

## Encefalitis por virus de inmunodeficiencia humana, reporte de un caso y revisión de tema

Encephalitis human immunodeficiency virus, a case report and review

Yesyka Sibila Jaramillo Orrego (1), Lina María López Ospina (1), Juan Carlos Arango Viana (2)

### RESUMEN

En este artículo se presenta el caso de un paciente con diagnóstico histológico de encefalitis por virus de inmunodeficiencia humana - (VIH), con múltiples coinfecciones incluyendo oportunistas. Es un caso llamativo, pues claramente la incidencia de dicha enfermedad ha decrecido ostensiblemente en la era post terapia antiretroviral de gran efectividad (TARGA). Es un paciente masculino heterosexual de 63 años con conductas sexuales de riesgo, que ingresó a un hospital de cuarto nivel con síntomas respiratorios y durante su hospitalización se le diagnosticó VIH / SIDA estadio C3, múltiples infecciones tales como: hepatitis B, neurosífilis, criptococosis sistémica, toxoplasmosis cerebral, histoplasmosis cutánea, candidiasis y herpes oral; recibió tratamiento y falleció 27 días después por criptococosis diseminada. Se le practicó autopsia y se observó en sustancia blanca del sistema nervioso central numerosos nódulos microgliales, linfocitos perivascular y células gigantes multinucleadas sin formación de granulomas, característicos de la encefalitis por VIH. Este paciente es un ejemplo de la historia natural por VIH en estadio avanzado con compromiso del sistema nervioso central.

**PALABRAS CLAVE:** Células gigantes multinucleadas. Encefalitis por VIH. Infección por VIH/SIDA. Nódulos microgliales. TARGA (DeCS).

### SUMMARY

In this paper we describe the case of a patient with histological diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) encephalitis, which also had multiple co-infections. It is a striking case, because of the incidence of this disease has markedly decreased in the post Highly Active Antiretroviral Therapy HAART era. The patient was a heterosexual male of 63 years old engaged in risky sexual behavior, who was admitted to a reference hospital with respiratory symptoms. During hospitalization He was diagnosed with stage C3 HIV/AIDS, multiple infections such as Hepatitis B, Neurosyphilis, systemic cryptococcosis, cerebral toxoplasmosis, cutaneous histoplasmosis, oral herpes and candida infections; He received appropriate treatments for all of the above, however He died 27 days later by disseminated cryptococcosis. He underwent autopsy and in central nervous system in the white matter were observed numerous microglial nodules, perivascular lymphocytes and multinucleated giant cells without granuloma formation. These giant cells are characteristics of HIV encephalitis. This patient is an example of the natural history of HIV infection that progressed to an advanced stage of AIDS.

**KEY WORDS.** HAART. HIV encephalitis. HIV / AIDS. Multinucleated giant cells. Microglial nodules (MeSH).

(1) Residente de Neurología, Universidad de Antioquia, Colombia

(2) Neuropatólogo, Msc en epidemiología clínica, PhD Neuropatología, profesor titular, Universidad de Antioquia, Colombia

## INTRODUCCIÓN

La encefalitis es la afección directa del parénquima cerebral asociada con disfunción neurológica, puede ser causada por infección, procesos post infecciosos, o condiciones no infecciosas como las encefalitis autoinmunes (1). Las encefaliti aguda tiene una incidencia en el mundo que oscila entre 0.07-12.6 casos por 100.000 habitantes, con tasas de mortalidad variables que van del 7-18%, pero aun entre los que sobreviven hasta el 56% tendrán secuelas graves. Las causas más frecuentes de encefalitis en su orden son las infecciosas hasta en 48% y las autoinmunes en 22% (2), sin embargo, aún en países desarrollados entre el 30-70% de los pacientes no se logra identificar la etiología (2, 3). En las etiologías encontramos que entre las infecciosas, la viral es la más frecuente, en otro grupo importante están las postinfecciosas, postinmunización o encefalomiélitis (ADEM acute disseminated encephalomyelitis) que son mediadas por una respuesta inmunológica, y el último grupo es el de no infecciosas como las vasculitis y paraneoplasias (4). En la población inmunosuprimida las causas infecciosas cobran aun mayor relevancia. Adicionalmente el virus del VIH es un retrovirus que afecta el sistema nervioso central de forma temprana (5) y característicamente tiene un gran tropismo por el sistema nervioso central (SNC), de hecho, es el segundo órgano más comprometido luego del pulmón (6). A las manifestaciones de la afección del sistema nervioso central por el VIH se les llama actualmente desorden neurocognitivo asociado a VIH, que incluye deterioro neurocognitivo asintomático, deterioro cognitivo leve y demencia asociada a VIH, pero por la evolución del término en la literatura también se conoce como el complejo de demencia del SIDA; hay que precisar que estos términos no son necesariamente intercambiables, pues las características de la encefalitis por VIH no se correlacionan claramente con el desorden neurocognitivo asociado a VIH (7, 8). La encefalitis por VIH es un diagnóstico histopatológico que implica la presencia de infiltración de macrófagos, formación de nódulos microgliales, células gigantes multinucleadas y astrogliosis reactiva (9, 10).

### Presentación del caso

Se presenta el caso de un hombre de 63 años, que ingresó a una institución hospitalaria de cuarto nivel con un cuadro de un año de evolución consistente en disnea progresiva, tos con expectoración blanquecina y pérdida de 10 k de peso, como antecedente tenía orientación heterosexual, pero como factor de riesgo mantenía relaciones ocasionales con trabajadoras sexuales. Se realizó diagnóstico de VIH y se clasificó como SIDA C3, dado por CD4 de 12, carga viral de 187.647 copias, hepatitis B con carga viral de 460 copias, neurosífilis con diles en suero de 1:16 y el LCR 1:2,

criptococo positivo en cultivos en líquido cefalorraquídeo y sangre. La carga viral para el CMV fue negativa. A la resonancia con múltiples lesiones gangliobasales, corticales y cerebelosas hipodensas en T1, con realce del T2 y captación en anillo con el contraste, algunas en forma de diana, hallazgos interpretados como toxoplasmosis del sistema nervioso central, los Ac Ig M para toxoplasma fueron negativos e Ig G positivo 105,9 U/ml. Adicionalmente presentó una lesión ocular donde se confirmó histoplasma y en la mucosa oral candidiasis y herpes. Recibió manejo con ceftriaxona 2g IV cada 12 horas por 14 días, anfotericina B IV dosis acumulada 1g en 20 días, trimetoprim sulfametoxazol tres ampollas IV cada 8 horas, aciclovir 500 mg IV cada 8 horas, fluconazol 400 mg VO al día hasta el deceso, tres días previo al deceso, se sospechó tuberculosis ya que no había mejoría imaginológica ni clínica de sus síntomas neurológicos, apoyándose en ADA en LCR de 17 se comenzó antituberculoso como prueba terapéutica con HRZE. Luego de 27 días de hospitalización el paciente murió y se le practicó autopsia. En el examen exterior llamó la atención las lesiones papilomatosas múltiples en el pene. Macroscópicamente en el sistema nervioso central se evidenció un cerebro edematoso con peso de 1.420 g, meninges lechosas, sistema ventricular colapsado, se encontraron cuatro lesiones de aspecto necrótico en caudado putamen y palidum entre 0,5 y 1 cm de diámetro, además un área de decoloración gris en geniculado lateral izquierdo. En la microscopía se apreció edema de aracnoides con vasos engrosados y numerosos macrófagos. Se encontraron abscesos en vía de organización en caudado y putamen en la periferia de estas estructuras quísticas de aproximadamente 50 micras de diámetro, compatibles con toxoplasma. En la zona descrita macroscópicamente de decoloración gris se observaron numerosos nódulos microgliales, linfocitos perivasculares y células gigantes multinucleadas, características de la encefalitis por VIH (11, 12).

Adicionalmente, se evidenció en la médula suprarrenal citomegalovirus y criptococo y este último también fue hallado en el pulmón. Como causa de muerte se determinó una criptococosis diseminada, esto secundario a SIDA en estadio avanzado, y como causas adyuvantes se consideró neurolyues y toxoplasmosis abscedada del SNC.

### DISCUSIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana es un problema mayor de salud pública con casi 25 millones de personas muertas y cerca de 35 millones viviendo con VIH /SIDA en el mundo (13, 14, 15). Aunque el virus existía en África desde los años veinte, el primer reporte fue en 1981, en la ciudad de los Ángeles, con cinco casos de neumonía por *Pneumocystis carinii*, en pacientes homosexuales.

Solamente en 1982, fue acuñado el término de síndrome de inmunodeficiencia adquirida y en mayo de 1983, se aisló el virus y el primer antirretroviral se desarrolló en 1987 (14, 16). Previo al uso de la terapia antirretroviral de gran efectividad (TARGA) las infecciones oportunistas eran la principal causa de morbilidad en este grupo poblacional, pero a partir de la década de los noventa el uso de la quimioprofilaxis, las inmunizaciones y mejores estrategias de manejo, aunado al uso de TARGA contribuyeron a mejorar la calidad de vida de estos pacientes y prolongar su sobrevivencia (15-17). Aunque la TARGA no provee protección completa contra el daño neurológico (18), hay evidencia que aún con terapia agresiva, el virus no puede ser completamente erradicado en regiones que permanecen relativamente aisladas de la circulación como el SNC y actúa como un santuario para los virus latentes o que se replican lentamente (17, 18). El compromiso del sistema nervioso central disminuyó de un 15-40% en la era pre TARGA a un 3% actualmente, aunque cabe anotar que tener un síndrome neurológico triplica la mortalidad en los pacientes con VIH/SIDA (19, 20). Según el Informe sobre la situación epidemiológica de VIH/SIDA en Colombia, generado por el Ministerio de Salud y Protección Social se establece que la epidemia de VIH/SIDA en Colombia se mantiene concentrada en poblaciones de mayor vulnerabilidad, en particular en hombres que se relacionan sexualmente con hombres y mujeres trabajadoras sexuales, puesto que según la OMS cumple ambos criterios para considerarse concentrada, dichos criterios son superar el 5% de prevalencia en las poblaciones vulnerables y no superar el 1% en las mujeres gestantes (21). Para el 2009 se tenía calculada una prevalencia de VIH/SIDA de 0.22% en la población general. A través del SIVIGILA, hasta el 31 de diciembre de 2011 se habían notificado un total de 86.990 casos entre infectados y fallecidos en Colombia (21). Es preocupante que la mayor cantidad de pacientes infectados estén en edad productiva, pues en el rango de 15-44 años están el 76.4% del total de la población infectada (21). Según UNAIDS en Colombia viven 140.000 pacientes con VIH/SIDA (22).

El virus de la inmunodeficiencia humana invade el sistema nervioso central durante la infección aguda, el RNA de este virus se ha encontrado en LCR tan temprano como a los ocho días de la transmisión (23-25). En el sistema nervioso central hay cinco células susceptibles de infectarse por VIH, astrocitos, oligodendrocitos, neuronas, macrófagos perivasculares y microglía pero las que se afectan más, son las últimas dos; hay tres mecanismos de neuroinvasión en el VIH, el primero, es a través de leucocitos infectados (hipótesis del caballo de troya), paso libre del virus al cerebro o liberación del virus al cerebro por células endoteliales infectadas (18, 26). Desde la seroconversión hasta estadios tardíos de SIDA el compromiso del sistema nervioso central

o periférico se ha descrito hasta en el 50% de los pacientes. Y como primera manifestación del VIH en el 10% de los casos (27, 28). Esto obedece a diferentes mecanismos como: infección viral directa, infecciones oportunistas por inmunosupresión, terapia antirretroviral, neoplasias (28) y otras asociaciones menos comunes como eventos vasculares. En contraste, la infección temprana es típicamente asintomática (29). El neuro SIDA incorpora mecanismos fisiopatológicos que tienen que ver propiamente con la infección del virus, la inflamación y neurodegeneración. Esta última es particularmente importante en estadios tardíos en los pacientes a quienes se les comprueba encefalitis (11). Adicionalmente, estudios *in vitro* muestran que los opiáceos, cocaína y metanfetaminas potencian la replicación del VIH-1 y hacen sinergia con las proteínas de VIH-1 para activar células gliales y generar neurotoxicidad, daño funcional y estructural de la barrera hematoencefálica (29, 30). Macroscópicamente los hallazgos neuropatológicos se caracterizan por daño cortical y subcortical tanto de sustancia gris como blanca (31). Se ha reportado astrocitosis como el cambio neuropatológico más temprano en pacientes VIH positivos (31), también se ha encontrado infiltración de macrófagos, formación de nódulos microgliales, células gigantes multinucleadas, y pérdida de subpoblaciones neuronales específicas en el hipocampo y los ganglios basales. Se encontró palidez de la mielina que indica daño del oligodendrocito, eventualmente se puede encontrar inflamación exagerada. Los grados variables de pérdida neuronal son mediados por estrés oxidativo que lleva a apoptosis y daño sináptico (32). En la población pediátrica particularmente se aprecia una afección mayor y se cree que este hecho está dado por su susceptibilidad incrementada para la apoptosis (11). Es importante resaltar que las anomalías neuropatológicas en autopsias llegan hasta 80-90%, que confirma lo neuroinvasivo (capacidad de ingresar al SNC), neurotrópico (puede vivir en el tejido neural) y neurovirulento (capacidad de causar enfermedad en el SNC) de este virus (9, 20, 32, 33). Adicionalmente, se ha demostrado alteración de la barrera hematoencefálica en pacientes con encefalitis por VIH, la base de estos cambios de permeabilidad se relaciona con la infección del VIH en los monocitos, aumento de macrófagos y activación de astrocitos (31).

En general, los síndromes de neuro SIDA son: encefalopatía aguda fulminante, síndrome de reconstitución inmune neurológico cuya sigla en inglés es IRIS, desorden neurocognitivo asociado a VIH, infecciones oportunistas del sistema nervioso central, linfoma del SNC, enfermedad cerebro vascular, mielopatía vacuolar y polineuropatía sensorial distal (8, 19). El daño neuronal y la demencia son secuelas comunes de la encefalitis por VIH (11). En un estudio realizado por Mantilla y Cárdenas en 51 casos de autopsias, reportaron que el hallazgo neuropatológico

más común en pacientes que fallecieron por VIH/SIDA fue toxoplasmosis cerebral 23.5%, criptococosis cerebral 13.7%, encefalopatía 3.9%, tuberculosis del SNC 3.9% y meningitis piógena 1.9% (34). En un estudio realizado en China, se analizaron 620 admisiones de pacientes con VIH de los cuales 9,7% tenían complicaciones del SNC, de éstos 13,22% tenían meningitis criptococcica, 10,7% toxoplasmosis cerebral y el 11,7% tuberculosis del SNC, la mortalidad de los pacientes admitidos en estadio avanzado de VIH llegó al 13%, de los cuales el 28,6% tenían meningitis por tuberculosis, el 20% toxoplasmosis cerebral y meningitis criptococcica el 7,7% (35). En el caso de nuestro paciente se encontró toxoplasmosis y criptococosis correspondiéndose con lo reportado en la literatura.

La encefalitis es un síndrome caracterizado por disfunción neurológica variable acompañada de la inflamación del parénquima encefálico (36). En el 2013 el esfuerzo internacional definió varios criterios diagnósticos de encefalitis y encefalopatía, como regla mayor, el paciente debe tener un cuadro de alteración del estado mental, de más de 24 horas sin otra causa identificable, y cumplir unos criterios adicionales tales como: fiebre mayor o igual a 38 °C, crisis convulsivas, déficit neurológico nuevo, en LCR más de 5 leucocitos/mm, neuroimagen sugestiva de encefalitis y alteraciones en EEG; de cumplir dos criterios se cataloga como posible y tres o más como probable (1). La encefalitis puede tener muchas causas potenciales incluyendo inflamación primaria del sistema nervioso central, neoplasias, paraneoplasias y causas infecciosas dentro de la cual estaría la causada por VIH, sin embargo, entre el 40 y 70% de los pacientes con encefalitis no se consigue aclarar la etiología (3). La encefalitis por VIH, resulta de la infección directa por el virus, y es caracterizada por la acumulación de macrófagos, células gigantes multinucleadas y nódulos microgliales (36) y no debe ser confundida con encefalopatía por VIH, el cual es un término impreciso y antes se utilizaba para el complejo de demencia del SIDA, ahora llamado desorden neurocognitivo asociado a VIH (8, 27, 38). Particularmente los reportes de prevalencia de encefalitis por VIH son menores en África que en países desarrollados, en Abidjan Costa de Marfil es del 3% en contraste con 20% en Dallas USA, 25,3% en Londres Inglaterra, 28% Nueva York USA y 37% en Vancouver Canadá. Se ha visto que la encefalitis por VIH es más prevalente en abusadores de drogas venosas (30, 39). En las autopsias de los pacientes infectados por VIH se ha encontrado que luego del pulmón, el cerebro es el órgano más afectado (40).

Clínicamente es difícil definir el compromiso por cuanto la presentación puede ser como una encefalitis aguda o disfunción cognitiva progresiva que pudiese pasar desapercibida (41).

El desarrollo de las terapias antirretrovirales ha tenido un impacto significativo en las manifestaciones neurológicas en VIH/SIDA, un ejemplo es la encefalitis por VIH, usual en la era pre TARGA alcanzando hasta el 40%, actualmente con el advenimiento de antirretrovirales se ve en menor proporción (42, 43). Los antirretrovirales actúan en diferentes puntos de la interacción entre el VIH y la célula del huésped, aunque actualmente no existe cura para el VIH, la terapia altamente efectiva TARGA se basa en combinaciones de al menos tres antirretrovirales, precisamente para atacar en distintos puntos dicha interacción con el fin de lograr interferir la replicación viral y poder mantener unas cargas virales incluso en niveles indetectables (13, 43), hoy en día, hay 6 grupos de medicamentos usados en terapia antirretroviral (Tabla 1) aprobados por la FDA y desde 2014 se unió al arsenal terapéutico, el Cobicistat Tybost® aún no disponible en Colombia actúa como un potenciador de la farmacocinética de los antirretrovirales, inhibiendo la citocromo P450 para interferir el metabolismo e influye en las proteínas de transporte para aumentar la disponibilidad (44). Un aspecto importante es que no todos los antirretrovirales tienen la misma penetración al sistema nervioso central, la penetración está limitada por la barrera hematoencefálica, las células endoteliales en el SNC no solo tienen pocas fenestraciones, poseen uniones estrechas y una variedad de sistemas enzimáticos intracelulares. El medicamento puede atravesar al SNC dependiendo de su tamaño, carga, hidrofobicidad y transportadores presentes en las interfaces sangre cerebro y sangre LCR (43). Son ejemplos de fármacos con penetrancia al SNC de los inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa: la zidovudina, la stavudina alcanza el 40% de la concentración en el SNC, la didanosina con relación LCR/plasma entre 21-27%, la zalcitabina penetra en adultos el 6%, pero los niños hasta el 46%, el abacavir relación LCR/plasma 18%, de inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa nevirapina relación LCR/plasma hasta el 40% en niños, el efavirenz de 0.65-1.9% pese a ser bajo logra inhibir efectivamente la replicación viral en la microglía, la delaviridina en solo el 3% de los inhibidores de proteasa tienen limitada distribución al SNC, sin embargo, aunque el ritonavir no se ha logrado detectar en el SNC, parece facilitar la captación cerebral de otros antirretrovirales (43, 44), en un reciente trabajo realizado en modelos murinos, la penetración efectiva del medicamento mostró reducción de la carga viral y de hallazgos histopatológicos por supresión de la producción de proteínas del VIH y de células infectadas por el virus, sin embargo, no se logró erradicar por completo del tejido (7). Aunque múltiples estudios han fallado en mostrar las diferencias en la progresión del VIH en SNC con diferentes regímenes antirretrovirales, otros estudios aunque de carácter observacional, sugieren

**Tabla 1. Medicamentos antirretrovirales.**

Grupo de medicamento	Mecanismo acción	Fármacos
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa	Bloquea la transcriptasa reversa, enzima viral necesaria para la traducción del ADN a partir del ARN viral, se incorpora a la cadena ADN y lo vuelve defectuoso.	Abacavir, Didanosina, Emtricitabina, Lamivudina, Stavudina, Tenofovir, Zidovudina.
Inhibidor NO nucleósido de la transcriptasa reversa	Bloquea directamente transcriptasa reversa, enzima viral necesaria para la traducción del ADN a partir del ARN viral.	Delavirdina, Efavirenz, Etravirina, Nevirapina, Rilpivirina.
Inhibidor de la proteasa	Bloquea la proteasa del VIH la cual es necesaria para el ensamblaje final de los viriones, por lo cual al final inhibe la replicación.	Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir.
Inhibidores de la fusión	Bloquea la entrada del VIH a células CD4+ inhibiendo la fusión	Enfuvirtide.
Inhibidores de la entrada	El VIH primero se adhiere a la célula por el receptor CD4, luego se une a los coreceptores CCR5 o CXCR4 y finalmente se fusiona, este grupo de medicamentos actúan en el primer paso.	Maraviroc.
Inhibidores de la integrasa	Bloquea la enzima integrasa del VIH 1, fundamental para que la cadena del ADN viral se integre al ADN humano impidiendo así su replicación.	Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir.

Fuente CDC (1-3)

una mejoría neurocognitiva y disminución de la carga viral en el SNC (45, 46), es claro que en el manejo de pacientes con manifestaciones neurológicas de la infección por VIH se debe iniciar TARGA lo más pronto posible, ya que estas manifestaciones están asociadas con progresión acelerada del VIH. También se ha visto que iniciar TARGA durante la infección primaria puede tener beneficios a largo plazo, pues disminuye el reservorio del virus en SNC (25). Sin embargo, se ha observado que el desempeño cognitivo de los pacientes no mejora luego de la instauración del tratamiento (42). Adicionalmente en una cohorte prospectiva de 414 pacientes con seguimiento a 2,4 años, se encontró que aquellos pacientes que tienen deterioro cognitivo asociado al VIH tienen mayor riesgo de muerte en comparación con el grupo que tenía pruebas neuropsicológicas normales con un RR de 1,7 (IC 95% 1,2-2,6;  $p < 0,005$ ) (47). En cuanto al uso de esteroides, este aun es un tema de debate, aunque existen reportes de casos en los cuales se han empleado con desenlaces variables (25, 48, 49). Por último, cabe mencionar que los tratamientos antirretrovirales no están exentos de efectos adversos y muchos de ellos son manifestaciones neurológicas tales como: síndrome de reconstitución inmune

IRIS, efectos neuropsiquiátricos, neuropatías sensitivas distales (43, 44).

## CONCLUSIONES

Pese a que el pronóstico de los pacientes infectados con VIH ha cambiado dramáticamente en los últimos años, esto debido al uso de TARGA y de profilácticos para oportunistas, en nuestro medio aun se siguen presentando pacientes sin acceso efectivo a estas terapias, quienes desarrollan muchas de las complicaciones asociadas al VIH. También es cierto que globalmente se ha elevado la expectativa de vida de los pacientes infectados, con gran importancia patologías como la encefalitis por VIH, que se asocia al largo curso de la enfermedad, cabe recordar que pese a todas las medidas terapéuticas actuales, el SNC se comporta como nicho para el virus y la encefalitis por VIH seguirá probablemente su curso; esto nos invita a buscar ávidamente este diagnóstico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. VENKATESAN A., TUNKEL A. R, BLOCH KC, LAURING A. S, SEJVAR J, BITNUN A., ET AL. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: Consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114–28.
2. FUGATE JE, RABINSTEIN AA. The spectrum of acute encephalitis Causes , management , and predictors of outcome. *Neurology*. 2015;84:359–66.
3. GELFAND JM, GENRICH G, GREEN AJ, TIHAN T, CREE BAC. Encephalitis of Unclear Origin Diagnosed by Brain Biopsy. *JAMA Neurol*. 2015;72(1):66–72.
4. TUNKEL AR, GLASER CA, BLOCH KC, SEJVAR JJ, MARRA CM, ROOS KL, ET AL. The Management of Encephalitis : Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis IDSA Guidel*. 2008;07740.
5. SÁNCHEZ E, ÁLVAREZ C, BERMEO A, JIMÉNEZ P. Encefalitis virales. Bogotá:ACN; Sociedad colombiana de neurología. p. 202–15.
6. RUMBOLDT Z, THURNHER MM, GUPTA RK. Central Nervous System Infections. *Semin Roentgenol*. 2007;42(2):62–91.
7. KONERU R, OLIVE MF, TYOR WR. Combined antiretroviral therapy reduces brain viral load and pathological features of HIV encephalitis in a mouse model. *J neurovirol*. 2014;20:9–17.
8. SINGH D. What's in a Name? AIDS Dementia Complex, HIV-associated Dementia, HIV-associated neurocognitive disorder or HIV Encephalopathy. *Afr J Psychiatry*. 2012;15:172–5.
9. WOOD BR, KLEIN JP, LYONS JL, MILNER DA, PHILLIPS RE, SCHUTTEN M, ET AL. HIV-2 encephalitis: case report and literature review. *AIDS Patient Care STDS* [Internet]. 2012 [cited 19 Jan 2015 ]; 26(7):383–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22694171>
10. FRANCOISE G, UMBERTO DE GIROLAMI JP. Basic neuropathology. 4th ed. Butterworth-Heinemann, editor. Phyladelphia; 2004. 400 p.
11. WILEY C A, ACHIM CL, HAMMOND R, LOVE S, MASLIAH E, RADHAKRISHNAN L, ET AL. Damage and repair of DNA in HIV encephalitis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000;59(11):955–65.
12. BUDKA H. Multinucleated giant cells in brain: a hallmark of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Neuropathol*. 1986;69:253–8.
13. MANDELL G, BENNETT JE, DOLTN R. Principles and practice of infectious diseases. 7 Ed. Livingstone C, editor. Philadelphia USA; 2010.
14. WODEHOUSE RE. AIDS the first 20 years, Special Article. *N Engl J Med*. 2001;344(23):1764–72.
15. CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations for Partner Services Programs for HIV Infection , Syphilis , Gonorrhea , and Chlamydial Infection tment of health and human ser. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57.
16. PIOT P, QUINN TC. Response to the AIDS pandemic: A global health model. *N Engl J Med* [Internet]. 2013; [cited 2015 Jan 22]; 368:2210–8. Available from: [10.1056/NEJMra1201533](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1201533) \n<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2013-20301-005&site=ehost-live&scope=site> \ndirector@lshtm.ac.uk
17. SPUDICH SS, ANCES BM. Neurologic Complications of HIV Infection. *Top Antivir Med*. 2012;20(2):41–7.
18. PALACIO M, ÁLVAREZ S, MUÑOZ-FERNÁNDEZ MÁ. HIV-1 infection and neurocognitive impairment in the current era. *Rev Med Virol*. 2012;22(September 2011):33–45.
19. ALKALI NH, BWALA S A, NYANDAITI YW, DANESI M A. NeuroAIDS in sub-Saharan Africa: a clinical review. *Ann Afr Med* [Internet]. 2013 [cited 22 Jan 2015 ];12(1):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23480988>
20. HOGAN C, WILKINS E. Neurological complications in HIV. *Clin Med (Northfield Il)* [Internet]. 2011. [; [cited 2015 Jan 22]; 1;11(6):571–5. Available from: <http://www.clinmed.rcpjournal.org/cgi/doi/10.7861/clinmedicine.11-6-571>
21. Ministerio de salud y proteccion social. Resumen de situación de la epidemia por VIH / SIDA en Colombia 1983 a 2011 25 de mayo 2012. Colombia: Bogotá DC minproteccionsocial. 2012:1–15.
22. ONU.Informe UNOSIDA, informe mundial sobre la epidemia mundial de SIDA 2013: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA); 2013. [cited 2015 Apr 17]. ISBN 978-92-9253-045-7 Disponible en: UR:[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_es\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_es_1.pdf)
23. DAVID LE, HJELLE BL, MILLER VE, PALMER DL, LLEWELLYN AL, MERLIN TL, YOUNG SA, MILLS RG, WACHSMAN W WC. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology*. 1992;42(9):1736–9.
24. VALCOUR V, CHALERMCHAI T, SAILASUTAN, MAROVICH M, LERDLUM S, SUTTICHOM D, ET AL. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis*. 2012;206:275–82.
25. M. H, O. K. Encephalitis in primary HIV infection: Challenges in diagnosis and treatment. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2013. [cited 2015 jan27];24 (volumen):489–93. Avail¬able from: <http://www.embase.com/search/results?subaction =view record&from=export&id=L370229554> \n<http://dx.doi.org/10.1177/0956462412472806>
26. ZINK WE, ZHENG J, PERSIDSKY Y, POLUEKTOVA L, GENDELMAN HE. The neuropathogenesis of HIV-1 infection. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(September):233–41.
27. GRAY F, SCARAVILLI F, EVERALL I, CHRETIEN F, AN S, BOCHE D, ET AL. Neuropathology of early HIV-1 infection. *Brain Pathol*. 1996;6(1 996):1–15.
28. SILVA MMG DA. Neurologic complications of HIV in the HAART era: where are we? *Braz J Infect Dis* [Internet]. Elsevier Editora Ltda; 2012 [cited 4 Jan 2015 ];16(4):373–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846127>
29. SHAPSHAK P, KANGUEANE P, FUJIMURA RK, COMMINS D, CHIAPPELLI F, SINGER E, ET AL. Editorial neuroAIDS review. *AIDS* [Internet]. 2011. [cited 4 Jan 2015 ];25(2):123–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21076277>
30. ARANGO J-C, SIMMONDS P, BRETTLE RP, BELL JE. Does drug abuse influence the microglial response in AIDS and HIV encephalitis? *AIDS*. 2004;18 Suppl 1:S69–74.
31. DALLASTA LM, PISAROV L A, ESPLÉN JE, WERLEY J V, MOSES A V, NELSON J A, ET AL. Blood-brain barrier tight junction

- disruption in human immunodeficiency virus-1 encephalitis. *Am J Pathol.* 1999;155(6):1915–27.
32. POWER C, BOISSÉ L, ROURKE S, GILL MJ. NeuroAIDS: an evolving epidemic. *Can J Neurol Sci.* 2009;36 (3):285–95.
  33. SINGER EJ, VALDES SUEIRAS M, COMMINS D, LEVINE A. Neurologic presentations of AIDS. *Neurol clin.* 2010;28(1):253–75.
  34. LIZARAZO J. Infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con SIDA, Cartas al Editor. *Acta Neurol Colomb.* 2007;23(4):286–7.
  35. DAI L., MAHAJAN S.D., GUO C., ZHANG T., WANG W., LI T., JIANG T., WU H. LN. Spectrum of central nervous system disorders in hospitalized HIV/AIDS patients (2009–2011) at a major HIV/AIDS referral center in Beijing, China. *J Neurol Sci.* 2014;342(1-2):88–92.
  36. MÖRNER A, THOMAS JA, BJÖRLING E, MUNSON PJ, LUCAS SB, MCKNIGHT A. Productive HIV-2 infection in the brain is restricted to macrophages/microglia. *AIDS.* 2003;17(October 2002):1451–5.
  37. BELL JE, BRETTLE RP, CHISWICK A., SIMMONDS P. HIV encephalitis, proviral load and dementia in drug users and homosexuals with AIDS. Effect of neocortical involvement. *Brain.* 1998;121(falta mencionar el número):2043–52.
  38. MIRANDA G G, DÍAZ G C, DELLIEN Q H, HERMOSILLA H. Enfrentamiento Imaginológico de las lesiones cerebrales en pacientes Vih. *Rev Chil Radiol.* 2008;14(1); 200-2007.
  39. NG'WALALI PM, KIBAYASHI K, MBONDE MP, HARADA S, MWAKAGILE D, KITINYA JN, ET AL. Neuropathology of human immunodeficiency virus infection: A forensic autopsy study in Dar Es Salaam, Tanzania. *Forensic Sci Int.* 2005;151 (2-3):133–8.
  40. GRAY F, CHRÉTIEN F, VALLAT-DECOUVELAERE AV, SCARAVILLI F. The changing pattern of HIV neuropathology in the HAART era. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003;62(5):429–40.
  41. N. IBOS-AUGÉ T DE B. HIV-related acute encephalitis. *Prat Neurol - FMC.* 2012;3(1):45–9.
  42. CANIGLIA EC, CAIN LE, JUSTICE A, TATE J, LOGAN R, SABIN C, ET AL. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS-defining neurologic conditions. *Neurology.* 2014;83(2):134–41.
  43. Houff SA, Major EO. Neuropharmacology of HIV / AIDS. In: Portegies P, Beger J, editors. *Handbook of neurology.* Ch 19, 1st ed. Amsterdam, Netherland: Elsevier B.V.; 2007. p. 319–64. doi: 10.1016/S0072-9752(07)85019-6
  44. HIV treatment FDA - approved HIV treatments. [Internet]. AIDSinfo. CDC Atlanta; [Update Apr 2015; cited Nov 2015]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/education-materials/fact-sheets/21/58/fda-approved-HIV-medicines#>.
  45. CYSIQUE LA, WATERS EK, BREW BJ. Central nervous system antiretroviral efficacy in HIV infection : a qualitative and quantitative review and implications for future research. *BMC Neurol [Internet]..* 2011 [fecha de consulta];11(1):148. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/11/148>
  46. MCCOMBE JA, NOORBAKSH F, BUCHHOLZ C, TREW M, POWER C. NeuroAIDS : a watershed for mental health and nervous system disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 2009;34(2):83–5.
  47. ELLIS RJ, DEUTSCH R, HEATON RK, MARCOTTE TD, MCCUTCHAN JA, NELSON JA, ET AL. Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. *Arch neurol.* 1997;54 (4):416–24.
  48. BERGER JR, TORNATORE C, MAJOR EO, BRUCE J, SHAPSHAK P, YOSHIOKA M, ET AL. Relapsing and remitting human immunodeficiency virus-associated leukoencephalomyelopathy. *Ann Neurol.* 1992;31(1):34–8.
  49. JONES HR, HO DD, FORGACS P, ADELMAN LS, SILVERMAN ML, BAKER R A, ET AL. Acute fulminating fatal leukoencephalopathy as the only manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol.* 1988;23(5):519–22.