

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNDEFICIENCIA HUMANA, SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO E ISQUEMIA CEREBRAL: ¿EXISTE UNA RELACIÓN?

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION, ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND CEREBRAL ISCHEMIA: IS THERE A RELATIONSHIP?

Dra. Ana Belén Araúz R., Dra. Nuvia Batista R.

Médicas Residentes de tercer año. Servicio de Medicina Interna - Hospital Santo Tomás

Asesor: Dra. Francis Guerra

Especialista en Medicina Interna, Residente de Hematología del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid

Autora Responsable: Dra. Ana Belén Araúz R.

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente femenina de 28 años de edad, quien presentó de forma súbita hemiparesia derecha y disartria. Se le diagnosticó una enfermedad cerebrovascular isquémica del adulto joven. Debido a esto, se le estudió por causas poco frecuentes de enfermedad cerebrovascular y se confirmó que la paciente era seropositiva para el virus de inmunodeficiencia humana y además presentaba elevación de anticuerpos anticardiolipina.

En la actualidad, la asociación antes mencionada es un tema controversial. La incidencia de enfermedad cerebrovascular es mayor en los pacientes con VIH y esto es particularmente cierto en el adulto joven; las infecciones oportunistas, el síndrome antifosfolípido secundario y/o la vasculitis/vasculopatía generada por el propio virus son posibles explicaciones para este problema.

Aún faltan estudios para esclarecer el mecanismo por el cual se da esta asociación, ya que en los pacientes con infección por VIH existen múltiples factores de confusión que deben ser excluidos, entre ellos las infecciones oportunistas.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípido, enfermedad cerebrovascular, infección por VIH.

ABSTRACT

This is the case of a 28 years old female patient who came with dysarthria and right hemiparesis. Ischemic cerebrovascular disease of the young adult was diagnosed. We rule out less frequent causes of cerebrovascular disease and finally we confirm that she was infected with the human immunodeficiency virus and also presented anticardiolipin antibodies.

This association is very controversial. In the young adult, the incidence of cerebrovascular disease is larger between those HIV positive. Opportunistic infections, secondary antiphospholipid syndrome and the vasculitides generated by the virus itself could be the explanation.

There are still pending trials to clarify the mechanism of this association. The HIV patient possesses several confusing factors that should be excluded, between them the opportunistic infections.

Keywords: Antiphospholipid syndrome, cerebrovascular disease, HIV infection.

INTRODUCCIÓN

Entre las causas de enfermedad cerebrovascular (ECV) del adulto joven sobre todo en las mujeres, el síndrome antifosfolípido desempeña un rol importante. La infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) también puede estar involucrada por diferentes mecanismos. Este caso nos llevó a revisar la literatura existente para evaluar la fisiopatología del VIH en relación a la expresión de anticuerpos anticardiolipina.

CASO CLÍNICO

Nuestro caso se trata de una paciente de 28 años de edad, ama de casa, procedente de la Ciudad de

Colón. Fue trasladada del Hospital Amador Guerrero con historia de 24 horas de evolución de presentar caída de sus pies, sin pérdida de la conciencia ni relajación de esfínteres, asociado a un vómito de contenido gástrico. La paciente se encontraba afásica y con hemiparesia derecha, nunca había presentado eventos similares, no padecía de enfermedades crónicas y nunca había sido hospitalizada. Los familiares negaron el consumo de drogas por la paciente. Su historia obstétrica era G1 P1, con un parto vaginal sin complicaciones hace ocho años y se le conocían tres compañeros sexuales. El resto de sus antecedentes no son contributivos y en la revisión por aparatos y sistemas no se encontraron otros hallazgos.

Al examen físico encontramos una paciente eutrófica, en regular estado general, de edad aparente que coincidía con la edad cronológica. Presentaba signos vitales normales (PA: 110/70, Fc=72x/min, Fr=16x/min). Llamaba la atención la presencia de adenopatías cervicales e inguinales bilaterales pequeñas y no dolorosas; al examen neurológico se encontraba afásica, con parálisis facial central derecha y hemiplejía derecha; no presentaba signos meníngeos, ni Clonus ni Babinski.

Sus laboratorios sólo revelaban ligera prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada de 9.1 seg., una relación alterada de albúmina/globulina de 0.64 y deshidrogenada láctica en 652U/L. Todos los demás laboratorios ordenados en el cuarto de urgencias se encontraron dentro de límites normales.

Se realizó una tomografía cerebral simple y contrastada que reveló una gran hipodensidad en el lóbulo frontal izquierdo, compatible con una lesión de tipo isquémica. (Ver figura 1)

En base a estos hallazgos se determinó que la paciente presentaba una ECV del adulto joven y los estudios subsiguientes fueron encaminados a establecer la causa de la misma. Dentro del diagnóstico diferencial etiológico de la enfermedad cerebrovascular del adulto joven es importante descartar tanto la presencia del síndrome antifosfolípido, como la infección por el VIH, entre muchos otros. De todos los otros estudios solicitados durante la hospitalización, los que resultaron positivos fueron la prueba de VIH positiva por ELISA de segunda generación en dos muestras repetidas y anticuerpo anticardiolipina positivo (IgM= 0.44 e IgG = 2.48).

DISCUSIÓN

El análisis de este caso clínico es complejo, ya que se conjugan enfermedades diferentes que se relacionan unas con otras en su fisiopatología, siendo difícil determinar el rol de cada una.

En primer lugar nuestra paciente, por su presentación clínica, clasifica dentro del grupo de pacientes con diagnóstico de ECV del adulto joven. Existen

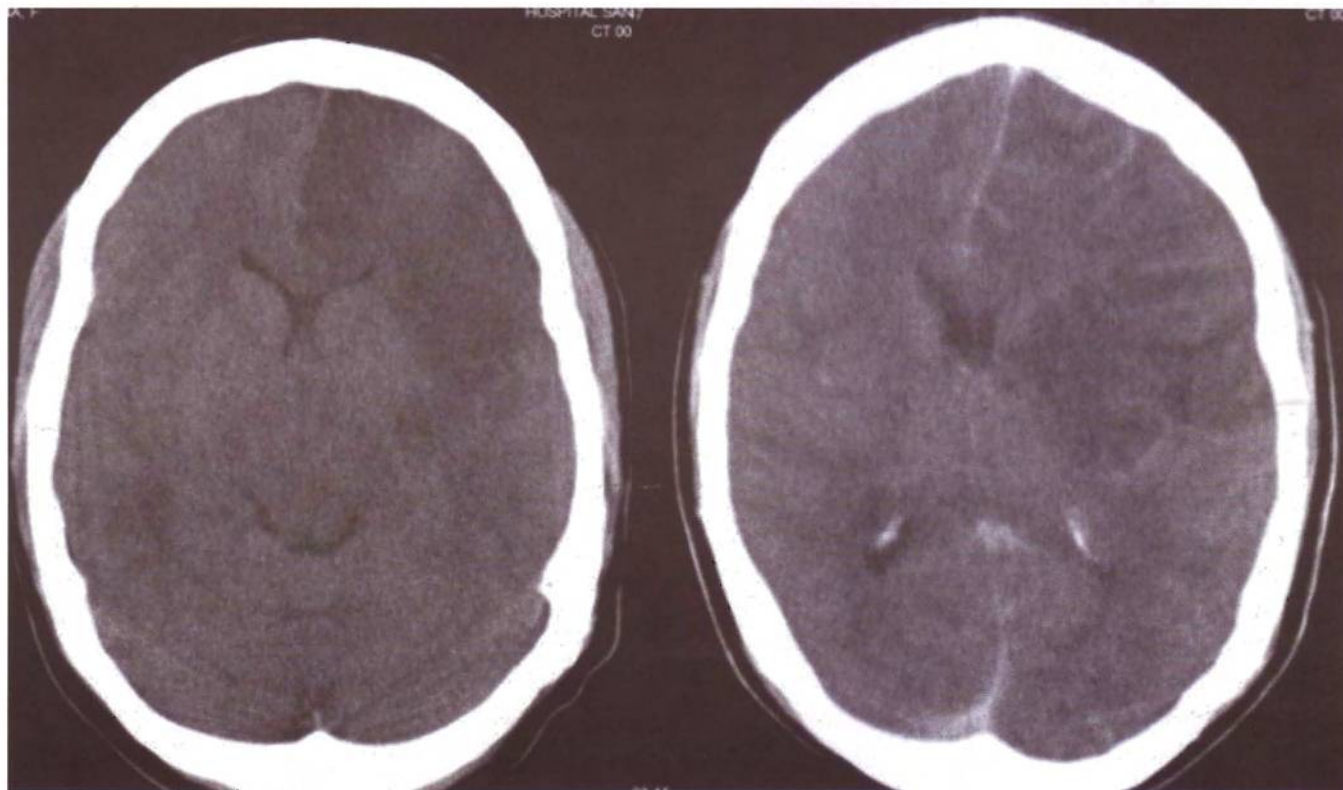


Figura 1. Tomografía cerebral simple y contrastada tomada a la paciente, donde se observa gran región hipodensa en el hemisferio izquierdo, frontoparietal, compatible con isquemia cerebral.

factores de riesgo tradicionales para la ECV como hipertensión, diabetes mellitus, etc., pero dentro de este grupo de pacientes, el clínico está obligado a tomar en consideración otras causas poco frecuentes y descartarlas a través de exámenes de laboratorio, ya que a pesar de que representan menos del cinco porciento de las mismas, son más comunes en este grupo de pacientes.^{1,2} Dentro de ellas y tomando en consideración nuestro caso clínico se encuentra tanto el síndrome antifosfolípido como la infección por el VIH.³⁻⁷

A pesar de que la manifestación más común del síndrome antifosfolípido es la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores, la relación entre este síndrome y la ECV está bien establecida, representando el 50 % de las oclusiones arteriales. El mecanismo a través del cual se relaciona con la isquemia cerebral es tanto a través de trombosis arterial cerebral, así como a partir de émbolos producto de vegetaciones tanto en la válvula mitral como aórtica.⁵ En este punto es importante señalar que este síndrome se puede dar de forma primaria o secundaria a otro proceso (incluida la infección por VIH) y que no existe diferencia entre las consecuencias clínicas entre uno y otro.⁴

Así llegamos al dilema que constituye la relación entre la infección por VIH y ECV. Está descrito que la disfunción neurológica aguda puede ser la primera manifestación del VIH como sucedió con la paciente, ocurriendo en un 10-20 % de los pacientes que se diagnostican por primera vez.⁸⁻¹⁰ Inclusive hasta un 70 % de los pacientes infectados desarrollan manifestaciones neurológicas en algún momento de la evolución de su enfermedad y este porcentaje puede elevarse hasta un 90 % si se incluyen los hallazgos de estudios realizados en autopsia de pacientes VIH positivos.^{11,12} Cabe señalar también que estos hallazgos aumentaron en frecuencia conforme más avanzada estaba la enfermedad.¹² Dentro de aquellos en los que se hizo el diagnóstico de ECV se determinó que las ECV isquémicas son más comunes que las hemorrágicas y éstas últimas están en su mayoría asociadas a neoplasias (Linfoma, Sarcoma de Kaposi metastásico).^{6, 9-11}

Es difícil establecer si el VIH es un factor de riesgo independiente para ECV.^{13, 14} Los pacientes infectados con VIH están expuestos a factores (vasculitis, dislipidemia, anticuerpos anticardiolipina, etc) que sí están bien descritos para ECV y que son difíciles de aislar para poder verificar si el VIH por sí solo también constituye un factor.

Algunos de los factores que se pueden presentar para confusión incluyen las enfermedades que pueden coexistir en el paciente con VIH, entre ellas enfermedades cardíacas (endocarditis), vasculitis/vasculopatía (virus, hongos, mycobacterium, VIH), anormalidades de la coagulación (anticuerpos antifosfolípidos, déficit de proteína S, etc.), infecciones/neoplasias oportunistas (toxoplasmosis, linfoma), así como el uso de drogas intravenosas.^{12,15-17} Nuestro caso puede ubicarse como un síndrome antifosfolípido secundario al VIH. Esto último va con los resultados de uno de los últimos estudios publicados, en donde una vez descartadas las infecciones oportunistas, los principales mecanismos para ECV en pacientes HIV positivos, son la hipercoagulabilidad y las vasculitis.¹⁸

También hay que destacar que en algunos estudios no se toma en cuenta el estadio clínico en el que se encuentra la enfermedad, ya sean iniciales o un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) propiamente dicho. Otro elemento que complica aún más la situación y que también debe tomarse en consideración es si el paciente está recibiendo terapia antirretroviral y su tiempo de duración, ya que a mayor tiempo de exposición aumenta el riesgo para aterosclerosis y por lo tanto para ECV.^{19,20}

A pesar de todas estas dificultades, se han realizado diferentes tipos de estudios con diferentes metodologías por lo que es difícil compararlos. La Dra. Amelia Pinto realizó en 1996 una revisión de la literatura de 1976-1994 obteniendo unos 1885 casos con SIDA y concluyó que hasta ese momento no estaba clara la asociación ente el SIDA y la ECV.¹¹ En cambio Cole y colaboradores en el 2004 con una población de Maryland entre los 15-44 años, establecieron que el riesgo relativo dentro la población con SIDA para isquemia cerebral es de

13,7 (6,1-30,8 IC 95 %) y al excluir otras causas potenciales el riesgo relativo ajustado sólo disminuyó a 9,1 (3,4 – 24,6 IC 95 %). Se determinaron los mismos valores para hemorragia intracerebral en las mismas condiciones obteniéndose un riesgo relativo de 25, 5 (11,2-58 IC 95 %) y ajustado de 12,77 (4-40, IC 95 %).⁶

En un estudio prospectivo, una vez establecido el diagnóstico de infección por VIH, se logró determinar una causa probable del infarto cerebral en el 81 % de los pacientes, siendo las infecciones oportunistas la causa más común (28 %), la vasculopatía asociada a HIV en un 20 % y a la presencia de coagulopatía en un 19 %.¹⁷

Con todo lo expuesto podemos concluir que los pacientes con VIH/SIDA sí están más expuestos que la población general a padecer de ECV, aunque no está claro si el virus per se es un factor de riesgo o si son las condiciones que se presentan asociadas al mismo. Lo cierto es que cuando un paciente joven se nos presenta con una ECV, ya sea esta isquémica o hemorrágica debemos buscar en la paciente factores de riesgo para VIH y considerarlo dentro del diagnóstico diferencial.^{21,22} En el caso de resultar ser VIH positivo se deben descartar otras infecciones oportunistas o como en el caso de nuestra paciente también incluir estudios para determinar la presencia de los anticuerpos anticardiolipina. Esto último tiene implicaciones terapéuticas, sobre todo dentro del campo de la prevención secundaria.

RECONOCIMIENTOS

Al Dr. Diógenes Arjona, Jefe del Servicio de Medicina Interna, quien fue el Médico Funcionario encargado del caso clínico.

REFERENCIAS

- Williams LS, Garg BP, Cohen M, Fleck JD, Biller J. Subtypes of ischemic stroke in Children and young adults. *Neurology*. 1997; 49: 1541-5.
- Klausner HA, Lewandowski C. Infrequent causes of stroke. *Emerg Med Clin N Am*. 2002; 20:657-670.
- Keith WM, Squire IB, Alwan W, Lees KR. Anticardiolipin antibodies in an unselected stroke population. *The Lancet*. 1994; 344:452-456.
- Levine JS, Branch W, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2002; 346: 752-63.
- Verro P, Levine S, Tietjen G. Cerebrovascular Ischemic Events with high Positive Anticardiolipin Antibodies. *Stroke*; 1998; 29:2245-53.
- Cole JW, Pinto AN, Hebel R, Buchholz D, Earley C, Johnson C et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome and the Risk of Stroke. *Stroke*. 2004; 35:51-6.
- Patel VB, Sacco Z, Francis P, Bill PL, Bhigjee AI, Connolly D. Ischemic stroke in young HIV-positive patients in KwaZulu-Natal, South Africa. *Neurology* 2005; 65:759-61.
- Gillams AR, Allen E, Hrieb K, Venna N, Craven D, Carter P. Cerebral Infarction in Patients with AIDS. *Am J Neurol*. 1997; 18:1581-5.
- Mochan A, Modi M, Modi G. Stroke in Black South African HIV-Positive Patients: a Prospective Analysis. *Stroke*; 2003; 34:10-5.
- Gorczyca I, Stanek M, Podlasin B, Furmanek M, Pniewski J. Recurrent cerebral Infarcts as the first manifestation of infection with the HIV virus. *Folia Neuropathol*. 2005; 43: 45-9.
- Pinto AN. AIDS and Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 1996; 27: 538-43.
- Qureshi A, Janssen RS, Karon JM, Weissman JP, Akbar MS, Saldar K, Frankel M. Human Immunodeficiency Virus Infection and Stroke in Young Patients. *Arch Neurol* 1997; 54: 1150-3.
- Connor MD, Lammie GA, Bell JE, Warlow CP, Simmonds P, Brett RD. Cerebral Infarction in Adult AIDS patients: Observations from the Edinburgh HIV Autopsy Cohort. *Stroke*. 2000; 31: 2117-26.
- Rabinstein AA. Stroke in HIV-infected patients: a clinical perspective. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 15:37-44.
- Qureshi AI, Janssen RS, Karon JM, Wissman JP, Akbar MS, Saldar K, Frankel MR. Human Immunodeficiency Virus Infection. *Arch Neurol*. 1997; 54: 1150-3.
- Chetty R. Vasculitides associated with HIV infection. *J Clin Pathol* 2001; 54:275-8.
- Tipping B, Villiers L, Wainwright H, Candy S, Bryer A. Stroke in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; doi:10.1136/jnnp.2007.116103.
- Ortiz G, Koch S, Romano J, Forteza A, Rabinstein A. Mechanisms of ischemic stroke in HIV-infected patients. *Neurology*. 2007; 68: 1257-61.
- D'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS*. 2004; 18:1811-7.
- Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1993-2003.
- Berger J. AIDS and stroke risk. *Lancet Neurology*. 2004; 3:206-207.
- Evers S, Nabavi D, Rahmann A, Heese C, Reichelt D, Hustedt I. Ischaemic Cerebrovascular Events in HIV Infection. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 15:199-205.