



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”
ESCUELA DE MEDICINA**

TÍTULO: TOXOPLASMOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN
PACIENTES VIH POSITIVO DEL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA AÑO
2016.

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR:

CARLOS ANDRÉS HIDALGO BERMÚDEZ.

TUTOR:

DR. WASHINGTON ALEMÁN ESPINOZA.

SAMBORONDON, OCTUBRE 2018.

APROBACIÓN DEL TUTOR

HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil 5 de Octubre del 2018

Yo Dr. Washington Alemán, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "TOXOPLASMOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES VIH POSITIVO DEL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA AÑO 2018" presentado por el alumno Carlos Andrés Hidalgo Bermúdez egresado de la carrera de Medicina,

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de Mayo del 2017 a Octubre 5 del 2018 en el hospital en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña de la Ciudad de Guayaquil.


Dr. Washington Alemán E.
CLINICO INFECTOLOGO
Reg. San. 2988
MSP. Libro VI Folio 450 N° 2911

Dr. Washington Alemán

Reg. Médico #

DEDICATORIA

Dedico este trabajo al creador de todas las cosas, por haberme dado la vida y permitirme llegar hasta esta etapa de mi vida tan importante como mi formación profesional.

A mis padres por ser el pilar más importante y por su apoyo incondicional.

A mi hermano que siempre ha estado junto a mi brindándome su apoyo.

A mi familia en general por siempre apoyarme, por estar en los buenos y malos momentos.

A mis compañeros que se convirtieron en mis amigos durante esta etapa del pregrado sin ustedes no lo hubiera logrado.

A mis amigos Aldo Costa y Diego Rosado por su valioso apoyo durante toda mi formación como profesional y en este proyecto.

A mis compañeros de internado que se volvieron mis amigos a lo largo de tan grata experiencia, por todas esas guardias compartidas y días de estudio para aprobar todas las rotaciones.

RECONOCIMIENTO

Gracias a todos los docentes que formaron parte de mi formación como profesional en especial a mi tutor el Dr. Washington Alemán por todo el asesoramiento y guía durante este trabajo de tesis.

A todo el personal que forma parte de la facultad de medicina que me ayudaron y apoyaron durante todos estos años de estudio.

TABLA DE CONTENIDO

APROBACIÓN DEL TUTOR.....	II
DEDICATORIA.....	III
RECONOCIMIENTO.....	IV
ÍNDICE DE TABLAS.....	VII
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	VIII
RESUMEN.....	IX
INTRODUCCIÓN.....	X
CAPÍTULO 1: ANTECEDENTES.....	- 1 -
1.1 TOXOPLASMOSIS DEL SNC: ANTECEDENTES.....	- 1 -
1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	- 12 -
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	- 5 -
1.4 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	- 7 -
1.5 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS O PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	- 7 -
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL.....	- 8 -
2.1 TOXOPLASMOSIS.....	- 8 -
2.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	- 9 -
2.3 TRASMISIÓN DEL PARÁSITO Y SU CICLO.....	- 11 -
2.4 DIAGNÓSTICO.....	- 12 -
2.4.1 SEROLOGÍA.....	- 13 -
2.4.2 ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS.....	- 14 -
2.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	- 19 -
2.6 TRATAMIENTO.....	- 21 -
2.7 PREVENCIÓN.....	- 23 -
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA.....	- 26 -
3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	- 26 -
3.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	- 26 -
3.1.2 ALCANCE.....	- 26 -
3.1.3 LUGAR DE INVESTIGACIÓN.....	- 26 -
3.1.4 PERIODO DE LA INVESTIGACIÓN.....	- 26 -
3.1.5 RECURSOS EMPLEADOS.....	- 26 -
3.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	- 27 -
3.3 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	- 28 -
3.3.1 POBLACIÓN.....	- 28 -

3.3.2	MUESTRA.....	- 28 -
3.3.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	- 28 -
3.3.4	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	- 29 -
3.4	MÉTODOS E INSTRUMENTOS.....	- 29 -
3.4.1	MÉTODOS	- 29 -
3.4.2	INSTRUMENTOS.....	- 30 -
3.4.3	TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS.....	- 30 -
3.5	CRONOGRAMA	- 31 -
3.6	ASPECTOS ÉTICOS	- 31 -
	CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	- 32 -
	CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES	- 40 -
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	- 41 -
	ANEXOS.....	- 51 -

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Hallazgos más comunes de toxoplasmosis del SNC en TC y RM. TC, tomografía computada; RM, resonancia magnética; sc, sin contraste; cc, con contraste. Fuente: el autor.	- 19 -
Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de los síntomas y signos obtenidos de los registros clínicos. Fuente: Autor.	- 34 -
Tabla 3. Frecuencia y porcentajes de las lesiones principales encontradas en los estudios de imágenes. Fuente: Autor.	- 34 -
Tabla 4. Frecuencia y porcentaje de lesiones según su localización en estudios de imágenes. Fuente: Autor.	- 35 -
Tabla 5. Características individuales de las lesiones halladas en estudios de neuroimagen. Fuente: Autor.	- 36 -

ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Figura 1.** Imagen hipodensa con edema peri-lesional consistente con toxoplasmosis del SNC en TC. Autor: Radiopedia.org (57). - 15 -
- Figura 2.** Secuencias T1 sin contraste (superior izquierda), T1 con contraste (superior derecha), T2 (inferior izquierda) y FLAIR (inferior derecha), donde se evidencia lesión consistente con toxoplasmosis cerebral. Autor: Radiopedia.org (62). - 16 -
- Figura 3.** Imagen en RM corte coronal en T1 post-contraste muestra un signo característico de diana excéntrico característica de toxoplasmosis del SNC en el lóbulo frontal derecho (flecha). Autor: Radiopedia.org (62). - 17 -
-
- Figura 4.** Secuencia de T1 con contraste de RM, mostrando múltiples imágenes hipointensas que realzan al contraste en patrón de anillo. Autor: Radiopedia.org (62). - 18 -
- Figura 5:** Diagrama de flujo de pacientes..... - 32 -

RESUMEN

La toxoplasmosis es la infección más frecuente que afecta el Sistema Nervioso Central (SNC) en los pacientes con VIH quienes no reciben profilaxis apropiada y quienes no se encuentran con terapia antiretroviral de alta eficacia causada por *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*). La inmunodepresión producto de la infección del VIH es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la toxoplasmosis cerebral. El objetivo del estudio es determinar las características clínicas e imagenológicas de la toxoplasmosis del SNC en pacientes admitidos en el Hospital de Infectología con VIH. Mediante un estudio retrospectivo transversal de alcance descriptivo, se analizaron los registros clínicos de los pacientes con toxoplasmosis del SNC en el periodo enero a diciembre 2016. De 289 pacientes con VIH, luego de aplicarse los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 74 registros clínicos para su análisis. El síntoma más común fue la cefalea en el 60,8% seguida de convulsión en un 48,6% y Paresia/Plejía 44,6%. Las principales lesiones encontradas en los estudios de imágenes fueron: abscesos (95,9%). La localización más frecuente de las lesiones fue en los ganglios basales 39 (52,7%), frontal 27(36,5%), parietal 19 (25,7%), tálamo 19 (25,7%) y cerebelo en 17 pacientes (23%). El presente estudio permite elaborar un perfil clínico e imagenológico del paciente con sospecha de toxoplasmosis del SNC en países de escasos recursos a través de herramientas clínicas y estudio de imágenes que puedan brindarnos una alta presunción clínica.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es la infección del sistema nervioso central más común en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que no han recibido profilaxis apropiada (1). La prevalencia de infección por *Toxoplasma gondii* varía sustancialmente entre las diferentes regiones del planeta, y existen factores como desarrollo, infraestructura sanitaria, áreas tropicales que influyen (2). Se han encontrado variaciones desde el 11 % en países desarrollados como los Estados Unidos a más del 80 % en ciertos países europeos, Latinoamérica y África (3). Las personas inmunocompetentes con toxoplasmosis primaria son usualmente asintomáticas y las infecciones latentes pueden persistir por el resto de la vida del huésped, por el contrario en pacientes inmunosuprimidos quienes están afectados la inmunidad celular como en el caso de los pacientes VIH el parásito puede reactivarse y causar enfermedad usualmente cuando el recuento de CD4 está debajo de 100 cel/ul. La probabilidad de desarrollar toxoplasmosis reactiva es de un 30% en pacientes que son serológicamente positivos y el sitio de mayor reactivación es el sistema nervioso central. (2).

En el año 2012 se estimó que 1,5 millones de personas (adultos y niños) mostraban reactividad positiva al VIH con una prevalencia global estimada de 0,2 a 0,7% en América Latina (4). En Ecuador se ha estimado una prevalencia del 0,6% de serorreactividad al VIH con una dominancia en hombres sobre las mujeres (0,2/0,1) (4). La prevalencia de toxoplasmosis en América Latina es difícil de poder establecerla, pero existen estudios con reportes como en donantes de sangre cubanos donde se pudo detectar anticuerpos IgG de toxoplasma gondii del alrededor del 73,43% (82). Además, es necesario indicar la variabilidad

de esta seropositividad con la edad ya que la misma incrementa con el transcurso de los años.

El presente estudio surge como respuesta a la necesidad de poseer herramientas que nos permitan orientar un mejor diagnóstico presuntivo clínico e imagenológico sobretodo en países de escasos recursos como es el Ecuador.

CAPÍTULO 1: ANTECEDENTES

1.1 TOXOPLASMOSIS DEL SNC: ANTECEDENTES

La toxoplasmosis cerebral es una enfermedad antigua que ha recobrado su importancia desde el punto de vista epidemiológico con la aparición del VIH. Históricamente, las descripciones de la infección del SNC por el parásito, no han sufrido varios cambios importantes desde sus primeros reportes en la literatura (5). De la misma forma, los hallazgos en estudios de imágenes, únicamente han variado en cuanto a la aparición de nuevas técnicas y modalidades de imágenes; sin embargo las características particulares descritas de la toxoplasmosis cerebral siguen siendo las mismas (6) (7). Desde imágenes simples como tomografías, pasando por la resonancia magnética hasta llegar a la tomografía por emisión de positrones, todas las técnicas de imágenes ayudan a proporcionar un diagnóstico más rápido con el fin de ofrecer tratamiento necesario (8).

El diagnóstico de toxoplasmosis cerebral representa un desafío en pacientes reactivos al VIH. Se ha descrito incluso presentaciones clínicas que sugieren un evento cerebrovascular (9). Sin embargo, con el paso de los años se ha perfeccionado el diagnóstico con técnicas modernizadas que, junto con el avance en la tecnología de las imágenes, permiten un diagnóstico más preciso y rápido.

Recientemente se ha propuesto el estudio de antígenos denominados excretorios/secretorios, los cuales desencadenan una reacción humoral en pacientes en los cuales se reactiva la toxoplasmosis. La IgG4, que aumenta su expresión al contacto con los antígenos, es el anticuerpo más específico y sensible para toxoplasmosis cerebral en VIH

(10).

Dentro de algunos años, estos métodos diagnósticos mencionados con anterioridad, y muchos otros más, formarán parte de las herramientas cotidianas de diagnóstico. Mientras tanto en países en vías de desarrollo, las armas diagnósticas seguirán siendo la constelación de signos y síntomas, sumada a los hallazgos en una imagen simple junto con el contexto epidemiológico del paciente para llegar al diagnóstico.

1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

En América latina existen alrededor de 1,7 millones de personas infectadas con el virus del VIH entre las cuales 40000 son niños y adolescentes en el año 2014 (11). La epidemia afecta en mayor proporción a los hombres de la región con un número de casos de 1,1 millones y además alrededor de 100 000 personas entre la edad de 15-25 años padecen de este virus. Se reportan anualmente un aproximado de 140 000 casos nuevos en América del Sur los cuales se atribuyen a un bajo desarrollo económico y social, inequidades en el género y baja educación sexual en la práctica de tener relaciones sin preservativo (12).

En el Ecuador existen alrededor de 29 000 [23 000 - 35 000] casos VIH positivo según lo informa el Ministerio de Salud Pública (MSP) de la República del Ecuador, que representan el principal grupo de riesgo para la toxoplasmosis del SNC (13). Según el Informe del UNAIDS del año 2015, Ecuador tiene una epidemia creciente de VIH/SIDA. En el 2015 se estimó una mortalidad por SIDA de al menos 1000 personas al año (13). En el año 2010 se notificaron 1.301 casos de SIDA y 3.966 de VIH. En lo que respecta a defunciones, el número se ha mantenido en alrededor de 700 muertes entre 2006 y 2010. La provincia del Guayas es la que cuenta con un mayor número de casos con un porcentaje de 48% a 78% (14,15).

La inmunodepresión severa causada por el VIH y áreas endémicas de infección por toxoplasmosis son el principal factor de riesgo para la reactivación y afectación del SNC convirtiéndose en la principal enfermedad oportunista en el SNC con VIH. Esta afectación es más evidente en países donde se retarda el inicio de las terapias antirretrovirales y por consiguiente se permite que los pacientes lleguen a etapas avanzadas de inmunodepresión agregándole también en muchos casos la ausencia de profilaxis primaria con cotrimoxazol la misma que ayudaría a evitar la reactivación de *Toxoplasma gondii*. La toxoplasmosis del SNC es una enfermedad definitoria de SIDA que refleja un estado avanzado en la infección por el VIH. La toxoplasmosis del SNC tiene una alta importancia tanto por la inmunodepresión severa resultado del deterioro inmunológico causado por el VIH, así como de las lesiones que pueden ser producidas por el toxoplasma en el cerebro que pueden ir desde afecciones leves hasta lesiones severas del sistema nervioso central y la muerte. La alta prevalencia de infección por toxoplasma en la población general se correlaciona con ser la principal infección oportunista por reactivación de la enfermedad (16,17).

La prevalencia reportada antes del TARV era de 40% y en la era del TARV es del 34%, que sigue siendo una prevalencia relativamente alta (18). Las causas de que la prevalencia no haya declinado de forma impactante se puede deber, según un estudio, al pobre porcentaje de pacientes que reciben esta terapia. Se determinó que únicamente un 17% de pacientes recibían el TARV y este problema puede constituir la mayoría de los casos en países en vías de desarrollo como el nuestro (19,20).

La información de la toxoplasmosis en Ecuador proviene de 2 estudios publicados como artículos científicos y una tesis de pre-grado. El primer estudio es un análisis retrospectivo de casos donde se incluyó 23

pacientes de los servicios de Medicina Interna y Neurología del Hospital general “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” de Guayaquil en el periodo 1998 -2003 (21). Tomando en cuenta los pacientes con SIDA con manifestaciones neurológicas del estudio (n=96), la prevalencia de toxoplasmosis del SNC en este grupo de pacientes fue de 23,9%. El cuadro clínico más frecuente fue la cefalea en un 63%, seguido de estado confusional (53%), fiebre (50%) y convulsiones (23%). Sesenta y ocho por ciento presentaron signos focales, 18% trastornos del lenguaje y 15% corea. El recuento de CD4 (obtenido de 15 pacientes), mostró niveles por debajo de 200 células por mm³. En cuanto a las lesiones en estudios de imágenes 22 pacientes presentaron lesiones que se realzan con contraste, 78% en forma difusa y 17% en anillo. De los 23 pacientes 91% presentaron edema, y la localización más frecuente de las lesiones fue la frontal (60%). Solamente 4,3% de los pacientes presentaron una lesión única.

El segundo estudio fue realizado en el Hospital Naval de la ciudad de Guayaquil (22), en el cual se estudió a 40 pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA de los cuales 35% presentó serología positiva al *T. gondii*. De entre estos pacientes con serología positiva, se reportó una prevalencia de toxoplasmosis del SNC del 21,4%, el 64,5% de ellos presentaron un conteo CD4 por debajo de 200 células por mm³.

La información referente a la tesis de pre-grado proviene del análisis de casos en el Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” de Guayaquil el periodo 2013 – 2014, donde se reporta una prevalencia de toxoplasmosis del SNC del 7,7% entre 428 pacientes VIH positivo. Al tomar a los pacientes con diagnóstico de Toxoplasmosis la prevalencia fue de 30,8% (23). La media del conteo de CD4 fue de 272 células por mm³.

Como se presentó en los párrafos anteriores, las complicaciones y manifestaciones clínicas neurológicas son muy frecuentes en los

pacientes con VIH positivo, y conllevan una gran morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes (24). La lista de síntomas neurológicos es variada, amplia así como de alta gravedad (25,26). Los pacientes pueden presentar cefalea, náuseas/vómitos y fiebre, así como síntomas más severos como hemiparesias/hemiplejía, alteraciones de nervios craneales, ataxia, alteraciones del nivel de consciencia que pueden ir desde la confusión hasta el coma.

La mortalidad reportada en la literatura de la toxoplasmosis del SNC es tan alta como el 58% (27). Al año la mortalidad estimada es de aproximadamente 70% y a los 2 años de 50% aproximadamente. Un estudio en México reportó una mortalidad del 51,1%, aunque se cree que pudiera ser más alta en países de América Latina; sobretodo, en ausencia del TARV (28).

Reuniendo estos datos se demuestra que la toxoplasmosis del SNC es causa importante de complicaciones neurológicas en este grupo de riesgo. Es necesario tener una alta sospecha clínica e epidemiológica para poder implementar medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas que mejoren el pronóstico y sobrevida de los pacientes (29).

La principal medida preventiva para disminuir la trasmisión del VIH, así como las infecciones oportunistas es la implementación de programas de TARV que deben ser proporcionadas a todas las personas que son diagnosticadas con VIH.

1.3 JUSTIFICACIÓN

A finales del 2015, en Ecuador, se realizaron en todos los Distritos de Salud del país, actividades de promoción y prevención con el propósito

de lograr al año 2015 la meta mundial: “CERO DISCRIMINACIÓN, CERO NUEVAS INFECCIONES, CERO MUERTES POR SIDA”, según el acuerdo ministerial 00001083. El CEMSIDA tiene como función principal definir las líneas estratégicas nacionales de política pública para el diseño, implementación, evaluación y financiamiento de la respuesta nacional al VIH. El compromiso de alcanzar esta meta es mediante el trabajo multisectorial y coordinado de las instituciones públicas y privadas. La utilización de medidas sencillas, favorecería el control de la epidemia del VIH/Sida en Ecuador.

La importancia de los estudios epidemiológicos en enfermedades infecto-contagiosas se conoce desde mucho tiempo atrás. Estos brindan una descripción del panorama actual de las diferentes enfermedades y promueven la generación de hipótesis a partir de los mismos para resolver preguntas de investigación en base a los principales problemas de salud pública.

La sintomatología de la toxoplasmosis cerebral en pacientes con VIH es por demás florida. De la misma forma los hallazgos imagenológicos pueden ser explicados por más de una etiología, por lo que es importante conocer las características clínicas e imagenológicas de la toxoplasmosis cerebral. La determinación de las principales características clínicas e imagenológicas en pacientes con VIH positivo y toxoplasmosis del SNC se reviste de una gran importancia en la salud pública ya que la detección temprana y tratamiento oportuno de estos pacientes impactaría de forma directa en la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a esta entidad clínica.

Esta Patología está clasificada por el Ministerio de Salud Pública como grupo de enfermedades infecciosas la cual se encuentra en el primer grupo de prioridades de investigación en el país, pero la falta de información sobre esta enfermedad representa un problema en la

actualidad.

La investigación fue realizada en el hospital de infectología Dr. Jose Daniel Rodriguez Maridueña el cual es un referente nacional en el manejo de enfermedades infecciosas además tiene los recursos para diagnóstico y manejo de los pacientes con VIH y toxoplasmosis.

1.4 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

Objetivo General

- Describir las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis del SNC e imagenología en pacientes VIH positivo del Hospital de Infectología año 2016.

Objetivos específicos

- Identificar las principales manifestaciones clínicas encontradas en pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis y VIH positivo del Hospital de Infectología año 2016.
- Identificar los hallazgos imagenológicos más comunes en los pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis y VIH positivo del Hospital de Infectología año 2016.

1.5 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS O PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las principales características clínicas de pacientes VIH positivo y toxoplasmosis del SNC atendidos en el Hospital de Infectología de Guayaquil año 2016?

¿Cuáles son las principales características imagenológicas de pacientes VIH positivo y toxoplasmosis del SNC atendidos en el Hospital de Infectología de Guayaquil año 2016?

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL

2.1 TOXOPLASMOSIS

La toxoplasmosis, es una infección parasitaria, ocasionada por el protozoo *T. gondii* un parásito intracelular que puede infectar a todos los animales de sangre caliente y es responsable de la zoonosis parasitaria más frecuente en países tropicales (30). El hombre adquiere típicamente el toxoplasma a través de la ingesta de alimentos contaminados o mal cocidos de animales infectados, los ooquistes invaden el epitelio intestinal y se diseminan en el cuerpo y se pueden ubicar en cualquier célula nucleada manteniéndose en estado latente por largo tiempo (31).

Este parasito atenta principalmente a pacientes con VIH/SIDA que no han recibido un adecuado tratamiento profiláctico farmacológico y este afecta al SNC de los pacientes. En pacientes que son inmunocompetentes la enfermedad primaria puede ser latente y asintomática de carácter crónico. En pacientes inmunodeprimidos tal es el caso de los pacientes con SIDA puede reactivare la enfermedad cuando estos tienen un conteo de CD4 menor a 100 células/uL (32).

En el paciente inmunocomprometido, la enfermedad es más grave dado que se debe a la reactivación de la infección que ha estado previamente latente. Se presenta con mayor frecuencia en el SNC (37). Los abscesos cerebrales ocurren más frecuentemente en pacientes con VIH. Las manifestaciones clínicas aparecen de manera típica en semanas, y con signos de focalización referentes al sitio del absceso (38). La toxoplasmosis por lo general se localiza en los ganglios basales

presentando trastornos del movimiento como corea y hemibalismo de hecho la mayoría de pacientes que presentan estas dificultades del movimiento suelen tener en su mayoría toxoplasmosis del SNC (39).

La toxoplasmosis del SNC puede presentar múltiples abscesos lo que puede dar síntomas multifocales, incluyendo déficit en la visión, convulsiones focales, afasias, hemiparesia, parálisis de nervios craneales o disfunción cerebelosa (39).

Además podemos encontrar síntomas menos específicos, como un estado confusional o trastorno de la personalidad, la cual se puede presentar inicialmente, pero, a medida que la enfermedad progresa, los síntomas focales eventualmente aparecen (39).

La encefalitis difusa ocurre a menudo en pacientes trasplantados. Estos pacientes desarrollan alteraciones del estado de conciencia, convulsiones y cefalea. En las primeras etapas, los estudios de neuroimagen suelen ser normales. Estos pacientes cursan con una enfermedad sistémica diseminada, invadiendo los ganglios linfáticos, corazón, músculo, pulmón o médula (30). El curso de la encefalitis es variable y puede progresar a lo largo de varios meses hasta una enfermedad que termina con la vida de los pacientes en 2 semanas. La encefalitis difusa suelen tener un curso subagudo de hasta 8 semanas y se limita hasta el cerebro (39).

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La seroprevalencia de toxoplasmosis en adultos sanos varía según

la región y va desde un 10 al 20% en países desarrollados a un 80% en países en vías de desarrollo (30,39,40). La prevalencia aumenta con la edad y no difiere mucho entre hombres y mujeres (41).

En América Latina, la mayoría de información proviene de Brasil, donde la seroprevalencia de toxoplasmosis en pacientes HIV positivo asintomáticos ha sido tan alta como del 71% (42) en comparación al 15% en Estados Unidos (EEUU), evidenciando el contraste a favor de países de América Latina (43). De entre los pacientes estudiados en Brasil, solo el 25% desarrolló manifestaciones clínicas neurológicas (encefalitis por *T. gondii*). En Colombia se ha reportado una seroprevalencia menor a la de Brasil aunque igualmente alta (55%) (42). En México 5,1% de los pacientes con SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) fue diagnosticado con toxoplasmosis y en otro estudio similar en autopsias de pacientes fallecidos con SIDA en México, la prevalencia fue de 34,5% (42). La prevalencia de Toxoplasmosis del SNC en pacientes VIH positivos en otros países de América Latina ha sido la siguiente: 18% (Perú), 60% (Honduras), 55% (Argentina) y 32% (Colombia) (42).

Se ha reportado una incidencia de 0,4 por 1000 personas/año en pacientes con HIV en países desarrollados (44), sin embargo; al ser una enfermedad principalmente por reactivación la incidencia dependerá de la seroprevalencia y esta a su vez, de la región (40).

En un estudio de seroprevalencia en Brasil, se determinó una reactividad del 80% para la IgG (45). De la misma forma ningún paciente presentó reactividad a los anticuerpos IgM, confirmando así que esta es una enfermedad producto de la reactivación y que en países desarrollados la seroprevalencia es mayor.

La toxoplasmosis del SNC aparece como presentación del VIH y por tanto, como evento definitorio de SIDA en el 48% de los pacientes, y en

aproximadamente 51% de pacientes con HIV diagnosticado, según un estudio en una población hospitalaria de Brasil (46).

En pacientes que recibían terapia antirretroviral la incidencia de toxoplasmosis del SNC es igual al número de pacientes con SIDA que eran seropositivos a la infección por toxoplasmosis (47). Sin embargo, el uso de los antirretrovirales ha disminuido la incidencia de toxoplasmosis cerebral. En un estudio de pacientes infectados por VIH en los Estados Unidos, el número anual de hospitalizaciones relacionadas con la toxoplasmosis llegó a más de 10.000 en 1995, después el número de casos bajó bruscamente a 3643 en 2001 y luego disminuyó a 2985 en 2008 (48).

A diferencia del curso favorable de la toxoplasmosis en inmunocompetentes, en los inmunocomprometidos puede ser una enfermedad seria y de alta tasa de complicaciones (30).

2.3 TRASMISIÓN DEL PARÁSITO Y SU CICLO.

La infección por toxoplasmosis se adquiere generalmente por la ingesta de ooquistes infecciosos que contienen esporozoítos, usualmente a partir de agua o alimentos contaminados con heces felinas, o carne mal cocinada de un animal que ha sido infectado (36). Cuando se ingieren los ooquistes de *T. gondii*, estos organismos invaden el epitelio intestinal y se empiezan a diseminar por todo el cuerpo. A partir de ahí se adhiere a cualquier tipo de célula nucleada y este puede permanecer inactivo dentro de los tejidos durante toda la vida del huésped (30).

Los gatos son anfitriones definitivos del parásito, aunque la seroprevalencia no depende de la tenencia de gatos o no (43,49). Su replicación ocurre en el intestino del animal dando así la producción de ooquistes. Durante la infección aguda, varios millones de ooquistes (10-12

millones) son vertidos en las heces de gatos por 7-21 días. Después ocurre la esporulación, que tiene lugar entre 1 y 21 días, los ooquistes que contienen los esporozoítos son infecciosos cuando son ingeridos por mamíferos (incluido el hombre) y dan lugar al taquizoíto (34, 36).

Los taquizoítos (2-4 mm de ancho y 4-8 mm de largo) son ovoides y son las etapas en el que el parásito se multiplica rápidamente (30).

Estos entran en todas las células nucleadas por penetración activa y forman una vacuola citoplasmática. Después de la replicación, las células del huésped se fragmentan y los taquizoítos se diseminan a través del torrente sanguíneo e infectan muchos tejidos, incluyendo el SNC, el ojo, músculo, corazón y placenta. La replicación conduce a la muerte celular y la invasión rápida de las células vecinas (36).

El taquizoíto genera una fuerte respuesta inflamatoria y destrucción tisular, por lo tanto, causa manifestaciones clínicas propias de la enfermedad (33). Los taquizoítos se transforman en bradizoítos bajo la presión de la respuesta inmune y forman los quistes. Los bradizoítos persisten dentro de los quistes durante la vida del huésped. Son morfológicamente idénticos a taquizoítos, pero se multiplican lentamente, expresan moléculas, y son funcionalmente diferentes. Los quistes tisulares contienen cientos y miles de bradizoítos estos se forman dentro de las células huésped del cerebro, músculo y corazón (36).

Los bradizoítos pueden liberarse de los quistes, transformarse en taquizoítos, y causar la infección en inmunocomprometidos. Los quistes son estadios infecciosos para los anfitriones intermedios y definitivos (30).

2.4 DIAGNÓSTICO

En pacientes con sospecha de toxoplasmosis cerebral, la

confirmación del diagnóstico no debe retrasar la terapia.

Un diagnóstico definitivo de toxoplasmosis del SNC requiere de un síndrome clínico compatible, la identificación de una o más lesiones por imagen cerebral y detección del organismo a través de una biopsia (35). Sin embargo, en la mayoría de casos se tiende a evitar la biopsia cerebral, dada la morbilidad asociada del procedimiento.

Se puede hacer un diagnóstico presuntivo si el paciente tiene un recuento de CD4 <100 células/uL, y no ha recibido profilaxis para prevenir la toxoplasmosis y además que presente las siguientes características:

- Un síndrome clínico compatible
- Un anticuerpo IgG de *T. gondii* positivo
- Imágenes cerebrales que demuestren un aspecto radiográfico típico.

Si estos criterios están presentes, hay un 90% de probabilidad del diagnóstico de toxoplasmosis del SNC (40,50). Para los pacientes en los que se puede realizar punción lumbar de forma segura, se realiza un análisis del líquido cefalorraquídeo para evaluar la presencia de *T. gondii*, así como otras causas infecciosas y no infecciosas de lesiones del SNC.

2.4.1 SEROLOGÍA

La gran mayoría de los pacientes con toxoplasmosis del SNC son seropositivos para anticuerpos anti-toxoplasma IgG. La ausencia de anticuerpos contra *T. gondii* hace que el diagnóstico sea menos probable, pero no excluye completamente la posibilidad de toxoplasmosis del SNC (51,58). Los anticuerpos anti-toxoplasma IgM están generalmente ausentes y los títulos de anticuerpos IgG cuantitativos no son útiles, aunque algunos estudios han demostrado que su nivel ayuda al diagnóstico en países desarrollados (52,53,54,55).

2.4.2 ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS

La resonancia magnética (RM) es lo ideal para poder evaluar a los pacientes con una posible toxoplasmosis del SNC ya que es más sensible que la tomografía computarizada (TC) para poder identificar las lesiones asociadas con la encefalitis (47). Además, los hallazgos de neuroimagen en TC y RM no son patognomónicos para la toxoplasmosis porque pueden verse en diversas enfermedades infecciosas o no infecciosas, como metástasis cerebrales, linfoma cerebral o sarcoma de Kaposi, o en abscesos cerebrales de origen no piógeno (tuberculomas, criptococos) (59).

La TC se utiliza con frecuencia como modalidad diagnóstica inicial ya que la presentación aguda de la toxoplasmosis del SNC se atiende en los departamentos de emergencia y por la falta de RM de ciertos centros en países en vías de desarrollos. En la TC sin contraste, las lesiones agudas o subagudas típicamente aparecen como lesiones hipodensas con edema vasogénico circundante (60) (Figura 1). Las lesiones crónicas pueden aparecer calcificadas, especialmente después del tratamiento. Las lesiones son más comúnmente múltiples y afectan los núcleos grises centrales profundos en los ganglios basales y la unión gris-blanca (60). Otros lugares comunes incluyen la fosa posterior, la corteza cerebral y la sustancia blanca periventricular.



Figura 1. Imagen hipodensa con edema peri-lesional consistente con toxoplasmosis del SNC en TC. Autor: Radiopedia.org (57).

Las lesiones por toxoplasmosis suelen aparecer de forma isointensa a hipointensa en las imágenes ponderadas en T1 e hipointensas a hiperintensas en las imágenes ponderadas en T2 (Figura 2). El edema prominente y efecto de masa son típicamente vistos en secuencias de RM y es desproporcionadamente grande en relación con el tamaño de la lesión. Sin embargo, en raras ocasiones, pueden observarse lesiones sin efecto de masa, especialmente en los casos no relacionados con el SIDA. En las imágenes ponderadas en T2, las masas pueden ser difíciles de distinguir del edema circundante, o puede observarse un núcleo central isointenso o hipointenso en las imágenes ponderadas en T2, dando una apariencia de diana excéntrica. De hecho, esta imagen es altamente sugestiva de toxoplasmosis del SNC (61) (Figura 3).

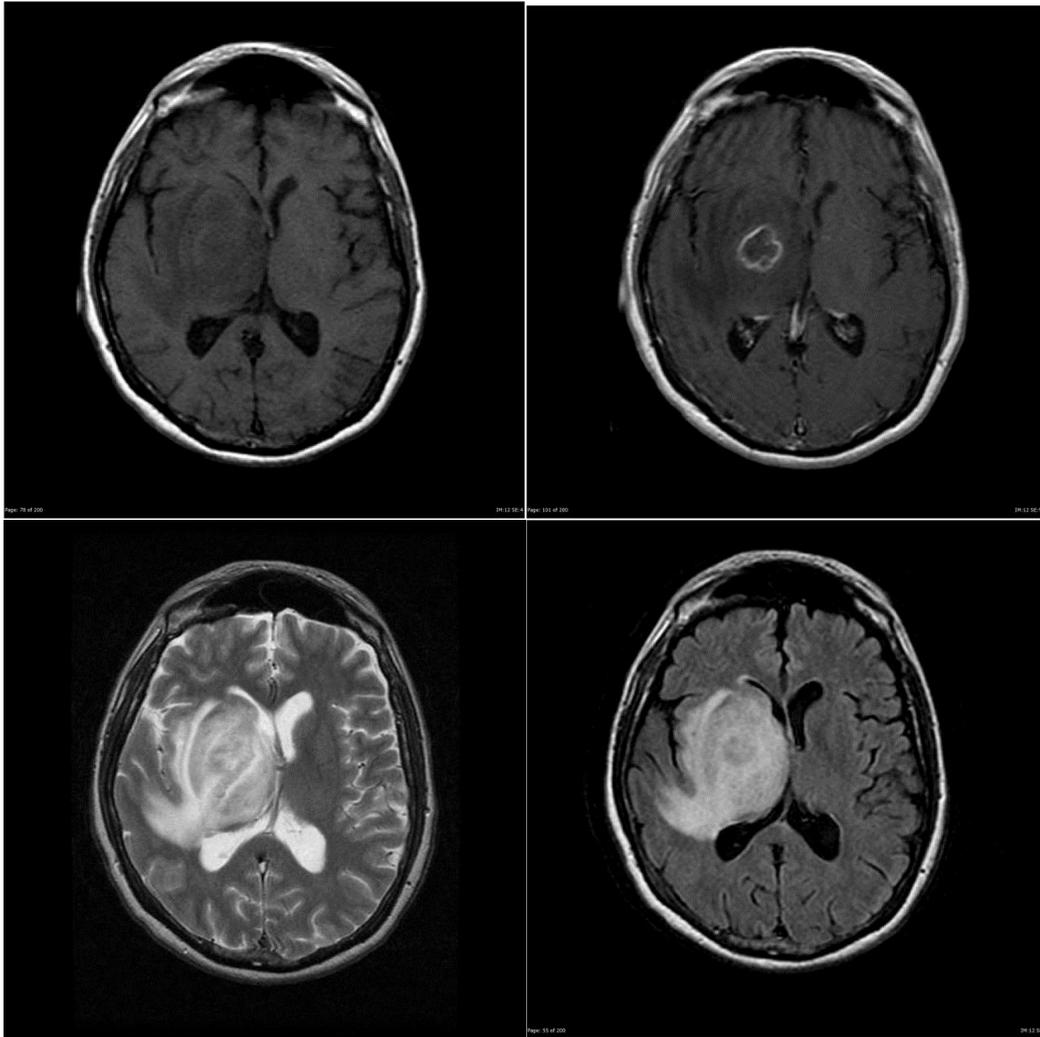


Figura 2. Secuencias T1 sin contraste (superior izquierda), T1 con contraste (superior derecha), T2 (inferior izquierda) y FLAIR (inferior derecha), donde se evidencia lesión consistente con toxoplasmosis cerebral. Autor: Radiopedia.org (62).

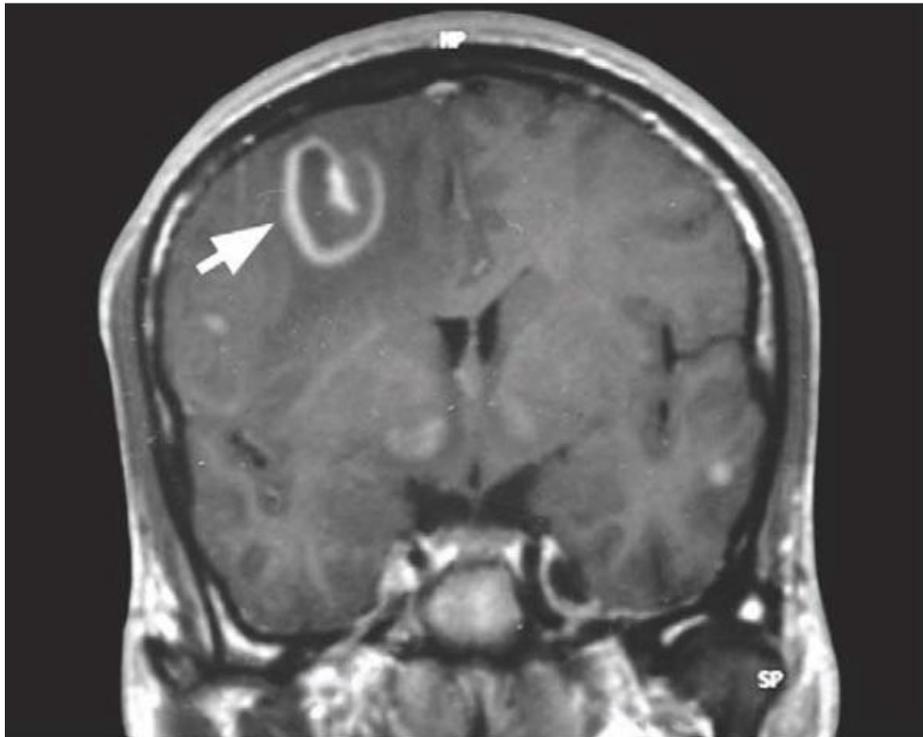


Figura 3. Imagen en RM corte coronal en T1 post-contraste muestra un signo característico de diana excéntrica característica de toxoplasmosis del SNC en el lóbulo frontal derecho (flecha). Autor: Radiopedia.org (62).

El estudio de imagen convencional óptimo para la toxoplasmosis es la RM con administración intravenosa de contraste de gadolinio, porque las lesiones mejoran de forma característica. La RM tiene un papel central en el control de la respuesta a la terapia con antibióticos y para el pronóstico. La mejoría de la RM se observa típicamente de 14 a 28 días después del tratamiento (60).

Pese a que la mayoría de veces los pacientes presentan múltiples lesiones (Figura 4), la presencia de una única lesión en la RM realizada en individuos con toxoplasmosis del SNC no es inusual ya que ocurre en hasta el 16% de los pacientes (63).



Figura 4. Secuencia de T1 con contraste de RM, mostrando múltiples imágenes hipointensas que realzan al contraste en patrón de anillo. Autor: Radiopedia.org (62).

En las secuencias donde se usa contraste, la captación de contraste puede seguir los patrones nodulares, en diana difusos y en anillo. Siendo el más común anular (64). De la misma forma en el 20% de los casos las lesiones no muestran realce al contraste.

En la tabla 1 se resumen los hallazgos imagenológicos de la toxoplasmosis del SNC tanto de TC como RM (Tabla 1).

Modalidad de Imagen	Secuencia	Descripción típica
TC sc	...	Múltiples regiones hipodensas predominantemente en los ganglios basales y en la unión cortico-medular con efecto de masa asociado.
TC cc	...	Realce nodular o anular que generalmente es delgado y liso.
RM	T1 sc	Lesión hipo o isoíntensa.
	T1 cc	Realce nodular o anular que generalmente es delgado y liso.
	T2	Variable, de hiper a isoíntenso. Hiperíntenso: Representa una encefalitis necrotizante. Isoíntenso: Representa organización del absceso. Edema peri-lesional.
	FLAIR	Imagen hiperíntensa con centro hipointenso y edema peri-lesional.

Tabla 1. Hallazgos más comunes de toxoplasmosis del SNC en TC y RM. TC, tomografía computada; RM, resonancia magnética; sc, sin contraste; cc, con contraste. *Fuente:* el autor.

2.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clínicamente, la infección con *T. gondii* puede pasar desapercibida o podría causar signos y síntomas que varían dependiendo del estado inmunológico del paciente y el contexto clínico (30). La infección primaria de *T. gondii* en niños y adultos inmunocompetentes es asintomática en la mayoría de los pacientes. En alrededor del 10%, provoca una enfermedad auto limitada y no específica que rara vez necesita tratamiento. La clínica más típica es la linfadenopatía cervical u occipital. Los ganglios linfáticos están agrandados en alrededor de 4-6 semanas.

La reactivación de toxoplasmosis se presenta con mayor frecuencia con signos y síntomas de enfermedad del SNC en pacientes infectados por VIH con un recuento de CD4 <100 células/uL (39). La presentación clínica de la toxoplasmosis del SNC varía desde un proceso gradual

subagudo que evoluciona durante semanas hasta un estado confusional agudo, con o sin enfermedad neurológica focal que evoluciona en días (39).

Las manifestaciones clínicas incluyen cambios en el estado mental, convulsiones, déficits motores focales, trastornos nerviosos, anomalías sensoriales, signos cerebelosos, trastornos del movimiento y hallazgos neuropsiquiátricos, además de fiebre y malestar general. La clínica más típica son los hallazgos neurológicos focales como la hemiparesia y trastornos del habla. La evaluación del líquido cefalorraquídeo normalmente revela una pleocitosis mononuclear leve y proteínas elevadas (65).

La Toxoplasmosis en pacientes inmunocomprometidos también puede cursar como coriorretinitis, neumonitis o afectación multiorgánica que pueden presentar insuficiencia respiratoria aguda y anomalías hemodinámicas similares al shock séptico.

Los pacientes que presentan toxoplasmosis del SNC normalmente presentan un cuadro con cefalea u otros síntomas neurológicos. La fiebre por lo general está presente, pero no siempre. En un estudio retrospectivo de 115 casos, 55, 52 y 47 por ciento tuvieron dolor de cabeza, confusión y fiebre, respectivamente (65).

Los déficits neurológicos focales o convulsiones también son comunes en los pacientes además de presentar cambios en el estado mental desde estupor hasta el coma y pueden ser resultado de una encefalitis globalizada y/o aumento de la presión intracraneal (39).

Los pacientes con coriorretinitis toxoplásmica suelen presentar un cuadro clínico caracterizado por dolor ocular y disminución de la agudeza visual. La coriorretinitis toxoplásmica aparece con lesiones coloides de

color blanco amarillento en una distribución de tipo no vascular (66).

La toxoplasmosis en raras ocasiones puede presentarse en otros sitios, incluyendo el tracto gastrointestinal, el hígado, el sistema musculoesquelético, el corazón, la médula ósea, la vejiga, la médula espinal y los testículos. También se puede presentar como una enfermedad diseminada que se caracteriza por presentar shock séptico y esta puede ser el resultado por reactivación de la enfermedad o infección primaria (30).

2.6 TRATAMIENTO

El tratamiento en pacientes con VIH que están infectados por toxoplasmosis incluye la terapia antimicrobiana dirigida contra *T. gondii*, y la terapia antirretroviral para la recuperación del sistema inmune. La terapia antimicrobiana dirigida contra *T. gondii* como fase inicial es para tratar los síntomas agudos, seguida por una terapia de mantenimiento para reducir el riesgo de recurrencia.

El régimen inicial de elección consiste en dar sulfadiazina y pirimetamina. Este régimen es más eficaz en comparación con las opciones alternativas; sin embargo, se asocia con una mayor incidencia de reacciones alérgicas cutáneas debidas a hipersensibilidad (67). Los pacientes que están recibiendo tratamiento con sulfadiazina no van a requerir trimetoprim-sulfametoxazol adicionalmente para la profilaxis contra infecciones por *P. jiroveci*.

El régimen inicial del fármaco se administra por vía oral y se debe dosificar como sigue:

- Sulfadiazina (1000 mg cuatro veces al día entre los pacientes

<60 kg o 1500 mg cuatro veces al día entre los pacientes \geq 60 kg). Si hay preocupaciones acerca de la falta de absorción, se pueden administrar 2000 mg de sulfadiazina dos veces al día.

- Pirimetamina con una dosis de carga de 200 mg seguida de 50 mg diarios entre los pacientes <60 kg o 75 mg diarios entre los pacientes \geq 60 kg.

- Leucovorina 10 a 25 mg al día. Este agente debe administrarse para prevenir la toxicidad hematológica inducida por pirimetamina.

Para los pacientes que no pueden tomar sulfadiazina, se puede administrar clindamicina (600 mg por vía intravenosa u oral cuatro veces al día) más pirimetamina oral (dosis de carga de 200 mg seguida de 50 mg diarios entre los pacientes <60 kg o 75 mg diarios entre los pacientes \geq 60 Kg) más leucovorina oral (10 a 25 mg diarios).

Para los pacientes sin alergia a las sulfas, el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX, 5 mg / kg de trimetoprima y 25 mg / kg de sulfametoxazol administrado por vía intravenosa u oral dos veces al día) también puede ser un régimen terapéutico alternativo eficaz (68,69). Este agente puede ser particularmente útil en escenarios de recursos limitados dado el bajo costo (70). En los pacientes gravemente enfermos que no pueden tomar terapia oral, TMP-SMX parenteral debe ser utilizado para el tratamiento de la toxoplasmosis cerebral.

La evidencia disponible no identifica ningún régimen superior para el tratamiento de toxoplasmosis cerebral. La elección de la terapia a menudo estará dirigida por la terapia disponible. Aunque la evidencia actual no permite una recomendación definitiva, la administración de TMP-SMX para el tratamiento de toxoplasmosis del SNC en pacientes

con infección por VIH es consistente con los datos disponibles (71,72).

2.7 PREVENCIÓN

La mayoría de los pacientes con toxoplasmosis no están recibiendo terapia antirretroviral en el momento de su diagnóstico (19,73). Se inicia el tratamiento antirretroviral dentro de las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento para la toxoplasmosis, siempre y cuando el tratamiento para la toxoplasmosis sea bien tolerado por el paciente. Aunque no hay estudios definitivos sobre el momento óptimo para iniciar la terapia antirretroviral en pacientes con toxoplasmosis, se han demostrado los beneficios de la terapia temprana con antiretrovirales que dan el beneficio de una reducción de la progresión de la enfermedad y además la disminución de la mortalidad en pacientes por infecciones oportunistas, incluyendo toxoplasmosis.

Para los pacientes infectados por el VIH, el riesgo de desarrollar toxoplasmosis puede reducirse a través del uso de antibióticos profilácticos y además de no exponerse a factores de riesgo que puedan hacer que el paciente se infecte y así disminuir el riesgo de reactivación. Todos los pacientes infectados por el VIH deben someterse a una prueba de exposición previa a *T. gondii* mediante la medición de IgG anti toxoplasma, idealmente cuando se diagnostica VIH por primera vez (56).

Para los pacientes sin evidencia de infección previa con toxoplasmosis, la infección inicial puede prevenirse tomando ciertas precauciones.

Para los pacientes con evidencia de toxoplasmosis previa, es decir, aquellos con una serología positiva, la terapia con antimicrobianos puede disminuir el riesgo de desarrollar una reactivación de la

enfermedad.

La profilaxis primaria está indicada en pacientes con VIH que tienen un conteo de CD4 <100 células/uL y que son IgG-positivas par *T. gondii*. La mayoría de los datos sobre la eficacia de la profilaxis primaria para la toxoplasmosis provienen de análisis retrospectivos de ensayos que evalúan el tratamiento antimicrobiano para prevenir la infección por *Pneumocystis* (74). El riesgo de desarrollar toxoplasmosis del SNC para pacientes con SIDA que usan profilaxis primaria es de 0 a 2,4 por ciento para TMP-SMX y 0 a 11 por ciento para dapsona-pirimetamina (75). La atovacuona para la profilaxis primaria de la toxoplasmosis no ha sido estudiada, y la recomendación para su uso como agente alternativo para la profilaxis primaria se basa en su eficacia en el tratamiento de toxoplasmosis cerebral.

Se administra trimetoprim-sulfametoxazol como profilaxis primaria contra la reactivación. Se administra una tableta (800 mg / 160 mg) por día. Sin embargo, para los pacientes que no pueden tolerar esta dosis, se puede administrar tres veces por semana o un comprimido de una sola dosis (400 mg / 80 mg) al día (71). Si el paciente no puede tomar TMP-SMX, usamos uno de los siguientes regímenes orales:

- Dapsona (50 mg una vez al día) más pirimetamina (50 mg por semana) más leucovorina (25 mg por semana).
- Dapsona (200 mg por semana) más pirimetamina (75 mg por semana) más leucovorina (25 mg por semana).
- Atovaquona (1500 mg una vez al día) con o sin pirimetamina (25 mg una vez al día); Si se administra pirimetamina, se debe usar también leucovorina (10 mg diarios).

No se recomienda la monoterapia con dapsona, pirimetamina, azitromicina o claritromicina.

Para las mujeres embarazadas que tienen un recuento de células CD4 <100 células/uL, el beneficio de la profilaxis debe compararse frente al riesgo para el feto. Los riesgos específicos dependen del tipo de profilaxis utilizado (81).

Los pacientes que reciben terapia antirretroviral pueden suspender de manera segura la profilaxis primaria para la toxoplasmosis si se suprime su carga viral y su recuento de CD4 es > 200 células / microl durante al menos tres meses (76,77).

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

3.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se plantea el presente estudio como un análisis retrospectivo de casos de tipo observacional y transversal, cuantitativo.

3.1.2 ALCANCE

El alcance de este estudio es descriptivo, por lo tanto, se busca identificar y exponer las variables para poder conocer el comportamiento de las mismas en base a los objetivos planteados.

3.1.3 LUGAR DE INVESTIGACIÓN

La investigación se va a desarrollar en el Hospital de Infectología, Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña de la Ciudad de Guayaquil, provincia del Guayas, ubicado en la avenida Julián Coronel y José Mascote.

3.1.4 PERIODO DE LA INVESTIGACIÓN:

Dado el carácter retrospectivo del estudio, se toman datos del periodo de enero a diciembre del 2016, los mismos que serán recolectados en el periodo de enero a agosto del 2017 de la base de datos del Hospital.

3.1.5 RECURSOS EMPLEADOS

- Humanos
 - Autor de la tesis.
 - Tutor de la tesis.

- Revisores encargados de tesis.
- Físicos
 - Equipos y materiales de oficina
 - Laptop
 - Programa Estadístico

3.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Subtipo de variables	Definición operacional	Indicador	Unidad o categoría	Escala
Fiebre	Categórica	Dicotómica	Reporte de fiebre	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Cefalea	Categórica	Dicotómica	Reporte de cefalea	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Nauseas o vómitos	Categórica	Dicotómica	Reporte de náuseas o vómitos	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Alteraciones psiquiátricas	Categórica	Dicotómica	Reporte de alteraciones psiquiátricas	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Alteración de consciencia	Categórica	Dicotómica	Reporte de alteración de consciencia	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Confusión	Categórica	Dicotómica	Reporte de confusión	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Coma	Categórica	Dicotómica	Reporte de coma	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Focalidad neurológica	Categórica	Dicotómica	Reporte de alteración de funcionamiento del cerebro, medula espinal y nervios que afecta a un sitio específico	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Parestesia	Categórica	Dicotómica	Reporte de sensación anormal de los sentidos	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Paresia/plejía	Categórica	Dicotómica	Reporte de parálisis parcial o debilitamiento en la contractibilidad de la musculatura	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Alteraciones de nervios craneales	Categórica	Dicotómica	Reporte de alteración de uno o más nervios craneales	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Trastornos de movimiento	Categórica	Dicotómica	Reporte de trastornos de movimiento	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Ataxia	Categórica	Dicotómica	Reporte de ataxia	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Convulsiones	Categórica	Dicotómica	Reporte de convulsiones	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Signos meníngeos	Categórica	Dicotómica	Reporte de meningismo	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Alteraciones visuales	Categórica	Dicotómica	Reporte de alteraciones visuales	Historia Clínica	Sí No	Nominal

Trastornos de deterioro cognitivo	Categórica	Dicotómica	Reporte de deterioro cognitivo	Historia Clínica	Sí No	Nominal
Hidrocefalia	Categórica	Dicotómica	Reporte de hidrocefalia en estudio de imagen	Estudio de imagen	Sí No	Nominal
Imagen por TAC y RM	Categórica	Dicotómica	Reporte de lesión de sustancia blanca , absceso	Estudio de imagen	Sí No	Nominal
Número de abscesos	Continua	Discreta	Número de lesiones en imágenes	Estudio de imagen	No aplica	Razón
Tamaño de absceso	Continua	Discreta	Diámetro mayor del absceso.	Estudio de imagen	No aplica	Razón
Localización	Categórica	Dicotómica	Localización de la lesión en estudio de imagen.	Estudio de imagen	Supratentorial Infratentorial	Nominal

3.3 POBLACIÓN Y MUESTRA.

3.3.1 POBLACIÓN

Está conformada por todos los pacientes VIH positivo que cuentan con el código diagnóstico de Toxoplasmosis del SNC y que son atendidos en el Hospital de Infectología, Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña durante el año 2016 es una unidad que pertenece al ministerio de Salud Pública al cual son derivados los pacientes seropositivos locales y de las provincias vecinas es el principal centro donde se brinda las terapias antirretrovirales de alta eficacia además se hospitalizan pacientes con patologías relacionadas al VIH .

3.3.2 MUESTRA

La muestra se definió por criterios de inclusión y exclusión que fueron los siguientes:

3.3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Reactividad Positiva al VIH determinada por códigos CIE-10: B20 [B20.8, B20.9] y B22 [B22.0].
- Presencia de afectación del SNC por Toxoplasma determinadas por código CIE-10 B58.2 (Meningoencefalitis debida a

toxoplasma).

- Otros códigos CIE-10 menos específicos como B58 (Toxoplasmosis), B58.9 (Toxoplasmosis no especificada) y G05.2 (Encefalitis, mielitis y encefalomiелitis en otras enfermedades infecciosas y parasitarias clasificadas en otra parte) únicamente si cuentan con características clínicas e imagenológicas de afectación del SNC en la historia clínica y en el caso del G05.2 que cuenten con serología positiva para IgM *T. gondii* documentada.

3.3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Menores de 18 años.
- Datos demográficos incompletos en historia clínica.
- Estudios de imágenes no disponibles.
- Ausencia de datos de interés predefinidos durante la recolección.

3.4 MÉTODOS E INSTRUMENTOS

3.4.1 MÉTODOS

El presente estudio de carácter retrospectivo se basa en la recolección de historias clínicas de los archivos del Hospital de Infectología. Previo acuerdo con el departamento de Estadística de la Institución se realizó una búsqueda entre los pacientes HIV reactivos (código CIE 10: B20 [B20.8, B20.9] y B22 [B22.0]). De entre los pacientes con los códigos relacionados a positividad al HIV se seleccionaron las historias clínicas con el código CIE 10 B58.2 (Meningoencefalitis debida a toxoplasma). Además, se buscó los pacientes que teniendo reactividad positiva al HIV también poseían los códigos B58 (Toxoplasmosis), B58.9 (Toxoplasmosis no especificada) y G05.2 (Encefalitis, mielitis y encefalomiелitis en otras enfermedades infecciosas y parasitarias clasificadas en otra parte). Para estos últimos casos se incluyeron solo

aquellos pacientes con datos de clínicos y hallazgos imagenológicos de afectación del SNC. La información de los estudios de imágenes se obtuvo a partir de los informes otorgados por el Centro de Estudios Radiológicos e Imágenes Diagnosticadas (CERID). CERID es un centro de atención de Imagenología integral de tercer nivel, particular que funciona como prestador de servicios al Hospital de Infectología por lo que maneja el mismo sistema de códigos de los pacientes.

3.4.2 INSTRUMENTOS

Se recolectaron los datos de los registros a través de una plantilla previamente elaborada en la que consten datos de afiliación (nombre, cédula, código, edad, sexo, etnia, etc.) así como síndrome clínico, examen físico orientado al sistema nervioso, conteo de CD4 y carga viral al momento de la presentación de los síntomas neurológicos y terapia antirretroviral; así como la descripción de los hallazgos imagenológicos tomados de los reportes de los expertos.

3.4.3 TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos fueron tabulados y organizados por codificación numérica en una tabla de Microsoft Excel.

Se analizaron los datos obtenidos por medio de estadística descriptiva. Las variables categóricas fueron expresadas en términos de frecuencias y porcentajes, así como las numéricas en media y desviación estándar. Para determinar la relación de las manifestaciones clínicas más comunes en función de los hallazgos imagenológicos se generaron tablas y se expresó su contenido en frecuencia y porcentaje.

Todos los análisis, gráficos y tablas se realizaron con el programa estadístico IBM SPSS Statistics 24.

3.5 CRONOGRAMA

Actividades	2017									2018					
	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Oct	
Elaboración de la ficha técnica	■														
Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis		■	■												
Elaboración de marco teórico							■	■							
Elaboración de Anteproyecto						■	■	■							
Entrega del Primer Borrador									■						
Aprobación del Anteproyecto										■					
Recolección de datos		■	■	■	■	■	■	■							
Procesamiento de Datos									■	■					
Análisis de resultados										■	■	■			
Conclusión de informe final										■	■	■			
Entrega de informe final														■	

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

Se contó con la aprobación del Comité Científico del Hospital de Infectología.

Debido a las características inherentes a un estudio observacional retrospectivo, no se pidió aprobación por algún Comité de Ética, así como no se recurrió a la firma de consentimientos informados por el hecho de trabajar directamente con las historias clínicas.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De 289 pacientes con VIH, se seleccionaron 85 pacientes por contar con los criterios de inclusión. Luego de aplicarse los criterios de exclusión, se tomaron 74 registros clínicos para ser revisados y analizados.

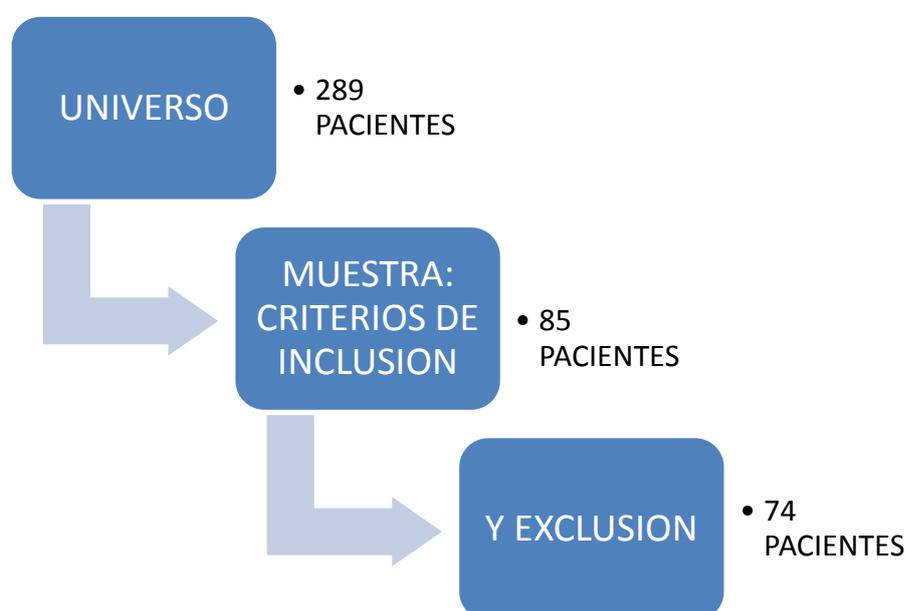


Figura 1: Diagrama de flujo de pacientes

Se obtuvo de los registros clínicos los síntomas iniciales y la evolución durante la hospitalización para extraer las características clínicas de los pacientes. Dentro de las características clínicas encontradas más frecuentes son: la cefalea en el 60,8% de los pacientes, la convulsión en un 48,6% y la aparición de paresia/plejía en un 44,6%. La frecuencia y porcentaje de todas las demás características clínicas se

expresan en la tabla 1.

En general 37,8% de pacientes presentaron signos neurológicos focales. De entre los signos focales, los trastornos motores fueron los más comunes seguidos por una mínima diferencia de trastornos sensitivos en forma de parestesias en el 43,2%. Varios pacientes presentaron más de un tipo de signo focal neurológico. Del total 26 (35,1%) presentaron algún deterioro de consciencia de los cuales 22 presentaron confusión (29,7%) y 4 coma (5,4%). Signos poco específicos como fiebre, náuseas y vómitos, se presentaron en 29,7% y 24,3%, respectivamente.

Un estudio realizado en Brasil, demostró que la toxoplasmosis del SNC se encontraba en el tercer puesto de las causas más frecuente de eventos que definen el SIDA, luego de la tuberculosis y la candidiasis esofágica. (16)

Características Clínicas	Frecuencia	Porcentaje
Cefalea	45	60,8%
Convulsión	36	48,6%
Paresia/Plejía	33	44,6%
Parestesia	32	43,2%
Signos focales	28	37,8%
Deterioro de Conciencia	26	35,1%
Trastorno del movimiento	26	35,1%
Fiebre	22	29,7%
Confusión	22	29,7%
Ataxia	20	27,0%
Alteraciones visuales	19	25,7%
Náuseas/vómitos	18	24,3%
Déficit Cognitivo	18	24,3%

Trastornos psiquiátricos	9	12,2%
Signos de irritación meníngea	8	10,8%
Alteración de nervios craneales	6	8,1%
Coma	4	5,4%
Hidrocefalia	1	1,4%

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de los síntomas y signos obtenidos de los registros clínicos. Fuente: Autor.

Las principales lesiones encontradas en los estudios de imágenes fueron: abscesos (95,9%); atrofia cortical (9,5%); hidrocefalia (6,8%) y la lesión de sustancia blanca (5,4%) (Tabla 3). En 8 (10,8%) se encontró efecto de masa con desplazamiento de estructuras y el 71 (95,9%) se reportó edema peri-lesional. Del total de abscesos 13 (18,3%) fueron únicos y 58 (81,6%) múltiples. La mediana del número de lesiones por paciente fue de 3 (2 -4).

Principales hallazgos en neuroimagen	N= 74
Hidrocefalia, n (%)	5 (6,8)
Atrofia cortical, n (%)	7 (9,5)
Lesión de sustancia blanca, n (%)	4 (5,4)
Efecto de masa, n (%)	8 (10,8)
Edema peri-lesional, n (%)	71 (95,9)
Absceso, n (%)	71 (95,9)
<i>Lesión Única, n (%)</i>	13 (18,3)
<i>Lesión Múltiple, n (%)</i>	58 (81,6)
<i>Número de lesiones, mediana (rango intercuartil)</i>	3 (2- 4)

Tabla 3. Frecuencia y porcentajes de las lesiones principales encontradas en los estudios de imágenes. Fuente: Autor.

La localización de las lesiones en los pacientes en base a los estudios de neuroimagen son las siguientes: supratentorial 69 (93,2%) e infratentorial en 21 (28,4%). Del total de las lesiones supratentoriales

fueron localizadas en frontal 27(36,5%), parietal 19(25,7%), temporal 12(16,2%), occipital 8 (10,8%), ganglios basales 39 (52,7%), Tálamo 19 (25,7%), hipotálamo 13(17,6%).

Las lesiones infratentoriales fueron de localización en cerebelo en 17 pacientes (23%) y en tallo encefálico 7 pacientes (9,5%) (Tabla 4).

Localización de las lesiones	Frecuencia	Porcentaje
Supratentorial	69	93,2%
<i>Frontal</i>	27	36,5%
<i>Parietal</i>	19	25,7%
<i>Temporal</i>	12	16,2%
<i>Occipital</i>	8	10,8%
<i>Ganglios basales</i>	39	52,7%
<i>Tálamo</i>	19	25,7%
<i>Hipotálamo</i>	13	17,6%
Infratentorial	21	28,4%
<i>Cerebelo</i>	17	23,0%
<i>Tallo Encefálico</i>	7	9,5%

Tabla 4. Frecuencia y porcentaje de lesiones según su localización en estudios de imágenes. Fuente: Autor.

Se estudiaron las características individuales de los abscesos. Se incluyeron para este análisis 172 abscesos en 71 pacientes. Según el tamaño el 52,9% midieron menos de 10 mm de diámetro. De las 161 lesiones que captaron contraste, 86% presentaron realce en anillo y el 7,6% realce difuso al contraste. En 11 lesiones (6,4%) no se detectó captación de contraste (tabla 5).

Los métodos de imágenes más utilizados son la TAC y la RM con y sin contraste yodado y la Resonancia magnética nucleada (gadolinio),

existe una amplia indicación para su uso siendo una de las diferencias el aspecto económico que va más a favor de realizar TAC como método inicial de screening para esta patología dejando a la RMN cuando existen lesiones dudosas o de difícil interpretación. Hay otros estudios que sugieren que la sensibilidad de la RMN es superior a la TAC y debería de ser el estudio utilizado de manera rutinaria (61)

Característica de las lesiones		Frecuencia	Porcentaje
Tamaño	< 10 mm	91	52,9%
	10 a 30 mm	80	46,5%
	> 30 mm	1	,6%
Captación de contraste	No captación	11	6,4%
	Realce en anillo	148	86,0%
	Realce Difuso	13	7,6%
Signo de la diana Excéntrica		47	27,3%

Tabla 5. Características individuales de las lesiones halladas en estudios de neuroimagen. Fuente: Autor.

La cefalea ha sido consistentemente el síntoma más frecuente, como lo evidencian varios estudios (1,21,22,46,64,65,78,83).

En el presente estudio TMP-SMX fue usado en todos los casos y diversas revisiones sistemáticas avalan el uso de este medicamento como tratamiento para la toxoplasmosis del SNC (71,72).

En el presente estudio la localización más frecuente fue los ganglios basales. La literatura tradicional soporta este hallazgo ya que se

ha considerado que la toxoplasmosis del SNC tiene predilección por los núcleos basales (79,80).

El estudio de pacientes en Japón de Sakamoto et al. demostró que el 56,8% de las lesiones se localizaron en la sustancia blanca, el 16,2% en la periferia y el 13,5% en los núcleos basales. Mientras que localizaciones de menor frecuencia fueron el tálamo (2,7%), tallo (2,7%) y fosa posterior (8,1%) (65). Otro estudio en pacientes del Reino Unido demostró que la localización más frecuente fue la zona parietal con 8 pacientes, seguido de la zona paraventricular, frontal, y cerebelo con 6 lesiones cada uno (78). Otros estudios han demostrado que la localización más frecuente de asentamiento de las lesiones son el lóbulo frontal y los núcleos basales (1,21), mientras que en otros el porcentaje de afección de los núcleos basales solo llega al 13% (64).

Los resultados presentados a partir de los análisis de los estudios de imágenes son consistentes con otros estudios epidemiológicos. Sakamoto et al (65), encontró que la mayoría de pacientes presentaba lesiones múltiples (81,8%), y cada paciente presentaba una media de 3 lesiones (1 – 7). La localización fue la sustancia blanca subcortical (56,8%). Al estudiar las lesiones individualmente, como se realizó en el presente estudio, determinaron que el 59,9% de las lesiones medía entre 10 y 30 mm de diámetro y el 40,5% medían menos de 10 mm. Del total 13,5% no presentaron captación de contraste. El resto 62% presentó realce en anillo y 24% nodular.

En el presente estudio todos los pacientes presentaron algún hallazgo en los estudios de imágenes, sin embargo; en el estudio conducido por Porter, el 3% presentaron estudios normales (1). Cabe recalcar que en el año en el que se realizó este estudio hito de la

toxoplasmosis cerebral, solo se contaba con la TC. Así mismo, se encontró que el 6% de paciente presentaba lesiones que no captaban contraste. Del resto (94%), 82% presentaban realce en anillo y 9% difuso, porcentajes similares a los obtenidos en nuestro estudio.

Renold, por su parte en el año 1992, reportó el análisis de 168 lesiones de las cuales 79% presentaban realce al contraste, la mayoría en anillo (44,6%). Dichas lesiones se ubicaban más frecuentemente en la unión cortico-medular (47,5%) y se presentaban como lesiones hipodensas en la TC en el 82% de los pacientes y calcificadas en el 1% (64).

En otro estudio más reciente donde se usó TC y RM, 53 (94,6%) pacientes fueron sometidos a TC sin contraste; de estos, 22 (41,5%) y 31 (58,5%) tenían lesiones únicas y múltiples, respectivamente. Veintiún (39,3%) pacientes se sometieron a RM, con lesiones únicas y múltiples visibles en 5 (23,8%) y 16 (76,2%) de los casos, respectivamente. El edema peri-lesional y la desviación de la línea media se identificaron en 22 (39,3%) y 6 (10,7%) pacientes, respectivamente (46).

Un estudio en Ecuador, demostró que la mayoría de lesiones captó el contraste en el patrón difuso (78%) y la localización más frecuente fue en la sustancia blanca sub-cortical del lóbulo frontal (60%) a diferencia de otro estudio del Reino Unido (78), en el que la localización más frecuente fue parietal.

Los estudios imagenológicos fueron realizados en el CERID (centro de estudios radiológicos y de imágenes) que es un centro de derivación para estudio de alta complejidad que el MSP a través de convenios institucionales deriva a los pacientes que requieran este centro está

compuesto por médicos especialistas en imágenes los mismo que estandarizan sus resultados.

El presente estudio también tiene limitaciones. La principal limitación es no contar con registros clínicos fiables computarizados y estandarizados lo que dificulta la recolección y el análisis de los mismos por otra parte el código Cie 10 limita y excluye algunas patologías llevando a un subdiagnostico.

A pesar de las limitaciones descritas con anterioridad, el presente trabajo que se postula como tema de tesis de pregrado para la obtención del título de Médico, presenta una visión clara y fiable de las características clínicas e imagenológicas de la toxoplasmosis del SNC en ayuda del correcto diagnóstico, identificación temprana y tratamiento adecuado para los pacientes con VIH y esta complicación neurológica.

Capítulo 5: Conclusiones

La toxoplasmosis del SNC es una complicación del SNC que afecta principalmente a pacientes en estadios avanzados en la infección por VIH. Existe escasa información acerca de la presentación clínica e imagenológica de esta patología y el presente estudio aporta con información importante para Ecuador y América Latina.

De los síntomas y signos evaluados la triada cefalea, convulsiones, déficit/alteraciones neurológicas en pacientes con VIH reactivos con inmunodepresión avanzada es altamente sugestiva de una toxoplasmosis del SNC; la realización de estudios imagenológicos ya sean de TAC o RMN en ambos casos contrastada debería de ser la indicación subsecuente para establecer la presencia de lesiones múltiples que capten contraste y que produzcan edema perilesional con lo cual la probabilidad de toxoplasmosis del SNC eleva considerablemente.

.

Los abscesos fueron la lesión más frecuente encontrada en estudios de imágenes cuya lesión acompañante más comúnmente hallada fue el edema peri-lesional. Dichos abscesos fueron característicamente múltiples en su mayoría y localizados en los ganglios basales, como habitualmente se ha descrito en la literatura médica.

.

El presente estudio permite elaborar un perfil clínico e imagenológico del paciente con toxoplasmosis del SNC en nuestro medio y permite implementar de manera precoz terapia anti-toxoplasma.

Referencias Bibliográficas

1. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 3 de diciembre de 1992;327(23):1643-8.
2. Pereira-Chioccolla VL, Vidal JE, Su C. Toxoplasma gondii infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future Microbiol.* diciembre de 2009;4(10):1363-79.
3. Kodym P, Malý M, Beran O, Jilich D, Rozsypal H, Machala L, et al. Incidence, immunological and clinical characteristics of reactivation of latent Toxoplasma gondii infection in HIV-infected patients. *Epidemiol Infect.* febrero de 2015;143(3):600-7.
4. De Boni R, Veloso VG, Grinsztejn B. Epidemiology of HIV in Latin America and the Caribbean. *Curr Opin HIV AIDS.* marzo de 2014;9(2):192-8.
5. Wyrosdick HM, Schaefer JJ. Toxoplasma gondii: history and diagnostic test development. *Anim Health Res Rev.* diciembre de 2015;16(2):150-62.
6. Mahadevan A, Ramalingaiah AH, Parthasarathy S, Nath A, Ranga U, Krishna SS. Neuropathological correlate of the «concentric target sign» in MRI of HIV-associated cerebral toxoplasmosis. *J Magn Reson Imaging JMRI.* agosto de 2013;38(2):488-95.
7. Shyam babu C, Satishchandra P, Mahadevan A, Pillai Shibu V, Ravishankar S, Sidappa N, et al. Usefulness of stereotactic biopsy and neuroimaging in management of HIV-1 Clade C associated focal brain lesions with special focus on cerebral toxoplasmosis. *Clin Neurol Neurosurg.* julio de 2013;115(7):995-1002.
8. Liu Y. Demonstrations of AIDS-associated malignancies and infections at FDG PET-CT. *Ann Nucl Med.* octubre de 2011;25(8):536-46.
9. Philip-Ephraim EE, Charidimou A, Williams E, Kajogbola G. Stroke-Like Presentation of Cerebral Toxoplasmosis: Two HIV-Infected Cases. *Cerebrovasc Dis Extra.* abril de 2015;5(1):28-30.
10. Meira CS, Vidal JE, Costa-Silva TA, Motoie G, Gava R, Hiramoto RM, et al. IgG4 specific to Toxoplasma gondii excretory/secretory antigens in serum and/or cerebrospinal fluid support the cerebral toxoplasmosis diagnosis in HIV-infected patients. *J Immunol Methods.* 30 de septiembre de 2013;395(1-2):21-8.

11. World Health Organization. HIV/AIDS. En: WHO [Internet]. [citado 27 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/gho/hiv/en/>
12. Beckman AL, Wilson MM, Prabhu V, Soekoe N, Mata H, Grau LE. A qualitative view of the HIV epidemic in coastal Ecuador. PeerJ [Internet]. 22 de noviembre de 2016;4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5126616/>
13. United Nations AIDS. Ecuador | UNAIDS [Internet]. [citado 27 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/ecuador>
14. <https://www.facebook.com/pahowho>. OPS/OMS Ecuador - Diciembre1, 2014 | OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2014 [citado 27 de septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_content&view=article&id=1425:diciembre1-2014&Itemid=356
15. El Universo (diario). 73% del sida está en Guayas, pero planes aún se centralizan. [Internet]. [citado 27 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.eluniverso.com/2008/12/01/0001/18/C077C207154B4531A04173C61CA4A1B2.html>
16. Coelho L, Veloso VG, Grinsztejn B, Luz PM. Trends in overall opportunistic illnesses, Pneumocystis carinii pneumonia, cerebral toxoplasmosis and Mycobacterium avium complex incidence rates over the 30 years of the HIV epidemic: a systematic review. Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis. abril de 2014;18(2):196-210.
17. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 de noviembre de 2001;33(10):1747-55.
18. Martinella A, Lanzafame M, Bonometti MA, Gajofatto A, Concia E, Vento S, et al. Neurological complications of HIV infection in pre-HAART and HAART era: a retrospective study. J Neurol. mayo de 2015;262(5):1317-27.
19. Kiderlen TR, Liesenfeld O, Schürmann D, Schneider T. Toxoplasmic encephalitis in AIDS-patients before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. diciembre de 2011;30(12):1521-5.

20. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, Pau AK, Kaplan JE, et al. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mayo de 2014;58(9):1308-11.
21. Alarcón, T., Bolaños, E., Alarcón Aviles, T. Toxoplasmosis Cerebral en pacientes con SIDA. *Rev Mex Neuroci.* 2004;5(5):404-11.
22. Changoluisa, A., Vélez, D., Hidalgo, A., Rosales, L. Toxoplasmosis en pacientes con VIH. *Rev «Medicina».* 2005;11(1).
23. Michael Alfonso Palma Reyes. Incidencia y características de los pacientes con toxoplasmosis cerebral diagnosticados previamente con VIH en el hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo «IESS» en el período julio 2013 - julio 2014. [Guayaquil, Ecuador]: Universidad de Guayaquil; 2015.
24. Bilgrami M, O'Keefe P. Neurologic diseases in HIV-infected patients. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1321-44.
25. Ho EL, Marra CM. Central nervous system diseases due to opportunistic and coinfections. *Semin Neurol.* febrero de 2014;34(1):61-9.
26. Finsterer J, Auer H. Parasitoses of the human central nervous system. *J Helminthol.* septiembre de 2013;87(3):257-70.
27. Martin-Iguacel R, Ahlström MG, Touma M, Engsig FN, Stærke NB, Stærkind M, et al. Incidence, presentation and outcome of toxoplasmosis in HIV infected in the combination antiretroviral therapy era. *J Infect.* septiembre de 2017;75(3):263-73.
28. Ramírez-Crescencio MA, Velásquez-Pérez L, Ramírez-Crescencio MA, Velásquez-Pérez L. Epidemiology and trend of neurological diseases associated to HIV/AIDS. Experience of Mexican patients 1995-2009. *Clin Neurol Neurosurg.* agosto de 2013;115(8):1322-5.
29. Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol.* 27 de octubre de 2016;12(11):662-74.
30. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *The Lancet.* 12 de junio de 2004;363(9425):1965-76.
31. Sepúlveda-Arias JC, Gómez-Marin JE, Bobić B, Naranjo-Galvis CA, Djurković-Djaković O. Toxoplasmosis as a travel risk. *Travel Med Infect Dis.* 1 de noviembre de 2014;12(6, Part A):592-601.

32. Price RW. Neurological complications of HIV infection. *The Lancet*. 17 de agosto de 1996;348(9025):445-52.
33. Dard C, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart M-P, Pelloux H. Relevance of and New Developments in Serology for Toxoplasmosis. *Trends Parasitol*. 1 de junio de 2016;32(6):492-506.
34. Schlüter D, Däubener W, Schares G, Groß U, Pleyer U, Lüder C. Animals are key to human toxoplasmosis. *Int J Med Microbiol*. 1 de octubre de 2014;304(7):917-29.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Toxoplasmosis [Internet]. [citado 5 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>
36. Dubey JP. History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol*. 1 de julio de 2009;39(8):877-82.
37. Wohlfert EA, Blader IJ, Wilson EH. Brains and Brawn: *Toxoplasma* Infections of the Central Nervous System and Skeletal Muscle. *Trends Parasitol*. 1 de julio de 2017;33(7):519-31.
38. Szabo EK, Finney CAM. *Toxoplasma gondii*: One Organism, Multiple Models. *Trends Parasitol*. 1 de febrero de 2017;33(2):113-27.
39. Nath A, Sinai AP. Cerebral toxoplasmosis. *Curr Treat Options Neurol*. 1 de febrero de 2003;5(1):3-12.
40. Tan IL, Smith BR, Geldern G von, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol*. 1 de julio de 2012;11(7):605-17.
41. Saadatnia G, Golkar M. A review on human toxoplasmosis. *Scand J Infect Dis*. noviembre de 2012;44(11):805-14.
42. Cahn P, Belloso WH, Murillo J, Prada-Trujillo G. AIDS in Latin America. *Infect Dis Clin North Am*. marzo de 2000;14(1):185-209.
43. Falusi O, French AL, Seaberg EC, Tien PC, Watts DH, Minkoff H, et al. Prevalence and predictors of *Toxoplasma* seropositivity in women with and at risk for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de diciembre de 2002;35(11):1414-7.
44. UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study Steering Committee, Garvey L, Winston A, Walsh J, Post F, Porter K, et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol*. marzo de 2011;18(3):527-34.
45. Xavier GA, Cademartori BG, Cunha Filho NA da, Farias NA da R.

Evaluation of seroepidemiological toxoplasmosis in HIV/AIDS patients in the south of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. febrero de 2013;55(1):25-30.

46. de Oliveira GB, da Silva MAL, Wanderley LB, da Cunha Correia C, Ferreira ECB, de Medeiros ZM, et al. Cerebral toxoplasmosis in patients with acquired immune deficiency syndrome in the neurological emergency department of a tertiary hospital. *Clin Neurol Neurosurg*. noviembre de 2016;150:23-6.
47. Levy RM, Janssen RS, Bush TJ, Rosenblum ML. Neuroepidemiology of acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1988;1(1):31-40.
48. Jones JL, Roberts JM. Toxoplasmosis hospitalizations in the United States, 2008, and trends, 1993-2008. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. abril de 2012;54(7):e58-61.
49. Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. *JAMA*. 6 de enero de 1993;269(1):76-7.
50. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. agosto de 1992;15(2):211-22.
51. Zhang K, Lin G, Han Y, Li J. Serological diagnosis of toxoplasmosis and standardization. *Clin Chim Acta*. 1 de octubre de 2016;461(Supplement C):83-9.
52. Machala L, Malý M, Hrdá S, Rozsypal H, Stanková M, Kodým P. Antibody response of HIV-infected patients to latent, cerebral and recently acquired toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. febrero de 2009;28(2):179-82.
53. Robert-Gangneux F, Dardé M-L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 1 de abril de 2012;25(2):264-96.
54. Murat JB, Souvignet A, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Bost-Bru C, Pelloux H. Assessment of the IgA Immunosorbent Agglutination Assay for the Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis on a Series of 145 Toxoplasmic Seroconversions. *Clin Vaccine Immunol*. 1 de abril de 2015;22(4):456-8.
55. Foudrinier F, Villena I, Jaussaud R, Aubert D, Chemla C, Martinot F, et al. Clinical Value of Specific Immunoglobulin E Detection by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Cases of Acquired and Congenital Toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 1 de abril de 2003;41(4):1681-6.
56. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N,

- Houze S, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1 de enero de 2016;84(1):22-33.
57. Mahmoudi S, Mamishi S, Suo X, Keshavarz H. Early detection of *Toxoplasma gondii* infection by using a interferon gamma release assay: A review. *Exp Parasitol*. enero de 2017;172:39-43.
 58. Anselmo LMP, Vilar FC, Lima JE, Yamamoto AY, Bollela VR, Takayanagui OM. Usefulness and limitations of polymerase chain reaction in the etiologic diagnosis of neurotoxoplasmosis in immunocompromised patients. *J Neurol Sci*. 15 de noviembre de 2014;346(1):231-4.
 59. Karampekios S, Hesselink J. Cerebral infections. *Eur Radiol*. 1 de marzo de 2005;15(3):485-93.
 60. Satishchandra P, Sinha S. Relevance of neuroimaging in the diagnosis and management of tropical neurologic disorders. *Neuroimaging Clin N Am*. noviembre de 2011;21(4):737-756, vii.
 61. Kumar GGS, Mahadevan A, Guruprasad AS, Kovoov JME, Satishchandra P, Nath A, et al. Eccentric target sign in cerebral toxoplasmosis: Neuropathological correlate to the imaging feature. *J Magn Reson Imaging*. 24 de mayo de 2010;31(6):1469-72.
 62. Radiopaedia.org, the wiki-based collaborative Radiology resource [Internet]. [citado 25 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://radiopaedia.org/>
 63. da Cunha Correia C, Ramos Lacerda H, de Assis Costa VM, Mertens de Queiroz Brainer A. Cerebral toxoplasmosis: unusual MRI findings. *Clin Imaging*. octubre de 2012;36(5):462-5.
 64. Renold C, Sugar A, Chave JP, Perrin L, Delavelle J, Pizzolato G, et al. *Toxoplasma* encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Medicine (Baltimore)*. julio de 1992;71(4):224-39.
 65. Sakamoto N, Maeda T, Mikita K, Kato Y, Yanagisawa N, Suganuma A, et al. Clinical presentation and diagnosis of toxoplasmic encephalitis in Japan. *Parasitol Int*. octubre de 2014;63(5):701-4.
 66. Hermida Pérez JA, Bermejo Hernandez Á, Sobenes Gutierrez R. [Ophthalmic manifestations of toxoplasmosis in a human immunodeficiency virus-positive patient. Description of a case]. *Semerget*. marzo de 2014;40(2):e23-27.
 67. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N.

Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* febrero de 1996;22(2):268-75.

68. Torre D, Casari S, Speranza F, Donisi A, Gregis G, Poggio A, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* junio de 1998;42(6):1346-9.
69. Béraud G, Pierre-François S, Foltzer A, Abel S, Liautaud B, Smadja D, et al. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994-2006. *Am J Trop Med Hyg.* abril de 2009;80(4):583-7.
70. Dedicoat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database Syst Rev.* 19 de julio de 2006;(3):CD005420.
71. Yan J, Huang B, Liu G, Wu B, Huang S, Zheng H, et al. Meta-analysis of prevention and treatment of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Acta Trop.* septiembre de 2013;127(3):236-44.
72. Hernandez AV, Thota P, Pellegrino D, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Deshpande A, et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? *HIV Med.* febrero de 2017;18(2):115-24.
73. Antinori A, Larussa D, Cingolani A, Lorenzini P, Bossolasco S, Finazzi MG, et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de diciembre de 2004;39(11):1681-91.
74. Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Opravil M. Meta-analysis of prophylactic treatments against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc.* 1 de junio de 1997;15(2):104-14.
75. Gallant JE, Moore RD, Chaisson RE. Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 1 de junio de 1994;120(11):932-44.
76. Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, Borghi V, Antinori A, d'Arminio Monforte A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in

human immunodeficiency virus type I-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis.* mayo de 2000;181(5):1635-42.

77. Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet Lond Engl.* 24 de junio de 2000;355(9222):2217-8.
78. Laing RB, Flegg PJ, Brettle RP, Leen CL, Burns SM. Clinical features, outcome and survival from cerebral toxoplasmosis in Edinburgh AIDS patients. *Int J STD AIDS.* julio de 1996;7(4):258-64.
79. Gupta, Rakesh K. *MR Imaging and Spectroscopy of Central Nervous System Infection.* 3th edition. Kluwer Academic; 2001.
80. Mandell GL., Bennett JE., Dolin R. *Toxoplasma gondii* in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Edition. Churchill Livingstone Philadelphia: Livingstone Elsevier; 2010.
81. Falusi O, French AL, Seaberg EC, Tien PC, Watts DH, Minkoff H, Piessens E, Kovacs A, Anastos K, Cohen MH. Prevalence and predictors of *Toxoplasma* seropositivity in women with and at risk for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2002;35(11):1414. Epub 2002 Nov 11
82. Sánchez Artigas, R., Góngora Amores, W., Goya Batista, Y., Miranda Cruz, A., Cobos Valdés, D., Cubeñas Vega, G. and Pérez Martín, O. (2018). Seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* en donantes de sangre en la provincia de Guantánamo. [online] Scielo.sld.cu. Available at: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002012000100011.

ANEXOS

"TOXOPLASMOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES VIH POSITIVO DEL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA AÑO 2018."

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE

CÉDULA

CÓDIGO

EDAD

SEXO

ETNIA

SÍNDROME CLÍNICO

- Fiebre
- Cefalea
- Náuseas o vómitos
- Alteraciones psiquiátricas
- Alteración de conciencia
- Confusión
- Coma
- Focalidad neurológica
- Parosmia
- Parosipéjia
- Alteraciones de nervios craneales
- Trastornos de movimiento
- Ataxia
- Convulsiones
- Signos meníngeos
- Alteraciones visuales
- Trastornos de deterioro cognitivo
- Hidrocefalia

CÓDIGO DE CDA

CARGA VIRAL

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

REPORTE IMÁGENES

- Imagen por TAC y RM
- Número de abscesos
- Tamaño de abscesos
- Localización



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPIRITU SANTO

- Docencia
- Epidemiología
- Estadística
0089954
Dr. Marcos Loor Goya
Coordinador de la Carrera de Medicina

Guayaquil, 22 de Agosto de 2016

Sr. Dr.
Marcos Loor
DIRECTOR TÉCNICO DEL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA JOSÉ DANIEL RODRÍGUEZ MARIDUEÑA

De mis consideraciones:

Yo Carlos Andrés Hidalgo Bermúdez, portador de la cedula de identidad 0924765746, estudiante de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, del 6to año de la carrera de medicina de la Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Ciencias Médicas, solicito a usted la autorización respectiva para el desarrollo de mi trabajo de titulación en las instalaciones del Hospital de Infectología JOSÉ DANIEL RODRÍGUEZ MARIDUEÑA, cuyo tema es: "Síndrome neurológico por *Toxoplasma gondii* en pacientes con VIH del hospital de infectología año 2016", a realizarse durante el periodo de Mayo 2017 – Febrero 2018, con el propósito de: Determinar las características clínicas, imagenológicas y epidemiológicas de pacientes con VIH y síndrome neurológico del hospital de infectología de Guayaquil año 2016.

De usted muy atentamente,

Nombre: Carlos Andrés Hidalgo Bermúdez
Cedula: 0924765746

Actividades	2017								2018					
	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Oct
Elaboración de la ficha técnica	■													
Solicitud de permiso por escrito para realización de tesis		■	■											
Elaboración de marco teórico							■	■						
Elaboración de Anteproyecto						■	■	■						
Entrega del Primer Borrador									■					
Aprobación del Anteproyecto										■				
Recolección de datos		■	■	■	■	■	■	■						
Procesamiento de Datos									■	■				
Análisis de resultados										■	■	■		
Conclusión de informe final										■	■	■		
Entrega de informe final														■