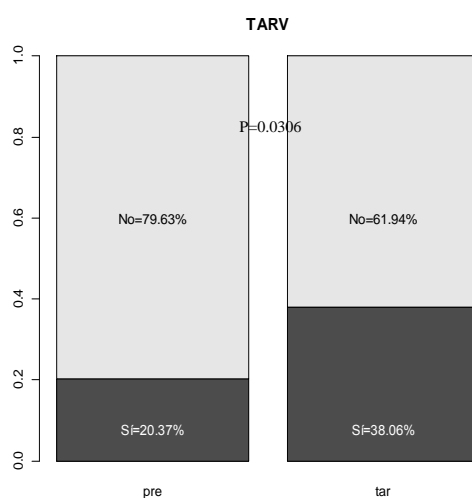


Figura 51. Prescripción de tratamiento antirretroviral en la época preTARV y TARV.

Se observa la tendencia a en la época TARV a tomar tratamiento antirretroviral.

5.3.4 Pesos relativos asociados a GRD

Los pesos relativos oficiales del Hospital General Universitario de Valencia asociados a GRD de los ingresos por convulsión en los pacientes VIH positivo (Unidad de enfermedades infecciosas y medicina interna) se obtuvieron de las bases de datos de la Unidad de documentación clínica del hospital. Estos fueron diferentes a los pesos relativos en pacientes VIH negativo (neurocirugía, neurología, traumatología y oncología), tanto en los ingresos por convulsión con complicaciones (con CC) como sin complicaciones (sin CC). El coste hospitalario en P.R. de los pacientes VIH positivo es superior a pacientes VIH negativo en todos los casos a igualdad de condiciones diagnósticas, tanto en el caso de procedimientos quirúrgicos

como en el caso de diagnósticos que no requieren cirugía. Sólo fue posible comparar estos pesos a partir del año 2005; ya que no se disponía de registros anteriores para pacientes no VIH. Tampoco pudimos obtener los costes en euros de los P.R. entre los años 1997-2004. Estos pesos relativos se muestran en la tabla XIX.

Tabla XIX. Peso relativos en pacientes VIH+ y VIH-.

		P.R. VIH+/ €	P.R. VIH-
1997-2004	VIH/SIDA	4.5574	
		1.7414	
		0.968	
2005-2009	Procedimiento quirúrgico + ventilación mecánica	11.1216/39103.03	5.0316
	Procedimiento quirúrgico con diagnóstico mayor	5.7772/15885.39	3.0450
	Procedimiento quirúrgico sin diagnóstico mayor	3.8256/8957.35	1.6571
	Múltiples infecciones mayores con TBC	6.9207/8416.59	3.0403
	Múltiples infecciones mayores sin TBC	6.7522/8084.78	2.2533
	Ventilación mecánica	6.7681/17972.53	2.2177
	Diagnósticos mayores + alta voluntaria	2.3186/4118.77	
	Diagnósticos mayores múltiples relacionados	3.5831/13053.05	1.2711
	Diagnósticos mayores con TBC	2.7202/6989.18	2.3072
	Diagnósticos mayores sin TBC	2.6527/5174.19	
	Otros diagnósticos 1	2.0068/4761.38	
	Otros diagnósticos 2	1.3053/2515.58	
	VIH sin otros diagnósticos relacionados	0.5889/2768.91	

P.R. VIH+: peso relativo en pacientes VIH positivo.

P.R. VIH-: peso relativo en pacientes VIH negativo.

6. DISCUSIÓN

6.1 Datos epidemiológicos y demográficos

El comportamiento de la pandemia del VIH en España tiene dos puntos característicos; la masculinización de la infección y otro la adquisición de la misma por la adicción a las drogas por vía parenteral. Desde el comienzo de la pandemia se institucionaliza un registro oficial de pacientes con SIDA; esta enfermedad es de declaración obligatoria, pero no existe hasta más tarde y sólo en algunas comunidades autónomas un registro de pacientes con infección VIH.

La infección alcanzó sus máximos en nuestro país durante los años 1985-1989; en este tiempo se realizan la mayoría de los diagnósticos de infección. Los casos de SIDA mantienen una progresión constante anual hasta el año 1996, a partir del cual se dispone de tratamientos altamente efectivos para luchar contra la infección y estos casos comienzan a disminuir.

Hasta el año 1996, las causas de muerte de los pacientes VIH estaban asociadas prácticamente en un 100% a las enfermedades oportunistas definitorias de SIDA y sobretudo a aquellas infecciones que se presentan en las situaciones de mayor deterioro inmunológico (neumonía por *Pneumocystis carinii*, TXP, infección por CMV, tuberculosis, etc.). Tras el año 1996 y con los tratamientos de mayor efectividad se observa una tendencia a la disminución de la presencia de estas enfermedades, lo que se corresponde con un aumento de la supervivencia (83).

En el presente trabajo, la relación hombre-mujer de pacientes VIH que ingresaron por convulsión fue prácticamente de 4:1, coincidiendo con las publicaciones del registro nacional de casos de SIDA en España, donde un 83% de la población VIH son varones (19).

El 86.70% había adquirido la infección por adicción a drogas por vía parenteral; mientras que la transmisión por contacto sexual HSH o heterosexual se estableció en un 12%. Esta situación

cambiaría en los últimos años con un aumento de las nuevas infecciones preferentemente por vía sexual, especialmente debido al coito sin protección (70.3% de los nuevos diagnósticos en Europa occidental) (19). Es de destacar que en nuestra serie el porcentaje de UDVP es alto motivado porque el estudio se inicia en 1992 y como se ha comentado el porcentaje de pacientes ADVP era mayoritario en los comienzos de la pandemia. Más tarde esta proporción se vería reducida por el inicio en el año 1997 de los programas de reducción de daños, con la facilitación de las jeringuillas (84).

Cerca de la mitad de los pacientes del estudio fueron diagnosticados entre los años 1986-1991, es en este período cuando se inicia el estudio sistemático de los grupos de riesgo de adquirir la infección al disponer de pruebas serológicas más sencillas y eficaces. Se crean centros para la atención e información del SIDA a nivel estatal y específicamente autonómico. En la Comunidad Valenciana, el inicio del cribado de la prueba del VIH en los bancos de sangre, y el funcionamiento de Centros de Información y Prevención del Sida (CIPS), se crean en el año 1987 (85).

En su conjunto Se trata de una población joven con una edad media de 35 años y que habían adquirido la infección aproximadamente 7 u 8 años antes de su ingreso.

6.2 Datos clínicos

La mayoría de los pacientes (80.32%) se encontraban en estadio C de la infección (manifestaciones clínicas las cuales son marcadores de estadio SIDA); por tanto pacientes seropositivos con una infección oportunista incluida entre las que definen el SIDA. En algunos casos, esa infección oportunista definía la infección VIH y el SIDA en el mismo momento.

Los tratamientos antirretrovirales hasta el año 1996 eran no supresivos y por tanto ineficaces. Se trata de terapias o biterapias subóptimas que no conseguían suprimir totalmente la replicación viral y consecuentemente facilitaban la formación de mutante de escape, apareciendo las llamadas “resistencias al VIH”. Más tarde en los primeros años del tratamiento antirretroviral altamente eficaz, el número de comprimidos a administrar era muy elevado y por tanto esto unido a alguna corriente de negación de los tratamientos frente al VIH en España motivó que la adherencia ellos fuera muy limitada. Este contexto podría explicar que un 68% de los pacientes que ingresaron por convulsión no estaban siguiendo ningún régimen terapéutico antirretroviral y sólo un 31% referían que habían sido prescritos por su médico pero se duda o en todo caso no se puede asegurar el grado de cumplimentación del mismo.

Como muestra de esa falta de cumplimentación terapéutica observamos un número elevado de pacientes con episodios anteriores de tuberculosis y de TXP cerebral así como de otras infecciones oportunistas, motivado por la situación de inmunosupresión que presentaban. Más de la mitad de los pacientes presentaba a su ingreso menos de 50 CD4, y prácticamente la mayoría tenía menos de 200 CD4 (86). Esta barrera inmunológica cifrada en las 200 células CD4 es el punto clave por debajo del cual se producen la mayoría de las infecciones oportunistas (87).

No hemos encontrado en la bibliografía (PUBMED) trabajos que analizaran en cohortes de pacientes VIH, específicamente el impacto de ingreso por convulsión. Sí se ha informado en algunos estudios que en cerca del 50-60% de individuos VIH positivo en los que no es posible definir una lesión estructural cerebral como causa de la crisis, esta parece estar relacionada con un proceso patológico secundario asociado a la infección cerebral primaria del VIH (77).

En cualquier caso, el espectro de los desórdenes neurológicos directamente asociados a manifestaciones neurológicas del paciente VIH positivo es amplio, incluyendo alteraciones producidas por infecciones oportunistas como TXP, meningitis, encefalitis, encefalopatía, neuropatías y complejo demencia-SIDA entre otras; así como alteraciones electrofisiológicas que pueden causar fenómenos de crisis en el paciente VIH (88,89).

En el período de estudio ingresaron 188 pacientes por convulsión. La distribución anual de los mismos, muestra que la mayoría de los casos se produjeron entre los años 1995 y 1998; coincidiendo con la mayor incidencia de infecciones por el VIH en nuestro país (90).

6.3 Estudio del proceso de convulsión

Las tasas de incidencia de ingreso hospitalario por esta causa son altas, y como era de prever muy superiores a las de la población general del área geográfica del estudio. Por ejemplo, en el año 1999 la tasa de ingreso por convulsión en la población general fue de 59.31/100000 y en la población VIH fue de 855.8. Hay que hacer constar que la estimación de la población VIH en el área poblacional del departamento de salud se realizó ajustando dicha población a la tasa de infección VIH de la zona geográfica, que se estima 0.35% (19). El número de ingresos comienza a reducirse a partir del año 2000, es más que probable que la simplificación en los tratamientos, los esfuerzos de los clínicos y de las organizaciones no gubernamentales en la necesidad de fomentar la adherencia terapéutica, así como las campañas de reducción de daños en los adictos a droga por vía parenteral, sin olvidar el mejor conocimiento de la enfermedad por los clínicos, fueran el conjunto de factores que se correlacionaran con una mejoría inmunológica en la población VIH del área.

La estancia media del ingreso por convulsión, en los pacientes VIH fue de 11.74 días. Un 60.64% (114/188) de los pacientes estuvieron ingresados entre 1 y 10 días, un 22.87% (43/188) lo estuvieron entre 11 y 20 días y un 16.49% (31/188) estuvieron ingresados más de 20 días. En los pacientes no VIH que también ingresaron por convulsión, el tiempo de ingreso no superaba los 2 días, probablemente debido a la menor complejidad del diagnóstico etiológico de la convulsión.

Además de los costos hospitalarios, la diversidad de pruebas analíticas y de imagen destinadas al diagnóstico etiológico de la convulsión suponen un aumento del costo asistencial como se refleja en los análisis de los pesos relativos asociados a los grupos relacionados con el diagnóstico.

Hemos analizado los pesos relativos de los grupos relacionados con el diagnóstico en el paciente no VIH y comprobado que la convulsión en un paciente VIH es muy superior al del paciente no VIH. A modo de ejemplo, en el análisis hecho por la unidad de documentación clínica de nuestro hospital, el PR de un cuadro de convulsión con múltiples infecciones mayores con TBC es 3.04 en el paciente no VIH y de 6.9 en el paciente VIH, con un coste de 8416.59 euros; en la misma situación de convulsión con múltiples infecciones mayores sin TBC esta diferencia aún es más elevada: PR en no VIH: 2.25 y en VIH 6.75, con un coste de 8084.78 euros. Este coste en euros se calcula dentro del periodo comprendido entre su ingreso y el alta hospitalaria en dicho centro, incluyendo la atención recibida en urgencias, siempre que el internamiento del paciente implique pernocta en el hospital. Los GRD que determinan la medida de la complejidad media de los pacientes atendidos en los hospitales, y los pesos relativos, que miden nivel de consumo de recursos atribuible a cada tipo o grupo de pacientes, están considerablemente aumentados en el caso de los pacientes VIH /SIDA. Cada GRD lleva asociado un peso relativo que representa el coste previsible de este tipo de pacientes y su relación al coste medio de todos los pacientes de hospitalización de agudos (91).

Las convulsiones y la epilepsia son un síntoma neurológico relevante en pacientes infectados por VIH que se producen frecuentemente en la fase aguda de la enfermedad (67). En el presente estudio un 32.45% de los pacientes tenían evidencia de haber sufrido crisis convulsivas anteriores y a un 39% de ellos se les había prescrito tratamiento anticonvulsivante sin que podamos confirmar el grado de adherencia al mismo.

En presente estudio, las crisis generalizadas y las crisis parciales se dieron casi por igual mientras que en los pacientes no VIH predominan las crisis generalizadas (89). Debe hacerse constar que en la mayoría de los casos la información de las características de la convulsión no se pudo obtener o se hizo de forma diferida por familiares y en forma tardía, lo que podría llevar a un sesgo a la hora de diagnosticar el tipo de crisis.

La identificación de la etiología de la causa de convulsión en el paciente VIH es muy dispar. Existen estudios que identifican la causa de la convulsión en un alto porcentaje, y por el contrario en otros no la encuentran o la evidencian en porcentajes igualmente altos (92-96). En algunos casos de etiología incierta, la crisis se ha atribuido a la propia infección por VIH (93-96). Esta acción se ha intentado explicar por un desequilibrio entre neurotransmisores excitadores e inhibidores que producirían neurotoxicidad y consecuentemente la predisposición del individuo a tener crisis (97).

Como hemos comentado más de la mitad de los pacientes presentaba a su ingreso menos de 50 CD4, y prácticamente la mayoría tenía menos de 200 CD4. Diversos estudios han relacionado la severa situación inmunológica con la presencia de crisis convulsiva (86).

Prácticamente todos los pacientes mostraban infección pasada por el virus de Epstein Baar, IgG fue positiva en casi el 90%; en ningún caso estábamos en la presencia de una infección. Un 49.15% por el *Toxoplasma gondii* y un 74.42% tuvieron una IgG positiva para CMV.

La coinfección por virus hepatotropos B y C se mostró en un elevado número de pacientes coinfectados por este último virus. La coinfección por virus C estaba presente en casi el 90% de los pacientes estudiados. Esto tiene una gran importancia en la supervivencia de los pacientes coinfectados, ya que la historia natural del VHC se ve modificada ante la presencia del VIH presentando una más rápida evolución a cirrosis y mayor riesgo de toxicidad hepática del

tratamiento antirretroviral. Lo que los hace más susceptibles de presentar encefalopatía hepática y otras descompensaciones (98). En el momento actual el fallo hepático crónico por el virus C se ha convertido en la segunda causa de muerte de los pacientes VIH españoles.

La coinfección con el virus B tiene menos impacto ya que mientras el VHC se cronifica entre el 60-70% de las infecciones agudas, el virus de la hepatitis B se cronifica en un adulto alrededor del 5% (99). Además varios de los análogos de los nucleótidos (en estos momentos los más utilizados) que se instauran para el tratamiento del VIH tienen una intensa eficacia frente al VHB.

En el presente trabajo, el primero de los factores como causa de convulsión fue el abuso de sustancias tóxicas. Según datos ya conocidos, se sabe que el uso de drogas, tanto por toxicidad como por privación son causa frecuente de convulsión en pacientes VIH (89). En 75 pacientes se tenía constancia de consumo de drogas, treinta de ellos por declaración tacita y en 45 por determinaciones de niveles en plasma y orina que confirmaron su presencia, esto hizo que el consumo de tóxicos y la privación de sustancias fueran la segunda y tercera causa de ingreso por convulsión respectivamente. La sustancia cuya privación originó más ingresos fue la BZD. Estudios realizados en drogodependientes muestran un consumo muy elevado de las mismas (100), muy superior al consumo de la población general, que verdaderamente también es elevado. Se ha estimado que la prevalencia del consumo de psicofármacos se sitúa en torno al 21%, y que el 68% de las prescripciones que realiza un médico de APS corresponden al grupo de las BZD (101).

Las LOEs, de etiología diversas, supusieron un tercio de las causas de convulsión en nuestro estudio y es la toxoplasmosis cerebral la causa mayoritaria (72.58%).

Entre las causas no LOE las infecciones oportunistas fueron la segunda causa de convulsión tras la toxicidad o privación de drogas. Veintitrés (12.23%) pacientes convulsionaron a

consecuencia de infección por tuberculosis, otras causas en menor proporción fueron las encefalopatías, leucoencefalopatía multifocal progresiva y en menor número la meningoencefalitis.

Dispusimos de las siguientes pruebas de imagen para el diagnóstico de la posible etiología de la convulsión en 133 pacientes. A 48 se les realizó TAC, a 14 RM y en 71 dispusimos de las dos pruebas TAC y RM. En los pacientes a los que se pidió ambas pruebas, los resultados fueron coincidentes en el 58% de los casos.

A pesar que algunos autores describen que EEG es relativamente poco eficaz en el ámbito de las crisis asociadas con la infección por VIH, en nuestro estudio el EEG se mostró eficaz en un porcentaje del 60% de los casos para el diagnóstico de la convulsión al permitimos observar trazados lentificados con actividad irritativa y los llamados trazados post status epiléptico o fases tardías de los mismos. Estas diferencias de sensibilidad del EEG tienen que ver con las distintas variables técnicas y humanas de los centros hospitalarios (102).

La toxoplasmosis cerebral fue la causa de convulsión en 45 pacientes (23.94%). Estos datos concuerdan con otros estudios en los que se estima que entre un 18% y un 25% de los pacientes con TXP tendrán crisis convulsivas; ya que la TXP es la causa más frecuente de lesiones intracraneales de masa en pacientes con SIDA (89,92). Como se ha comentado antes, mayoritariamente los pacientes de nuestro estudio tenían seroconversión (IgG+) de infección por *Toxoplasma gondii* y además el grado de inmunosupresión de los mismos era evidente. La toxoplasmosis cerebral se produce al reactivarse focos toxoplásmicos cerebrales en presencia de inmunosupresión severa.

La presencia de LOEs cerebrales únicas nos plantea el diagnóstico diferencial con el linfoma cerebral primario en los pacientes VIH. Siete casos fueron diagnósticos de linfoma cerebral primario, que es la segunda causa más común de lesiones de masa asociadas a SIDA (89).

El siguiente agente causante de convulsión fue el tuberculoma, seguido de los abscesos bacterianos hallados en tan sólo un paciente.

A un porcentaje de un 39.34% se le había prescrito medicación anticonvulsivante con anterioridad, la mayoría de ellos confesaban haber dejado de tomarlos y coincidía con aquellos que también abandonaron el TARV. La falta de adherencia al tratamiento era la causa más frecuente de fallo virológico, algunos de estos factores que estaban implicados en ese abandono era la complejidad de las combinaciones de fármacos, y otros aspectos psicosociales. En el momento actual la mejoría del diseño de los nuevos fármacos, la menor toxicidad y la aparición de fórmulas simplificadas, ha supuesto un cumplimiento terapéutico mayor.

El análisis de la supervivencia de los pacientes tras su ingreso por convulsión se realizó con la curvas de KM durante los 12 meses posteriores al ingreso. En el ingreso murieron un total de 22 pacientes. Se trataba de pacientes muy inmunosuprimidos que no tomaban o habían abandonado el tratamiento antirretroviral. La supervivencia al año fue del 81.91%. Cabe destacar, que a pesar de que la información que proporciona la curva de supervivencia es mucho más fiable que las tasas individuales que se han utilizado para calcularla, se pueden producir en ésta grandes saltos o grandes zonas planas, cuyo intento de explicación puede ser complicado, sobre todo si el número de pacientes que permanecen es pequeño, como en nuestro caso. Esta advertencia cobra especial importancia en las zonas de la derecha de la curva donde el efectivo de muestra puede ser muy pequeño. También hay que tener en cuenta que es un período de seguimiento largo, y en algunos casos no aparece ningún suceso, por ello hemos estudiado la curva en su aspecto general y no en sus extremos, donde la estimación es menos precisa (103).

Como ya se sabe, desde la introducción del TARV se ha producido una mejora tanto en la mortalidad como en la morbilidad de los pacientes con VIH, modificándose así los patrones de ingresos en los hospitales, disminuyendo estos de forma progresiva así como el tiempo de

ingreso, probablemente debido a la disminución en la incidencia de casos de SIDA y al aumento en los niveles de CD4. A pesar de ello, la incidencia de efectos adversos serios en pacientes que inician con TARV se produce entre un 10 y un 15% de los casos (104). Aunque la incidencia de los efectos adversos serios puede llegar al 15%, se observa una mayor supervivencia del grupo tratado frente al no tratado, tal y como muestran figuras XXIV y XXV (comparación de la supervivencia de los grupos tratados y no tratados según demuestra el análisis de Kaplan-Meier). Esto confirma la eficacia del TARV.

De la comparación de la época preTARV y TARV, los porcentajes hombre y mujer se mantienen sin diferencias significativas respecto a los datos globales. En cuanto a la edad, esta fue significativamente menor en la época preTARV, posiblemente debido a que la mayor parte de los diagnósticos fueron en esta época.

Al igual que ocurre en los datos generales del estudio, la práctica de riesgo mayoritaria es UDVP. No hay diferencias significativas entre ambas épocas.

En cuanto a los años con VIH, hubo un porcentaje mayor de pacientes conviviendo con el VIH más de 10 años en los pacientes ingresados en la época TARV. Esto probablemente se debe a que la mayoría fueron diagnosticados al mismo tiempo, pero como es de esperar los que ingresan en años anteriores padecen menos tiempo la enfermedad.

Se observó una variación en los datos analíticos de CD4, predominando en la época preTARV, los niveles de $CD4 < 50$ cél/ μ l y en la época TARV los niveles por encima de 200cél/ μ l.

Además la mayor parte de pacientes en los que pudo determinarse la carga viral del VIH tenían carga viral detectable.

La explicación a estos valores es que las terapias anteriores al año 1996 no eran tan eficaces como las terapias posteriores a esta fecha (TARV), además los pacientes demostraron un mal

cumplimiento a los tratamientos; como es sabido, el problema de la adherencia terapéutica es la principal causa de fallo virológico y el principal causante de las resistencias del VIH a los antirretrovirales.

En la época preTARV hay más pacientes en estadio C, mientras que en la época TARV predominan los pacientes en estadios A y B con diferencias significativas. Esto se debe a que el riesgo de avance a SIDA o muerte en la época TARV disminuye notablemente respecto a la época anterior, como demuestran ensayos clínicos llevados a cabo en varios países (105-108).

Respecto a las infecciones oportunistas, en la época preTARV se dio más LMP, TXP, meningoencefalitis/encefalitis sólo la LMP fue estadísticamente significativa respecto a la época TARV. La prevalencia de TXP cerebral, tanto en este como en otros estudios es relativamente elevada. Esto posiblemente se debe al cambio en antirretrovirales, más efectivos que los de los años anteriores. En la época TARV, se dieron más otros tipos de infecciones como neumonías y candidiasis, posiblemente debido al mejor control de la enfermedad por la introducción del TARV, por ello el porcentaje de ingresos por convulsión debido a infección ha disminuido de forma significativa entre la época preTARV y TARV (109).

El porcentaje de consumo de tóxicos como causa de ingreso y la privación de sustancias fue significativamente mayor en la época TARV, seguramente debido a que este tipo de terapia frena las infecciones pero no causas ajenas al VIH como la drogodependencia.

7. CONCLUSIONES

1. Los pacientes VIH que han presentado convulsión presentan el perfil de haber adquirido la infección por adicción por drogas por vía parenteral, ser mayoritariamente hombres y con alto porcentaje de adicción de drogas ilícitas; inmunosupresión severa y muy alta proporción de coinfección por virus hepatotropos. Además son pacientes poco adherentes al tratamiento.
2. La mayor frecuencia de ingreso por convulsión se produjo en el quinquenio 1986-1991 (época de tratamiento antirretroviral ineficaz). En cualquier caso, la incidencia de convulsión como causa de ingreso en los pacientes VIH fue muy superior a la población general del área geográfica del área que hemos estudiado.
3. En más de un 60% de los casos de ingreso por convulsión no se objetivó lesiones ocupantes de espacio. Siendo el TXP el agente mayoritariamente causal de las patologías relacionadas con convulsión capaces de producir LOEs cerebrales. Un 25% de las convulsiones fueron debidas al abuso y o privación de sustancias tóxicas.
4. Los tipos de crisis más comunes fueron parciales simples y generalizadas tónico-clónicas, y casi un 40% de los pacientes tenía antecedentes de convulsión.
5. En la época TARV se redujo el número de ingresos por convulsión. A pesar de disponer de tratamientos eficaces más de la mitad no estaban recibiendo terapia o la habían abandonado por decisión propia.

6. En cinco pacientes fue necesario obtener muestras de tejido cerebral mediante biopsia estereotáctica. Las razones de esta baja frecuencia fueron los datos aportados por las pruebas de imagen y en otros casos las condiciones de gravedad de los pacientes en el momento del ingreso.

7. El peso y el costo del paciente VIH que ingresa por convulsión ajustados a las variables del año en que se produjeron es alto. Entre dos y tres veces el que supone un paciente VIH negativo.

8. Más del 40% de los pacientes se pierde su seguimiento en los 12 meses subsiguientes al episodio del ingreso. De ellos un 84% fallecen en este intervalo.

8. BIBLIOGRAFÍA

(1) Montagnier L, Gallo R. The Discovery of HIV as the Cause of AIDS. *N Engl J Med* 2003; 349;24 (dec): 2283-5.

(2) Jetzt, AE, Yu H, Klarmann GJ, Ron Y, Preston BD, Dougherty JP. High rate of recombination throughout the human immunodeficiency virus type 1 genome. *J. Virol.* 2000; 74:1234–1240.

(3) James MM, Wang L, Musoke P, Donnell D, Fogel J, Towler WI, Khaki L, Nakabiito C, Jackson JB, Eshleman SH. Association of HIV Diversity and Survival in HIV-Infected Ugandan Infants. *PLoS One.* 2011 Apr 14;6(4):e18642.

(4) Greene WC, Peterlin BM. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: basic science as a passport to future therapy. *Nat Med* 2002; 8: 673-680.

(5) De Clercq E. Antiviral therapy for human immunodeficiency virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 1995 Apr;8(2):200-39.

(6) Nisole S, Saïb A. Early steps of retrovirus replicative cycle. *Retrovirology.* 2004 May 14;1:9:1-20.

(7) Rohr O, Marban C, Aunis D, Schaeffer E. Regulation of HIV-1 gene transcription: from lymphocytes to microglial cells. *J Leukoc Biol.* 2003 Nov;74(5):736-49. Epub 2003 Aug 11.

- (8) Gowans JL, McGregor DD. The immunological activities of lymphocytes. *Progr Allergy* 1965; 9:1-78.
- (9) Miller JF, Soba D. Current concepts of the immunological function of the thymus. *Physiol. Rev* 1967 Jul;47(3):437-520.
- (10) Gamberale R. Ontogenia B: el delicado equilibrio entre la diversidad y la autoinmunidad. *Revista Química Viva*. 2004; 3: 84-95.
- (11) Sotrel A, Dal Canto MC. HIV-1 and its casual relationship to immunosuppression and nervous system disease in AIDS: a review. *Hum Pathol* 2000; 31: 1274-1298.
- (12) Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med*. 1996; 125: 257-264.
- (13) Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, Chesney M, Anderson J, Levy J, Kahn JO. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002; 24:1119-1129.
- (14) Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*. 1995; 373:123-126.
- (15) Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*. 1996:1167-1170.
- (16) Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Res Ther*. 2007 May 14;4:11.

(17) Centers for Disease Control (CDC). Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. Morb Mortal Wkly Rep. 1986 May 23;35(20):334-9.

(18) Centers for Disease Control (CDC). 1993 revised classification system for HIV infection and surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. Morb Mortal Wkly Rep 1992; 41(17):1-17.

(19) Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. Registro Nacional de casos de SIDA. Actualización a 30 de junio de 2012. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHsida_Junio2012.pdf

(20) UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012. ONUSIDA-OMS. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/global/2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf

(21) Ficha técnica Invirase 500mg comprimidos. Roche Farma S.A. 2005. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000113/WC500035084.pdf

(22) Ficha técnica Norvir 80mg/ml solución oral. Abbott. 2006. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000127/WC500028728.pdf

(23) Ficha técnica Crixivan 100 mg cáps duras. 2006.

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000128/WC500035730.pdf

(24) Ficha técnica Viracept 625 mg comprimidos recubiertos. 2003.

<http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/viracept-ft.pdf>

(25) Ficha técnica Agenerase 50mg cápsulas blandas. 2005.

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000264/WC500022929.pdf

(26) Ficha técnica Kaletra 133.3/33.3 mg cápsulas. 2006.

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000368/WC500039043.pdf

(27) Ficha técnica Reyataz 100 mg cápsulas duras. 2009.

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000494/WC500056380.pdf

(28) Ficha técnica Telzir 700 mg comprimidos recubiertos con película. 2004.

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000534/WC500035345.pdf

- (29) Ficha técnica Aptivus 250 mg cápsulas blandas. 2005.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000631/WC500025936.pdf
- (30) Ficha técnica Prezista 75 mg recubiertos con película. 2009.
http://www.emea.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000707/WC500041756.pdf
- (31) Ficha técnica Viread 245 mg comprimidos recubiertos con película. 2007.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf
- (32) Ficha técnica Retrovir 300 mg comprimidos recubiertos con película. 2006.
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61119&formato=pdf&formulario=FICHAS>
- (33) Ficha técnica Videx 100 mg comprimidos. 2007.
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=59905&formato=pdf&formulario=FICHAS>
- (34) Zapor MJ, Cozza KL, Wynn GH, Wortmann GW, Armstrong SC. Antiretrovirals, Part II: focus on non-protease inhibitor antiretrovirals (NRTIs, NNRTIs, and fusion inhibitors). Psychosomatics. 2004 Nov-Dec;45(6):524-35.
- (35) Ficha técnica Zerit 15 mg cápsula dura. 2006.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000110/WC500049165.pdf

(36) Ficha técnica Epivir 150 mg comprimidos con cubierta pelicular. 2001.

http://www.aemps.es/actividad/alertas/docs/EPIVIR_FT_12-2-03.pdf

(37) Ficha técnica Ziagen 300 mg comprimidos recubiertos con película. 2004.

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000252/WC500050343.pdf

(38) Ficha técnica Emtriva 200 mg cápsulas duras. 2008.

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000533/WC500055586.pdf

(39) Ficha técnica Viramune 200 mg cápsulas comprimidos. 2008.

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000183/WC500051481.pdf

(40) Ficha técnica Sustiva 50 mg cápsulas duras. 2009.

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000249/WC500058311.pdf

(41) Ficha técnica Intelence 100 mg comprimidos. 2009.

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000900/WC500034180.pdf

- (42) Ficha técnica Fuzeon 90 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable. 2008. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000514/WC500024744.pdf
- (43) Ficha técnica Celsentri 150 mg comprimidos recubiertos con película. 2007. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000811/WC500022190.pdf
- (44) Ficha técnica Isentress 400 mg comprimidos recubiertos con película. 2008. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000860/WC500037405.pdf
- (45) Powderly WG. Integrase inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010; 65 (12):2485-2488.
- (46) Guardiola JM, Soriano V. Tratamiento de la Infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones. Décima Edición. Ediciones Permanyer SL, Barcelona, 2007. ISBN: 978-84-96762-14-5
- (47) Mamidi A, Desimone JA, Pomerantz RJ. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neurovirol*. 2002; 8: 158-67.
- (48) Holloway RG, Kiebertz KD. Neurologic manifestations of human immunodeficiency virus infection. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 5ª ed. Vol 1. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1432-9.

- (49) Collazos J. Opportunistic infections of the CNS in patients with AIDS. Diagnosis and management. *CNS Drugs* 2003; 17 (12): 869-887.
- (50) Cohen BA. Neurologic manifestations of Toxoplasmosis in AIDS. *Semin Neurol* 1999;19:201-11.
- (51) Wild AM, Xuereb JH, Marks PV, Gleave JR. Computerized tomographic stereotaxy in the management of 200 consecutive intracranial mass lesions. Analysis of indications, benefits and outcome. *Br J Neurosurg*. 1990;4(5):407-15.
- (52) McArthur JC, Sacktor N, Selnes O. Human immunodeficiency Síndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 103-15.
- (53) Skiest DJ. Focal neurological disease in patients with Acquired Immunodeficiency Síndrome. *Clin Infect Dis* 2002;34:103-15.
- (54) Berger JR, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Semin Neurol* 1999;19:193-200.
- (55) Clifford DV. Opportunistic viral infections in the setting of Human Immunodeficiency Virus. *Semin neurol* 1999; 19: 185-92.
- (56) Corti M, Villafañe F, Trione N, Shtirbu R, Yampolsky C, Narbaitz M. Linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes con SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(6):332-6.
- (57) McArthur JC, Sacktor N, Selnes O. Human immunodeficiency virus associated dementia. *Semin Neurol* 1999;19:129-50.

(58) Whitley RJ, Gann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 2002; 359: 507-14.

(59) Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, Dismukes WE. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000 Apr; 30 (4):710-8.

(60) Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007 Oct 30;102 Suppl 1:75-85.

(61) Dichter MA. Emerging Concepts in the Pathogenesis of Epilepsy and Epileptogenesis. *Arch Neurol*. 2009 Apr;66(4):443-7.

(62) Lindl KA, Marks DR, Kolson DL, Jordan-Sciutto KL. HIV-associated neurocognitive disorder: pathogenesis and therapeutic opportunities. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010 Sep;5(3):294-309. Epub 2010 Apr 16.

(63) d'Arminio Monforte A, Duca PG, Vago L, Grassi MP, Moroni M. Decreasing incidence of CNS AIDS-defining events associated with antiretroviral therapy. *Neurology* 2000;54:1856-9.

(64) Antinori A. Evaluation and management of intracranial mass lesions in AIDS. Report the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998; 50:21-6.

(65) Lee KC, Garcia PA, Alldredge BK. Clinical features of status epilepticus in patients with HIV infection. *Neurol* 2005; 65:314-316.

- (66) Jennings HR, Romanelli F. The use of valproic acid in HIV-Positive Patients. *Ann Pharm* 1999 (33): 1113-1116.
- (67) Modi G, Modi M, Martinus I, Saffer D. New-onset seizures associated with HIV infection. *Neurol* 2000 (55): 1558-1561.
- (68) Garg RV. HIV infection and seizures. *Postgrad Med J* 1999;75:387-390.
- (69) Romanelli F, Jennings HR, Nath A, Ryan M, Berger J. Therapeutic dilemma. The use of anticonvulsants in HIV-positive individuals. *Neurol* 2000 (54): 1404-1407.
- (70) Bustamante SE. *Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes*. Ed. Del Cardo. 2003. Chile
- (71) Ferriols Lisart F. Revisión de los nuevos antiepilépticos en su aplicación clínica. *Farm Hosp* 1995; 19 (3): 127-132.
- (72) Chung A, Eiland L. Use of Second-Generation Antiepileptic Drugs in the Pediatric Population. *Pediatric Drugs* 2008: 10(4):217-254.
- (73) Molins A, Villanueva VE. Levetiracetam en el tratamiento de la epilepsia del adulto. Experiencia en monoterapia. *Rev Neurol* 2007; 45:331-333.
- (74) Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfänger N, Scharfenecker U, Stöhr T. Lacosamide: A Review of Preclinical Properties. 2007: *CNS Drug Reviews* 13(1):21-42.
- (75) Wong MC, Suite ND, Labar DR. Seizures in human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 1990;47:640-642.

(76) Lanska DJ. Epidemiology of human immunodeficiency virus infection and associated neurologic illness. *Semin Neurol* 1999; 19:105-11.

(77) Oliveros Cid A, Oliveros Juste A, Cid López MA. Crisis y epilepsia en el anciano. Capítulo 16. Calidad de vida y discapacidad del anciano epiléptico. Viguera editores. 2005. Pág. 169-196. Barcelona.

(78) Mauri JA, Vadillo FJ. Crisis y epilepsia en el anciano. Capítulo 17. Aspectos económicos de la epilepsia en el anciano. Viguera editores. 2005. Pág. 197-216. Barcelona

(79) Kutlay M, Kaya S, Topuz KV, Colak A, Demircan N, Ungoren K, Velioglu M. Radiological and scintigraphic evaluation versus stereotaxic biopsy for intracranial hypodense lesions: a comparative study. *Turk Neurosurg.* 2010 Apr;20(2):216-22. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.2091-09.1.

(80) Owen CM, Linskey ME. Frame-based stereotaxy in frameless era: current capabilities, relative role, and the positive- and negative predictive values of blood through the needle. *J Neurooncol.* 2009 May;93(1):139-49. Epub 2009 May 9.

(81) R Development Core Team (2009). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.

(82) Bedossa P, Poynard T. (1996) An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*, 24, 289-293.

(83) Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human

immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998 Mar 26;338(13):853-60.

(84) Barrios Flores LF. Origen y modelos de Programa de Intercambio de Jeringuillas (PIJ) en prisión. Rev Esp Sanid Penit 2003; 5: 21-29.

(85) Servicio del Plan del SIDA de la Dirección General de Salud Pública. I Plan del SIDA de la Comunidad Valenciana. 1997. Ed. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Direcció General de Salut Pública. Valencia

(86) Van Paesschen W, Bodian C, Maker H. Metabolic abnormalities and new-onset seizures in human immunodeficiency virus-seropositive patients. Epilepsia. 1995;36:146-150

(87) Gatell JM. The characteristics of the opportunistic infections associated with AIDS: tuberculosis and toxoplasmosis. Rev Clin Esp. 1990 May;186(8):405-6.

(88) Kenedi CA, Joynt KE, Goforth HW. Comorbid HIV encephalopathy and cocaine use as risk factor for new-onset seizure disorders. CNS Spectr. 2008; 13(3): 230-234.

(89) Satishchandra P, Sinha S. Seizures in HIV-seropositive individuals: NIMHANS experience and review. Epilepsia. 2008 Aug;49 Suppl 6:33-41. Review.

(90) Bermúdez MP, Teva I. Situación actual del SIDA en España: análisis de las diferencias entre comunidades autónomas. IJCHP 2004, Vol. 4, Nº 3, pp. 553-570

(91) Documento Oficial de la Comunidad Valenciana. Num. 5922/29.12.2008.

http://www.docv.gva.es/datos/2008/12/29/pdf/2008_14964.pdf

- (92) Pascual-Sedano B, Iranzo A, Martí-Fábregas J, Domingo P, Escartin A, Fuster M, Barrio JL, Sampedro MA. Prospective study of new-onset seizures in patients with human immunodeficiency virus infection. Etiologic and clinical aspects. *Arch neurol* 1999; 56:609-612.
- (93) Bartolomei F, Pellegrino P, Dhiver C, Quilichini R, Gastaut JA, Gastaut JL. Crises d'épilepsie au cours de l'infection par le VIH: 52 observations. *Presse Med*. 1991; 20:2135-2138.
- (94) Holtzman DM, Kaku DA, So YT. New-onset seizures associated with human immunodeficiency virus infection: causation and clinical features in 100 cases. *Am J Med*. 1989;87:173-177.
- (95) Aronow HA, Feraru ER, Lipton RB. New-onset seizures in AIDS patients: etiology, prognosis and treatment. *Neurology*. 1989;39 (suppl 1):688.
- (96) Rosenbaum GS, Klein NC, Cunha BA. Early seizures in patients with acquired immunodeficiency syndrome without mass lesions. *Heart Lung*. 1989;18:526-529.
- (97) Delanty N, Vaughan CJ, French JA. Medical causes of seizures. *Lancet*. 1998; 352:383-390.
- (98) Ruiz-Sancho A, Soriano V. HIV and HCV Coinfection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:335-46.

(99) Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P. Viral hepatitis and HIV co-infection.

Antiviral Res. 2010 Jan;85(1):303-15. Epub 2009 Nov 1.

(100) Gutiérrez Fraile M. Benzodiazepinas: controversias de actualidad. En Casas M., Gutiérrez M. y San L. "Adicción a Psicofármacos" Bilbao. Ediciones en Neurociencias. 1993.

(101) Mateo R, Rupérez O, Hernando MA, Delgado MA, Sánchez R. Consumo de psicofármacos en atención primaria. Aten Primaria 1997; 19: 47-50

(102) Chadha DS, Handa A, Sharma SK, Varadaraulu P, Singh AP. Seizures in patients with human immunodeficiency virus infection. J Assoc Physicians India 2000; 48:573-6.

(103) Kleinbaum DG. Statistics in the health sciences: Survival analysis. New York: Springer_Verlag; 1996.

(104) Mocroft A, Monforte A, Kirk O, Johnson MA, Friis-Moller N, Banhegyi D, Blaxhult A, Mulcahy F, Gatell JM, Lundgren JD, EuroSIDA study group. Changes in hospital admissions across Europe: 1995-2003. Results from the EuroSIDA study. HIV Med. 2004 Nov;5(6):437-47.

(105) Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. BMJ. 2002 Mar 30;324(7340):757.

(106) Kawado M, Hashimoto S, Yamaguchi T, Oka S, Yoshizaki K, Kimura S, Fukutake K, Higasa S, Shirasaka T. Difference of progression to AIDS according to CD4 cell count, plasma HIV RNA level and the use of antiretroviral therapy among HIV patients infected through blood products in Japan. J Epidemiol. 2006 May;16(3):101-6.

(107) Badri M, Bekker LG, Orrell C, Pitt J, Cilliers F, Wood R. Initiating highly active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: an assessment of the revised World Health Organization scaling-up guidelines. *AIDS*. 18(8):1159-1168, May 21, 2004.

(108) Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, Rickenbach M, Robins JM, Egger M, Swiss HIV Cohort Study. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet*. 2005 Jul 30-Aug 5;366(9483):378-84.

(109) Pascual-Sedano B, Iranzo A, Martí-Fàbregas J, Domingo P, Escartin A, Fuster M, Barrio JL, Sambeat MA. Prospective study of new-onset seizures in patients with human immunodeficiency virus infection: etiologic and clinical aspects. *Arch Neurol* 1999; 56:609-12.