

TOXOPLASMOSIS CEREBRAL RELACIONADA AL VIH/SIDA

*Revisión: conceptos actuales y controversias
de una vieja enfermedad.*

Dra. Virginia Antelo

2019



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

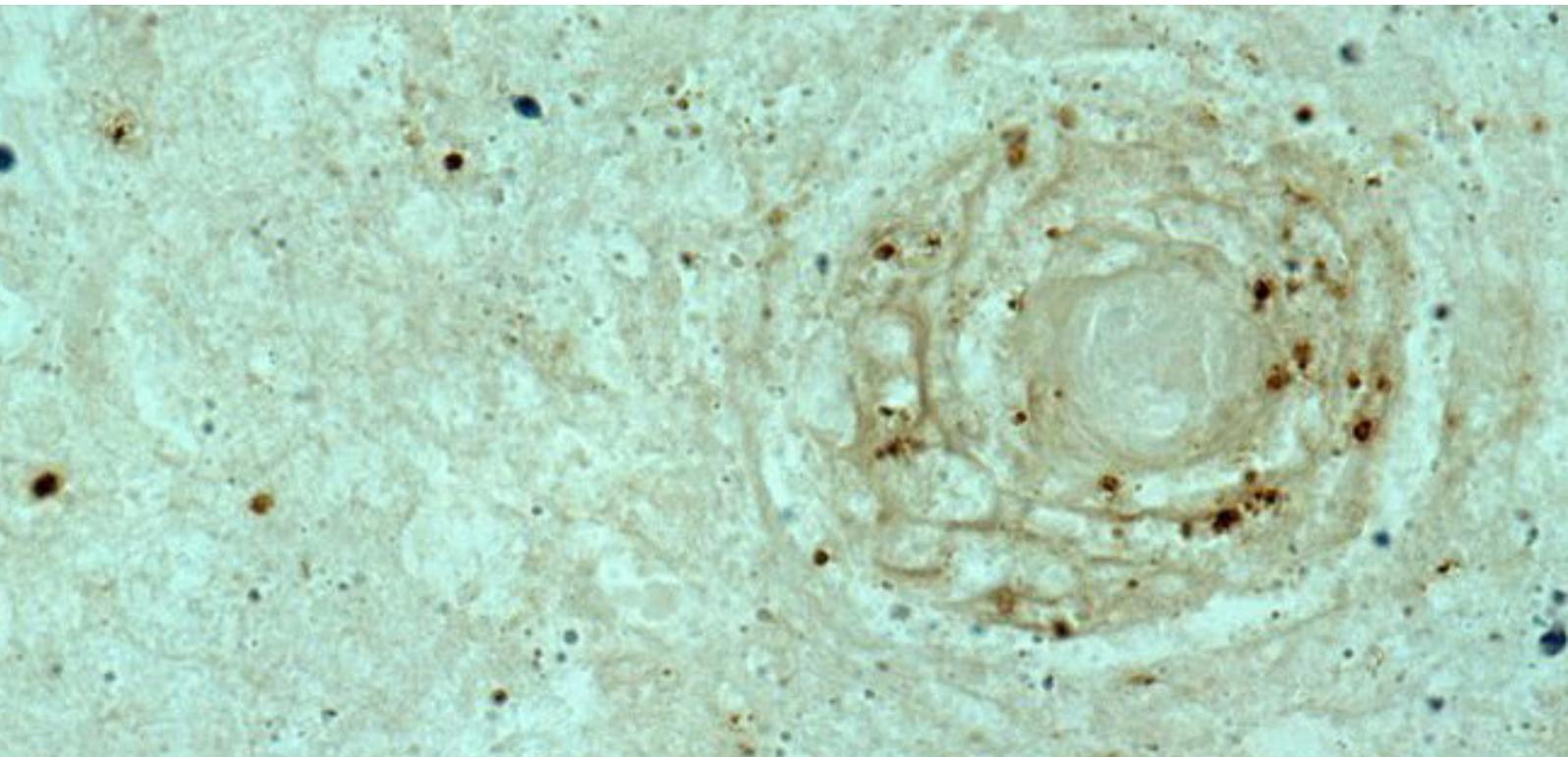
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

TOXOPLASMOSIS CEREBRAL RELACIONADA AL VIH/SIDA. Revisión: conceptos actuales y controversias de una vieja enfermedad.

La Dra. Virginia Antelo*, resume la excelente revisión publicada por:

Vidal JE. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2019. doi: 10.1177/2325958219867315.



La toxoplasmosis cerebral sigue siendo la causa más común de lesiones cerebrales expansivas en personas que viven con VIH / SIDA (PVVS). Esta enfermedad presenta una alta morbilidad y mortalidad, particularmente en países de bajos y medianos ingresos.

Este artículo muestra el amplio espectro clínico y neurorradiológico de la toxoplasmosis cerebral en las PVVS así como el manejo clínico de la misma.

El uso de categorías diagnósticas se ha implementado ampliamente en varias enfermedades neurológicas. La definición de caso para toxoplasmosis cerebral es de gran utilidad en el manejo clínico de esta enfermedad.

Se proponen las siguientes categorías de diagnóstico:

1. **La toxoplasmosis cerebral confirmada por histología** requiere un síndrome clínico compatible, la identificación de una o más lesiones cerebrales focales expansivas mediante imágenes y una biopsia cerebral (o examen post mortem) que muestre evidencia de *T gondii*.
2. **La toxoplasmosis cerebral confirmada por laboratorio** requiere un síndrome clínico compatible, identificación de una o más lesiones cerebrales focales expansivas por imagen y evidencia de ADN de *T gondii* en líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante ensayos de amplificación de ácido nucleico.
3. **La toxoplasmosis cerebral probable** requiere un síndrome clínico compatible, la identificación de una o más lesiones en masa mediante imágenes y una respuesta radiológica inequívoca a 10 a 14 días de tratamiento empírico con antitoxoplasma.
4. **La posible toxoplasmosis cerebral** requiere un síndrome clínico compatible, la identificación

de una o más lesiones masivas mediante imágenes, la presencia de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) *T gondii* en suero y ningún otro diagnóstico alternativo.

En la práctica clínica, las PVVS inmunocomprometidas graves (recuento de linfocitos CD4 <200 células / mm³) con hallazgos clínicos y radiológicos compatibles de toxoplasmosis cerebral deben recibir tratamiento antitoxoplasma. La sospecha temprana y el tratamiento oportuno durante la fase inicial de la toxoplasmosis cerebral reducen el riesgo de secuelas neurológicas y muerte. Si no se observa mejoría clínica y radiológica dentro de los 10 a 14 días de la terapia antitoxoplasma, se deben considerar diagnósticos alternativos a la toxoplasmosis cerebral.

En cuanto al diagnóstico, la resonancia magnética (RM) es la modalidad preferida para evaluar lesiones cerebrales expansivas en PVVS. La resonancia magnética tiene una sensibilidad superior a la de la TC para el diagnóstico radiológico de la toxoplasmosis cerebral. Sin embargo, la TC es la técnica más comúnmente disponible en la mayoría de los servicios de urgencias. En este escenario, la RM debe obtenerse en pacientes con tomografías computarizadas equívocas o negativas. Además, la resonancia magnética no parece ser más específica en comparación con la TC en la diferenciación de las etiologías de las lesiones cerebrales expansivas en las PVVS.

La toxoplasmosis cerebral relacionada con el VIH generalmente tiene poca o ninguna afectación meníngea. Por esta razón, las características básicas del LCR generalmente no son relevantes y solo se describen anomalías sutiles como el recuento celular y los valores de proteínas normales o levemente elevados. La sensibilidad de detección del ADN de *T. gondii* en el LCR de PVVS muestra resultados entre 11% y 100%, especificidad del 96% al 100%, valor predictivo positivo del 100% y valores predictivos negativos del 71% al 92%. A pesar de

su moderada sensibilidad en la mayoría de los estudios, la alta especificidad y el valor predictivo positivo del ensayo de PCR lo ha convertido en una herramienta útil en el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral. Un resultado positivo del análisis de PCR LCR *T. gondii* establece el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral, pero un resultado negativo no lo excluye. En las PVVS con lesiones cerebrales expansivas que contraindican la punción lumbar, el análisis de PCR con *T. gondii* en muestras de sangre puede ser una herramienta alternativa. El rendimiento del ensayo de PCR *T. gondii* en muestras de sangre de toxoplasmosis cerebral relacionada con el VIH parece aumentar con el número de lesiones cerebrales expansivas y particularmente en las formas más severas con niveles alterados de conciencia.

Por otro lado, el diagnóstico histopatológico obtenido mediante biopsia cerebral estereotáctica es el procedimiento clásico y estándar para la identificación etiológica de lesiones cerebrales focales en PVVS. Los 3 diagnósticos más comunes obtenidos de biopsias cerebrales estereotácticas o abiertas de lesión cerebral focal en PVVS son linfoma primario de SNC (15% -28%), leucoencefalopatía multifocal progresiva (21-22) y toxoplasmosis cerebral (19% -20%).

En lo que respecta al tratamiento, actualmente, si consideramos la evidencia disponible y las posibles ventajas prácticas, el trimetoprim-sulfametoxazol puede considerarse el tratamiento preferido de la toxoplasmosis cerebral. La pirimetamina más sulfadiazina (PS) se ha utilizado desde los primeros casos descritos de toxoplasmosis cerebral en la epidemia de SIDA. En ese momento, la PS había demostrado ser significativamente más activa en *T. gondii* que el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) en modelos experimentales. (in vitro e in vivo), pero no hubo datos sobre el uso de TMP-SMX en la toxoplasmosis cerebral humana. En este escenario, PS se estaba consolidando como el esquema preferido para tratar la toxoplasmosis cerebral en las PVVS.

El trimetoprim-sulfametoxazol presenta un similar mecanismo de acción que PS. Sin embargo, la trimetoprima, a diferencia de la pirimetamina, es un inhibidor altamente selectivo de la dihidrofolato reductasa de *T. gondii*. Esta característica explica la menor toxicidad hematológica causada por el trimetoprim en comparación con la pirimetamina y por qué el uso de ácido fólico solo es necesario con este último medicamento. Los regímenes basados en pirimetamina están acosados por limitaciones importantes, que incluyen eventos adversos, mala tolerabilidad, posología compleja y la ausencia de formulaciones parenterales, un problema importante en pacientes graves. Recientemente, se realizó una revisión sistemática y un metanálisis de la eficacia relativa y la seguridad de los regímenes de tratamiento para la toxoplasmosis cerebral relacionada con el VIH (9 estudios: 5 ensayos clínicos aleatorios, 3 estudios de cohorte retrospectivos, 1 estudio de cohorte prospectivo; 692 pacientes). En comparación con la PS, el tratamiento con pirimetamina clindamicina (PC) o TMP-SMX se asoció con tasas similares de respuesta clínica parcial o completa, respuesta radiológica e interrupción del fármaco debido a eventos adversos. La evidencia actual no identifica un régimen superior en términos de eficacia relativa o seguridad para el tratamiento de la toxoplasmosis cerebral. Las ventajas potenciales de TMP-SMX sobre PS o PC incluyen: (1) la conveniencia del menor número de comprimidos, la frecuencia de dosificación y la disponibilidad de formulaciones intravenosas; las directrices actuales sugieren la opción de TMP-SMX intravenosa como tratamiento inicial en pacientes gravemente enfermos; (2) la disponibilidad de varias formulaciones genéricas de TMP-SMX con el consiguiente impacto en la rentabilidad y una mayor accesibilidad; (3) prevención de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, otras infecciones bacterianas y malaria; y (4) la conveniencia del uso que simplifica el inicio temprano del TARV, que se asocia con una mayor supervivencia de pacientes infectados por VIH con la mayoría de las enfermedades oportunistas.

La tasa de letalidad de la toxoplasmosis cerebral relacionada con el VIH disminuyó significativamente en la era del TARV. Por ejemplo, durante la hospitalización, la tasa de letalidad varió de > 90% en la era pre TARV a < 30% en los últimos años en Sao Paulo, Brasil, y fue de < 15% en un centro de referencia terciario en este estado. Las variables de resultado más importantes parecen ser manifestaciones neurológicas graves al ingreso, diagnóstico y tratamiento oportunos, mayor experiencia en el manejo de esta enfermedad y disponibilidad de recursos apropiados (Ej., Imágenes, unidad de cuidados intensivos). Sin embargo, a largo plazo el resultado es desafiante, y la tasa de secuelas neurológicas debidas a la toxoplasmosis cerebral continúa siendo alta en la era del TARV (30% - 40 %) teniendo un impacto importante en la calidad de vida de las PVVS.

La introducción del TARV disminuyó notablemente la incidencia de toxoplasmosis cerebral en PVVS. Sin embargo, esta enfermedad sigue siendo la cau-

sa más común de lesiones cerebrales expansivas y causa una alta morbilidad y mortalidad en personas con inmunosupresión avanzada, particularmente en países de bajos y medianos ingresos. La toxoplasmosis cerebral presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas y neurorradiológicas y es vital un alto índice de sospecha oportuna. La terapia antitoxoplasma es un componente importante del enfoque diagnóstico para lesiones cerebrales expansivas en PVVS. La neuroepidemiología local, el grado de inmunosupresión y las características clínicas, de laboratorio y neurorradiológicas individuales son importantes para la evaluación oportuna de diagnósticos alternativos. El uso de algoritmos locales es importante. Trimetoprima-sulfametoxazol puede usarse para la profilaxis primaria, la terapia inicial y la profilaxis secundaria de la toxoplasmosis cerebral relacionada con el VIH. Actualmente, el inicio temprano del TARV es posible porque hay disponibles opciones terapéuticas más efectivas, seguras y amigables.



Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

Dirección: Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela",
Piso 16. Av. Italia, S/N.

Montevideo, 11600. Uruguay.

Mail: clinfec@fmed.edu.uy

Tel/Fax: (+598 2) 4876981

Twitter: @Infectologia_uy

Sitio web: www.infectologia.edu.uy