



**UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA**
FACULTAD DE MEDICINA

**Trabajo de Investigación para la Obtención del Título Profesional de Médico
Cirujano**

**EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A
MORTALIDAD INTRA HOSPITALARIA EN PACIENTES CON
ENCEFALITIS TOXOPLÁSMICA E INFECCIÓN POR EL VIH-SIDA EN UN
HOSPITAL DE NIVEL III-1 DE LIMA, PERÚ**

**Evaluation of in-hospital mortality-associated risk factors in patients with
toxoplasmic encephalitis and HIV infection at a third level hospital in Lima, Peru**

INVESTIGADORES

Acevedo Vitvitskaya, Alexander Eduardo

Li Soldevilla, Renato Salomón

ASESORES

Dra. Frine Samalvides Cuba

Lima – Peru

2019

JURADOS

Dr. Ciro Maguiña Vargas

Coordinador

Dra. Coralith García Apac

Profesora calificadora

Dra. Elsa González Lagos

Profesora calificadora

ASESORES

Dra. Frine Samalvides Cuba

Asesora principal

DEDICATORIA

A nuestras familias, quienes estuvieron con nosotros en todo momento.

AGRADECIMIENTOS

A nuestros padres, por su apoyo incondicional y su fe en nosotros.

A nuestra asesora y mentora, la Dra. Frine Samalvides, que nos acogió y guió durante todo el proceso y nos contagió su optimismo e iluminó con su experiencia.

A todas las personas involucradas, que facilitaron y permitieron el desarrollo de nuestro trabajo con cada pequeño aporte que hicieron, les estamos en deuda.

A nuestros amigos, que nos alentaron hasta el final.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los costos involucrados en la realización de este proyecto fueron asumidos en su totalidad por los autores.

TABLA DE CONTENIDOS

Introducción	1
Material y métodos	6
Resultados	11
Discusión	14
Conclusiones	18
Referencias bibliográficas	19

RESUMEN

Antecedentes: La encefalitis toxoplásmica es la infección neurológica focal oportunista más común en pacientes con infección por VIH-SIDA. No existen estudios de cohorte que describan factores de mortalidad asociados a la coinfección por VIH y *Toxoplasma gondii* en el Perú. **Objetivo:** Evaluar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por encefalitis toxoplásmica e infección por el VIH-SIDA. **Material y método:** Se empleó un diseño de estudio tipo cohorte retrospectiva en el que se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia entre enero de 2010 y diciembre de 2018 con diagnóstico de infección por VIH-SIDA y de encefalitis toxoplásmica. Se obtuvo un tamaño muestral de 84 pacientes con un poder estadístico de 90.56%. Se evaluaron variables epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, y se analizaron sus frecuencias y su asociación a mortalidad. **Resultados:** Se encontró una mortalidad intra hospitalaria de 17.9%. Se encontró asociación significativa con mortalidad en las siguientes variables: recuento bajo de linfocitos séricos ($p = 0.05$), un puntaje menor a 15 en la escala de Glasgow ($p = 0.002$) y alteración del sensorio ($p = 0.004$). **Conclusiones:** Existe asociación entre mortalidad intra hospitalaria y un recuento bajo de linfocitos séricos, escala de Glasgow menor de 15 y evidencia de alteración del sensorio en pacientes hospitalizados por encefalitis toxoplásmica e infección por el VIH-SIDA.

Palabras clave: Toxoplasmosis cerebral; Toxoplasma; VIH; mortalidad; muerte.

ABSTRACT

Background: Toxoplasma encephalitis is the most frequent opportunistic focal central nervous system infection complicating AIDS. There are not any cohort studies in Peru which describe risk factors for mortality associated with HIV and *Toxoplasma gondii* coinfection. **Objective:** To evaluate the associated factors for in-hospital mortality in patients with toxoplasma encephalitis and HIV infection at a local hospital in Lima, Peru. **Material and methods:** Retrospective cohort study which evaluated epidemiological, clinical and laboratory variables and its associations among 84 patients over 18 years old with toxoplasma encephalitis and HIV infection admitted at a local hospital in Lima, Peru between January 2010 and December 2018, by reviewing their medical histories, with a statistical power of 90.56%. **Results:** In-hospital mortality accounted for 17.9% of patients. We found statistically significant mortality risk association for low serum lymphocyte counts ($p = 0.05$), Glasgow scale under 15 ($p = 0.002$) and evidence of altered sensorium ($p = 0.004$). **Conclusions:** There is association between in-hospital mortality and low serum lymphocyte counts, Glasgow scale under 15 and evidence of altered sensorium in patients with toxoplasma encephalitis and HIV infection.

Keywords: Toxoplasma encephalitis; Toxoplasma; HIV; mortality; death.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una zoonosis causada por *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), un protozoo intracelular obligado del phylum Apicomplexa que puede infectar a la mayoría de animales de sangre caliente y que en seres humanos está presente en aproximadamente un tercio de la población mundial. La prevalencia de la infección por *T. gondii* varía notablemente entre los diferentes países e, incluso, dentro de un mismo territorio, también depende de si la población vive en un área rural, del tipo de clima, de la edad, del consumo de carne cruda o fruta no lavada, del contacto con gatos y niveles de educación. La prevalencia de la infección por *T. gondii* varía notablemente entre los diferentes países e, incluso, dentro de un mismo territorio. Se estima que la prevalencia en la costa, sierra y selva del Perú es de 42%, 9% y 47%, respectivamente (1,2). Finalmente, el ciclo se completa cuando los felinos consumen huéspedes intermediarios infectados o u ooquistes ambientales. En seres humanos la infección por *T. gondii* se produce mediante alguna de las siguientes rutas: consumo de carne infectada de huéspedes intermediarios, consumo de agua o alimentos contaminados, transfusión sanguínea o transplante de órganos, o transmisión vertical de madre a hijo (3,4,5). Luego, se forman quistes tisulares permanentes en músculo esquelético, miocardio, tejido cerebral y ocular.

Se considera infección latente por toxoplasmosis a la presencia de anticuerpos séricos IgG anti *T. gondii*, los cuales aparecen una a dos semanas luego de la infección, alcanzan un pico a los tres meses y persisten para toda la vida (6). La infección adquirida por *T. gondii* en pacientes inmunocompetentes es generalmente asintomática (7). Sin embargo, el 10-20% de individuos con infección aguda presentan una

linfadenopatía cervical indolora y/o un síndrome agudo tipo viral que incluye cefalea, mialgias, faringitis, hepatoesplenomegalia, rash maculopapular no prurítico, e incluso algunas veces puede afectar otros órganos como pulmones, corazón, hígado, cerebro y úvea (8). En individuos inmunocomprometidos, la infección latente por *T. gondii* puede reactivarse, especialmente en personas con VIH-SIDA. La prevalencia de infección por *T. gondii* en pacientes con VIH-SIDA, según un meta-análisis del 2017 que evaluó la seroprevalencia por anticuerpos IgG *T. gondii* de 74 estudios de 34 países que incluyeron 25 989 personas infectadas con el VIH, fue de 35.8% a nivel mundial, siendo 54.7%, 34.2% y 26.3% su seroprevalencia en países de bajos, medianos y altos ingresos, respectivamente (9,10). En el año 2015 existían en el Perú 72 mil personas viviendo con la infección por el VIH, representando el 0.3% de la población. Las zonas geográficas más afectadas son la costa y la selva, y los grupos humanos más afectados son los hombres que tienen sexo con otros hombres, mujeres y hombres transgénero, y prisioneros (11,12,13). La toxoplasmosis en pacientes con SIDA se manifiesta principalmente como encefalitis, coriorretinitis, neumonía o como una infección generalizada, dentro de las cuales la primera es la presentación más común (14,15,16). La tasa de mortalidad intra hospitalaria por encefalitis toxoplásmica en pacientes con infección por VIH es elevada (entre 30-50%) (17,18,19). La reactivación del parásito ocurre cuando el recuento de células T CD4 cae por debajo de 100 cél/μL o por debajo de 200 cél/μL en la presencia de una infección oportunista o una neoplasia maligna, por lo que se recomienda la profilaxis primaria en pacientes coinfectados con la infección por el VIH-SIDA y *T. gondii* con recuentos de linfocitos T CD4 <100 cél/μL (16,17,20). Aunque la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) para el

tratamiento de la infección por VIH ha reducido la morbilidad, mortalidad y uso de sistemas de salud, las infecciones neurológicas siguen siendo una causa importante de morbimortalidad en esta población en países con bajos recursos (15).

El diagnóstico presuntivo de encefalitis toxoplásmica depende de la combinación de información clínica, radiológica y serológica. La presentación clínica suele ser subaguda y los síntomas y signos más frecuentes son dolor de cabeza, confusión, fiebre, déficits neurológicos y convulsiones (21,22). Los hallazgos radiológicos típicos de encefalitis toxoplásmica se hallan en el 80% de los pacientes y comprenden lesiones hipodensas con hiperdensidad en anillo, edema perilesional y predilección por los ganglios basales y la unión córtico-subcortica (22,23). El diagnóstico serológico incluye la búsqueda de anticuerpos IgG anti *T. gondii*, los cuales se encuentran en casi la totalidad de los que presentan encefalitis toxoplásmica, sin embargo, su ausencia no descarta el diagnóstico (17,24). Para el diagnóstico definitivo se requiere un síndrome clínico compatible, un estudio de imagen cerebral mostrando una lesión con efecto de masa y la detección del parásito mediante una biopsia cerebral o amplificación del ADN. No existe un esquema terapéutico definitivo, sin embargo, se han usado combinaciones como pirimetamina más sulfadiazina (la primera opción de tratamiento), pirimetamina más clindamicina y trimetoprim-sulfametoxazol, con una tasa de cura de aproximadamente 49.5% (21,25).

Los factores asociados a la mortalidad intra hospitalaria de la encefalitis toxoplásmica no han sido completamente estudiados, existiendo pocos estudios a nivel internacional y local sobre estos, a continuación, se listan los más resaltantes. En un estudio del Hospital de la Universidad de Wuhan, China, que incluyó 54 pacientes de una edad media de 38 años con infección por el VIH, se encontró que la mortalidad debida a

complicaciones neurológicas por infecciones oportunistas fue de 22.2%. En este estudio, tanto un tratamiento dirigido específicamente a cada enfermedad como un puntaje elevado en la Escala de Coma de Glasgow (ECG) fueron asociados a menor mortalidad intra hospitalaria, mientras que los pacientes que fueron afectados por múltiples patógenos, presentaron convulsiones o hipertensión endocraneana tuvieron mayor mortalidad intra hospitalaria (18). Otros estudios han descrito diversos factores asociados a mortalidad en pacientes con encefalitis toxoplásmica. El estudio de cohorte puertorriqueño de Mayor y col. en el año 2011, que incluyó 266 casos de infección por el VIH y encefalitis toxoplásmica captados desde 1992 hasta 2008, describe una mortalidad de 71% durante el primer año de seguimiento (19). Este estudio también describe una disminución de la mortalidad en los pacientes que recibieron TARGA y aquellos que presentaron niveles más elevados de recuento de células T CD4 al momento del diagnóstico de encefalitis toxoplásmica, asimismo, describen un aumento de la mortalidad en pacientes con otras enfermedades asociadas (caquexia por VIH, sarcoma de Kaposi, neumonías recurrentes). Otro estudio brasileño de tipo cohorte retrospectiva del año 2000 de Passos y col, que comparó la mortalidad de la encefalitis toxoplásmica durante dos periodos (1988 y 1991) de la epidemia del VIH en pacientes con diagnóstico de VIH y complicaciones neurológicas admitidos a hospitalización, encontró una mortalidad de 31.6% y 48.5% respectivamente (26). Además, describió la ausencia de fiebre (OR 3), la presencia de irritación meníngea (OR 4), niveles de leucocitos en sangre mayores a 10,000/mm³ (OR 7) y niveles de linfocitos en sangre menores a 350/mm³ (OR 6) como factores asociados a mortalidad intra hospitalaria (26). También se han descrito otros factores asociados a mortalidad como hiponatremia

e insuficiencia renal aguda (27). En un estudio transversal en Douala, República de Camerún, que tomó pacientes infectados por el VIH y diagnosticados con encefalitis toxoplásmica, encontró una mortalidad intra hospitalaria de 29.9% (17). Además, reportaron que la presencia de alteración del sensorio (OR 4.7, OR ajustado a CD4: 3.5), signos de focalización (OR 4.6), rigidez de nuca (OR 3.3) y bajos niveles de células T CD4 (OR 4.4) como factores de mortalidad asociados en pacientes hospitalizados con la coinfección (17). A pesar de esto, la información a nivel internacional sigue siendo insuficiente y en el Perú no existen estudios con características similares, por tanto, el presente estudio busca evaluar los factores de riesgo asociados a mortalidad durante la hospitalización de pacientes diagnosticados con la infección por el VIH-SIDA y encefalitis por *T. gondii*.

El objetivo del presente estudio fue evaluar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados encefalitis toxoplásmica e infección por el VIH-SIDA.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

Se empleó un diseño de estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva.

Población

Se incluyeron en el presente estudio a todos los pacientes mayores de 18 años admitidos en el servicio de hospitalización del servicio de medicina y del Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas del Hospital Cayetano Heredia entre enero de 2010 y diciembre de 2018 con diagnóstico de infección por el VIH-SIDA y diagnóstico de encefalitis toxoplásmica según las definiciones de caso establecidas en el presente estudio. En el caso de que se haya presentado respuesta a la prueba terapéutica específica de elección dentro de los primeros 14 días de tratamiento, documentada con signos clínicos y/o radiográficos de mejoría, y en ausencia de un diagnóstico alternativo posible, se confirmó el diagnóstico de encefalitis toxoplásmica. Se excluyeron del presente estudio aquellos pacientes en los que se haya establecido un diagnóstico alternativo de infección focal del sistema nervioso central.

Muestra

El tamaño total de la muestra obtenido durante la ejecución del presente estudio fue de 84 pacientes, de los cuales 15 pacientes correspondieron a los casos fallecidos y 69 pacientes, a los casos que sobrevivieron. La potencia que alcanzó el estudio con el tamaño muestral previamente mencionado se calculó utilizando como referencia el estudio de Luma y col. y su variable de exposición recuento de linfocitos CD4+ (17). Se estableció como punto de corte el valor de 100 cél/ μ L, según el cual los casos que

presentaran un valor menor al punto de corte mostraron mayor riesgo de mortalidad (porcentaje de expuestos de 26.8%) en comparación a los casos que presentaran un valor de linfocitos CD4+ mayor al punto de corte (porcentaje de no expuestos de 3.1%). En este análisis se utilizó el programa OpenEpi v3.01 ® para el cálculo de la potencia del estudio con un intervalo de confianza del 95%, encontrándose un poder estadístico de 90.56%.

Definición operacional de variables

- *Tratamiento TARGA*: Variable dicotómica que expresa presencia o ausencia de tratamiento antirretroviral previo al menos antes de los últimos 3 meses.
- *Recuento de linfocitos T CD4+*: La cantidad de linfocitos T CD4+ presentes por μ Litro.
- *Carga viral*: La cantidad de copias de RNA del VIH por mililitro de sangre.
- *Síndrome clínico compatible*: presencia de al menos uno de los siguientes: cefalea, fiebre, convulsiones, alteración del sensorio, signos de focalización neurológica, signos de irritación meníngea, signos de hipertensión endocraneana.
 - *Cefalea*: Variable dicotómica relativa al síntoma de dolor de cabeza.
 - *Fiebre*: Temperatura oral $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y/o axilar $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
 - *Convulsiones*: Variable dicotómica que expresa la presencia o ausencia de crisis convulsivas.
 - *Alteración del sensorio*: Variable dicotómica que expresa subjetivamente el compromiso del nivel de la conciencia de los pacientes.

- *Signos de focalización neurológica*: Signos asociados a daños de nervios, médula espinal o encéfalo que afectan una región específica del cuerpo.
- *Irritación meníngea*: Consiste en la presencia de signos como rigidez de nuca, Brudzinski, Kernig y Flatau en el examen físico.
- *Hipertensión endocraneana*: Variable dicotómica que representa una presión intracraneal mayor a 20mmHg, de diagnóstico clínico que puede manifestarse con algunos de los siguientes síntomas o signos: vómitos explosivos, parálisis del sexto par, papiledema o triada de Cushing (bradicardia, depresión respiratoria e hipertensión).
- *Escala de Glasgow*: Un índice que la profundidad de la alteración del nivel de conciencia que toma en cuenta la apertura ocular, la respuesta verbal y la respuesta motora y varía entre 3 y 15.
- *Diagnóstico definitivo de encefalitis toxoplásmica*
 Paciente que presenta un síndrome clínico compatible y una imagen cerebral con lesiones típicas (una o múltiples lesiones centrales hipodensas con captación en anillo y efecto de masa), y que cumple al menos uno de los siguientes criterios:
 - a) Identificación del parásito mediante PCR en líquido cefalorraquídeo.
 - b) Detección directa de *T. gondii* en biopsia de tejido cerebral.
- *Diagnóstico presuntivo de encefalitis toxoplásmica*
 Paciente que presenta un síndrome clínico compatible, una imagen cerebral con lesiones típicas y serología positiva con anticuerpos IgG para *T. gondii*.
- *Diagnóstico probable de encefalitis toxoplásmica*

Paciente que presenta un síndrome clínico compatible, que cumple uno de los siguientes criterios: una imagen cerebral con lesiones típicas o serología positiva para *T. gondii*.

Procedimientos y técnicas

El presente trabajo de investigación fue aprobado del Comité Institucional de Ética en Investigación para Humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y al Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Cayetano Heredia. Posteriormente, se solicitaron las tablas de los egresos comprendidos entre los años 2010 y 2018 a la Oficina de Epidemiología del Hospital, a partir de las cuales se solicitaron las historias clínicas correspondientes a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y no presenten los criterios de exclusión propuestos. Estas historias clínicas fueron analizadas por los investigadores involucrados y se obtuvo los datos de interés para el estudio a partir de las notas clínicas y las hojas de resultados de laboratorio, los cuales se utilizaron de manera organizada para la confección de una base de datos en el programa Microsoft Excel ® usando como identificación las iniciales del paciente y la fecha de su egreso del Hospital. Solo se consideraron válidos los datos clínicos obtenidos a partir de las evaluaciones documentadas en las interconsultas y notas clínicas firmadas por médicos asistentes de las especialidades de infectología y neurología. La ausencia de los datos de interés se registró y reportó como tal en la base de datos mencionada previamente. Los investigadores mantuvieron la discreción y respetaron la privacidad durante el manejo de los datos obtenidos, tomándose medidas de seguridad informática para evitar la distribución de datos sensibles.

Plan de análisis

Para el procesamiento de los datos se usó el programa estadístico Stata v. 1.4 ®. Para los datos cuantitativos se utilizaron medidas de resumen. Se determinó la frecuencia de los factores asociados a mortalidad. Para las variables cualitativas se realizó un análisis bivariado mediante las pruebas estadísticas de chi cuadrado. Las variables cuantitativas fueron analizadas mediante la prueba t de Student y se determinó su normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Se consideró la significancia estadística en el análisis bivariado un valor de $p < 0.05$, presentando la medida de riesgo relativo (RR) con el respectivo intervalo de confianza de 95%.

RESULTADOS

Se encontró inicialmente un total de 129 casos con diagnóstico de infección por VIH y con sospecha de toxoplasmosis del sistema nervioso central por diagnóstico de egreso, de los cuales se excluyeron un total de 45 casos (3 de ellos fallecieron): 17 por presentar un diagnóstico alternativo confirmado de infección focal del sistema nervioso central, 26 por no contar con historia clínica disponible y dos por no contar con información suficiente para el análisis. Un total de 84 pacientes fueron incluidos en el presente estudio (15 casos y 69 controles). El rango de edad osciló entre 20 y 58 años, con una media de 35 años (± 9.03) en aquellos que sobrevivieron, y de 40 años (± 11.77) en aquellos que fallecieron. El 66.67% (n=56) de la población que presentó la enfermedad fue masculina. Como parte de sus antecedentes epidemiológicos, el 20.24% (n=17) de todos los pacientes tuvo al menos una hospitalización previa por el mismo diagnóstico de toxoplasmosis del sistema nervioso central en el contexto de la infección por VIH. En relación a esta variable, el 26.67% (n=4) de los casos que fallecieron presentaron este antecedente, sin presentar significancia estadística. En cuanto al análisis de la variable de presencia o ausencia de TARGA, el 37.83% (n=28) de la población que contaba con datos usaba TARGA al menos en los últimos tres meses desde la fecha de ingreso al Hospital, de los cuales el 28.57% (n=8) falleció, con un riesgo relativo de 3.29 (IC 95% 1.09-9.91, p=0.017).

Con respecto a las características clínicas evaluadas a todos los pacientes al ingreso, los hallazgos clínicos más frecuentes fueron focalización neurológica en 69 casos (82.14%) y cefalea en 61 casos (72.62%), mientras que otros hallazgos incluyeron alteración del sensorio en 47 casos (55.95%) y signos y síntomas de hipertensión endocraneana en 37

casos (44.05%). En menor medida, 35 de los casos presentaron convulsiones (41.67%), 33 casos presentaron fiebre al ingreso (39.29%) y solo 32 casos presentaron una alteración en la escala de Glasgow (38.10%). La mediana de los valores de la escala de Glasgow al ingreso fue de 15 (RIQ 14-15) en aquellos que sobrevivieron versus 14 (RIQ 11-15) en aquellos que fallecieron ($p=0.002$). Por otro lado, aquellos que sobrevivieron y presentaron alteración del sensorio representaron el 49.28% de los casos ($n=34$), mientras que el 86.67% de los que fallecieron presentaron este hallazgo ($n=13$, $p=0.004$).

En cuanto a los exámenes de laboratorio e imágenes en aquellos que contaban con los estudios, el 85.29% ($n=58$) de los casos que sobrevivieron presentaron valores del recuento de linfocitos CD4+ por debajo de 100 células/ μL , con una media de 59.97 (± 63.66), mientras que el 83.33% ($n=10$) de los casos que fallecieron presentaron estos valores, con una media de 55.58 (± 52.47), sin significancia estadística. Los títulos séricos de anticuerpos IgG anti *T. gondii* fueron reactivos en el 95.74% ($n=45$) de los casos de sobrevida, con una media de 276.26 (± 426.33), mientras que el 88.89% ($n=8$) de los casos fallecidos presentaron este valor, con una media de 90.31 (± 109.36), sin presentar significancia estadística. Respecto a los valores absolutos de leucocitos séricos, se encontró en casos de sobrevida una media de 5 947.56 (± 2766.16) versus 7 821.33 (± 6085.38) en los casos que fallecieron, sin significancia estadística. Sin embargo, sí se encontró significancia estadística en los valores absolutos de linfocitos séricos, con una media de 1 351.59 (± 1005.18) en aquellos que sobrevivieron versus 842.45 (± 416.49) en aquellos que fallecieron ($p=0.05$). No se encontraron resultados estadísticamente significativos en las pruebas en líquido cefalorraquídeo. Finalmente, se

encontró que el 68.97% (n=40) de los casos que sobrevivieron presentaron hallazgos radiológicos compatibles típicos de toxoplasmosis cerebral, mientras que el 72.73% (n=8) de los fallecidos presentaron estos hallazgos. La lista completa de variables se puede ver en las **Tablas 1 y 2**.

En total fallecieron 15 pacientes, los que representan el 17.86% de la población estudiada. En la regresión logística, se encontró como factores de protección las variables de recuento absoluto de linfocitos séricos, con un riesgo relativo de 0.99 (IC 95% 0.998-0.999, p=0.05) en el análisis bivariado (p=0.05), y de escala de Glasgow, con un riesgo relativo de 0.63 (IC 95% 0.46-0.87, p=0.002) en el análisis bivariado (p=0.002). Por otro lado, se encontró en el análisis bivariado como factor asociado a mortalidad intra hospitalaria a la variable de alteración del sensorio, con un riesgo relativo de 6.69 (IC 95% 1.40-31.89, p=0.004).

DISCUSIÓN

El presente estudio es el segundo en estudiar la mortalidad de la encefalitis toxoplásmica en el Perú y la primera cohorte en hacerlo, a pesar de ser la complicación neurológica más común a nivel mundial en pacientes con VIH-SIDA. Los principales hallazgos de nuestro estudio, que incluyen la alteración del sensorio y un puntaje en la escala de Glasgow menor a 15, son importantes predictores de mortalidad intra hospitalaria en pacientes con encefalitis toxoplásmica e infección por el VIH. Esto concuerda con lo encontrado en otros estudios de países con alta incidencia de toxoplasmosis (17,28). Además, se encontró una asociación significativa entre recuento bajo de linfocitos séricos y muerte intra hospitalaria. Esto también fue descrito en el estudio de cohorte retrospectiva de Passos y col, donde se describe que recuentos de linfocitos séricos menores a 350 células/mm³ se asociaron a mayor mortalidad intra hospitalaria (26).

Las características demográficas de los pacientes incluidos en el presente estudio guardan relación con las de la población con infección por el VIH en el Perú según las cifras reportadas por la ONUSIDA (29). Se encontró que el 20.24% de nuestros pacientes tuvo el antecedente de hospitalizaciones por el mismo diagnóstico; sin embargo, no se encontró que esta variable se asocie de manera estadísticamente significativa a mayor riesgo de mortalidad intra hospitalaria. Creemos que la acumulación de secuelas previas podría tener impacto sobre la mortalidad; no obstante, se necesitan estudios que discriminen la gravedad y tipo de secuelas, su impacto sobre la funcionalidad del paciente y su asociación a la mortalidad tanto intra hospitalaria como posterior al evento agudo. Por otro lado, se observó en el presente estudio que

aquellos casos que iniciaron uso de TARGA al menos antes de los últimos 3 meses desde la fecha de ingreso presentaron mayor riesgo de mortalidad durante su hospitalización, lo cual se puede explicar porque la información disponible no demuestra la adherencia de los pacientes al tratamiento antirretroviral, lo cual podría sobreestimar la asociación de esta variable a mortalidad.

Las características clínicas de nuestros pacientes correspondieron a típicas presentaciones de complicaciones neurológicas de tipo lesión con efecto de masa, en concordancia a estudios previos (21, 28), entre las cuales la alteración del nivel y contenido de conciencia y un puntaje menor a 15 en la escala de Glasgow se asociaron a mayor riesgo de mortalidad durante la hospitalización, sugiriendo que el compromiso neurológico de aquellos fue más grave al ingreso. Se necesitan estudios posteriores para identificar y estudiar los factores intrínsecos del hospedero tanto como los de su interacción con el parásito que intervienen en este devenir.

En relación a las características de los estudios de laboratorio, el presente estudio demostró la naturaleza del recuento bajo de linfocitos en sangre como predictor de mortalidad intra hospitalaria, tal como fue mencionado anteriormente. De igual manera, se observó una relación similar a mortalidad en pacientes que presentaron recuentos más elevados de leucocitos en sangre, aunque esta asociación no resulta estadísticamente significativa. Esta asociación es encontrada en el estudio de Passos y col, quienes reportaron valores de leucocitos séricos superiores a 10 000 cél/mm³ como fuertes predictores de mortalidad (26). Se encontró asimismo una asociación no significativa entre baja reactividad de anticuerpos IgG anti *T. gondii* y mortalidad en el presente estudio, lo cual ya había sido planteado en el estudio de Kodym y col, quienes

describieron resultados similares (alrededor de 2-6% de pacientes con reactivación confirmada de toxoplasmosis latente fueron seronegativos) debido posiblemente a una deficiencia progresiva de la respuesta celular y humoral a consecuencia de la progresión de la infección por VIH (30).

La mortalidad intra hospitalaria por toxoplasmosis fue de 17.9% en el presente estudio en la era TARGA. Previamente se había reportado una mortalidad intra hospitalaria de 24.5% por Cáceda y col. en un estudio descriptivo en la era anterior al TARGA realizado en el mismo hospital, que tomó historias clínicas de pacientes con toxoplasmosis cerebral entre 1989 y 1999. Sin embargo, la mortalidad encontrada es menor a la descrita en otros estudios de países con alta incidencia de toxoplasmosis cerebral como el nuestro. El estudio de Passos y col. encontró un 25.4% de mortalidad intra hospitalaria, mientras que el estudio de Luma y col. un 29.9% de mortalidad, ambos en la era TARGA (17, 26).

Las limitaciones que encontramos durante la realización de este estudio fueron, la pérdida o destrucción de historias clínicas por inadecuado manejo interno del hospital y la falta de datos laboratoriales de importancia debido a falta de recursos dentro del hospital y por ende la subestimación de las asociaciones.

La toxoplasmosis cerebral es una enfermedad que ocurre como complicación de estadios avanzados de inmunosupresión producida por la infección por VIH, por lo que se debe promover el diagnóstico temprano en el primer nivel de atención, el uso de profilaxis secundaria en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ menores a

200/mm³ y finalmente uniendo esfuerzos entre médicos y pacientes para aumentar la adherencia a la TARGA.

CONCLUSIONES

En el presente estudio en pacientes con infección por VIH que presentan el diagnóstico de toxoplasmosis del sistema nervioso central, se determinaron como factores de riesgo asociados a mortalidad intra hospitalaria los hallazgos al ingreso de recuento bajo de linfocitos séricos, escala de Glasgow menor de 15 y evidencia de alteración del sensorio. Se recomienda el diagnóstico temprano de la infección por VIH anterior al diagnóstico de infecciones oportunistas con elevada morbimortalidad como la estudiada en el presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cantella R, Colichon A, Lopez L, Wu C, Goldfarb A, Cuadra E et al. Toxoplasmosis in Peru. Geographic prevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in Peru studied by indirect fluorescent antibody technique. *Trop Geogr Med*. 1974 Jun;26(2):204-9.
2. Morales F, Gil A, Villanueva V, Gómez F. Prevalencia de infección por toxoplasma en escolares. *Bol Of Sanit Panam* [Internet]. 1979 [Consultado 15 Dic 2018];86(4). Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/17369/v86n4p306.pdf?sequence=1>
3. Lindsay DS, Collins MV, Mitchell SM, Cole RA, Flick GJ, Wetch CN et al. Sporulation and survival of *Toxoplasma gondii* oocysts in seawater. *J Eukaryot Microbiol*. 2003;50(6):687-8.
4. Dubey JP, Ferreira LR, Martins J, Jones JL. Sporulation and Survival of *Toxoplasma gondii* Oocysts in Different Types of Commercial Cat Litter. *Journal of Parasitology*. 2011;97(5):751-754.
5. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
6. 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*. 2016 Jan;84(1):22-33.
7. Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol* 2013; 114: 125–45.
8. Carme B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar M et al. Severe Acquired Toxoplasmosis in Immunocompetent Adult Patients in French Guiana. *J Clin Microbiol*. 2002 Nov;40(11):4037–44.

9. Wang ZD, Wang SC, Liu HH, Ma HY, Li ZY, Wei F et al. Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017 Apr;4(4):e177-e188.
10. Meisheri YV, Mehta S, Patel U. A prospective study of seroprevalence of Toxoplasmosis in general population, and in HIV/AIDS patients in Bombay, India. *J Postgrad Med*. 1997;43:93–97.
11. UNAIDS [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2019 [citado 18 Ene 2019]. Global HIV & AIDS statistics — 2018 fact sheet [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
12. Chemoh W, Sawangjaroen N, Siripaitoon P, Andiappan H, Hortiwakul T, Sermwittayawong N et al. *Toxoplasma gondii* – Prevalence and Risk Factors in HIV-infected Patients from Songklanagarind Hospital, Southern Thailand. *Front Microbiol*. 2015 Nov;6:1304.
13. MINSA [Internet]. Lima: MINSA; 2015 [citado 19 Dic 2018]. Situación Epidemiológica del VIH 2015 [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/portada/Especiales/2015/vih/matcom/Situacion-Epidemiologica-VIH-2015.pdf>
14. Portegies P, Solod L, Cinque P, Chaudhuri A, Begovac J, Everall I et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol*. 2004 May;11(5):297-304.
15. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. 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*. 2001 Nov 15;33(10):1747-55.
16. Basavaraju A. Toxoplasmosis in HIV infection: An overview. *Trop Parasitol*. 2016;6(2):129-135.
17. Luma N, Nguenkam BC, Njankouo Y, Temfack E, Doualla MS, Halle MP et al. *Toxoplasma* encephalitis in HIV/AIDS patients admitted to the Douala general

- hospital between 2004 and 2009: a cross sectional study. *BMC Research Notes*. 2013;6:146.
18. Yang R, Zhang H, Xiong Y, Gui X, Zhang Y, Deng L et al. Molecular diagnosis of central nervous system opportunistic infections and mortality in HIV-infected adults in Central China. *AIDS Research and Therapy*. 2017;14:24.
 19. Mayor AM, Fernández DM, Dworkin MS, Ríos-Olivares E, Hunter-Mellado RF. Toxoplasmic Encephalitis in an AIDS Cohort at Puerto Rico before and after Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *Am J Trop Med Hyg*. 2011 May 5; 84(5): 838–841.
 20. Jayawardena S, Singh S, Burzyantseva O, Clarke H. Cerebral toxoplasmosis in adult patients with HIV infection. *Clin Med J Resid Hosp Physician*. 2008, 44 (7): 17-24.
 21. U.S. Department of Health and Human Services (HHS) [Internet]. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services (HHS); 2018 [citado 23 Dic 2018]. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [430 páginas]. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
 22. Pereira-Chiocola V, Vidal JE, Su C. Toxoplasma Gondii infection and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Future Microbiol*. 2009;4(10):1363-79.
 23. Levy RM, Mills CM, Posin JP, Moore SG, Rosenblum ML, Bredesen DE. The efficacy and clinical impact of brain imaging in neurologically symptomatic AIDS patients: a prospective CT/MRI study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1990;3(5):461.

24. 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. *Clinical infectious diseases*. 2004;39(11):1681–91.
25. Wei H-X, Shan-Shan Wei, David S. Lindsay, and Hong-Juan Peng. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Anti-Toxoplasma gondii Medicines in Humans. *PLoS One*. 2015;10(9): e0138204.
26. Passos LN, de Araújo OF, Andrade HF. Toxoplasma encephalitis in AIDS patients in Sao Paulo during 1988 and 1991. A comparative retrospective analysis. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*. 2000 Jun;42(3):141-5.
27. Libório AB, Silva GB, Silva CG, Lima FJ, Studart A, Okoba W et al. Hyponatremia, acute kidney injury, and mortality in HIV-related toxoplasmic encephalitis. *Braz J Infect Dis*. 2012 Nov-Dec;16(6):558-63.
28. Cáceda R, Seas C, Echevarría J, Samalvides F, León Y, Gotuzzo E. Toxoplasmosis cerebral en pacientes con SIDA en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre 1989 y 1999. *Rev Med Hered*. 2000; 11(1):16-21.
29. UNAIDS [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2017 [citado 27 Mar 2019]. Global HIV & AIDS statistics - Region/countries - Perú [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/peru> 2017.
30. Kodym P., Maly M., Beran O., Jilich D., Rozsypal H., Machala L., Holub M. Incidence, immunological and clinical characteristics of reactivation of latent *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected patients. *Epidemiol. Infect.* (2015), 143, 600–607.

TABLAS

Tabla 1. Frecuencia y análisis bivariado de las variables demográficas-epidemiológicas y clínicas.

VARIABLE	SOBREVIDA (N=69)	MUERTE (N=15)	RR 95% IC	P
Sexo				
Masculino	47	9	0.27 (0.11-0.67)	0.54
Femenino	22	6		
Edad (años)	35.3 ± 9.03	39.8 ± 11.77	1.42 (0.45-4.50)	0.10
Ant. hospitalización previa por toxoplasmosis				
Sí	13	4	1.01 (0.37-2.78)	0.97
No	56	11		
TARGA (n=74)				
Sí	20	8	3.29 (1.09-9.91)	0.017
No	42	4		
Cefalea				
Sí	52	9	0.48 (0.15-1.57)	0.23
No	17	6		
Fiebre				
Sí	26	7	1.44 (0.46-4.45)	0.51
No	43	8		
Convulsiones				
Sí	28	7	1.28 (0.41-3.93)	0.66
No	41	8		
Focalización				
Sí	57	12	0.84 (0.20-3.44)	0.81
No	12	3		
Signos meníngeos				
Sí	15	4	1.30 (0.36-4.70)	0.67
No	54	11		
Alteración del sensorio				
Sí	34	13	6.69 (1.40-31.89)	0.004
No	35	2		
Hipertensión endocraneana				
Sí	30	7	1.13 (0.37-3.48)	0.82
No	39	8		
Escala de Glasgow	15 (RIQ 14-15)	14 (RIQ 11-15)	0.63 (0.46-0.87)	0.002

Tabla 2. Frecuencia y análisis bivariado de las variables de exámenes en sangre, en LCR y hallazgos radiológicos.

VARIABLE	SOBREVIDA (N=69)	MUERTE (N=15)	RR 95% IC	P
Exámenes en sangre				
IgG (n=56)				
Reactivo	45	8	0.35 (0.02-4.39)	0.42
No reactivo	2	1		
IgG media (IU/mL)	276.26 ± 426.33	90.31 ± 109.36	0.99 (0.98-1.00)	0.12
Leucocitos séricos (cél/mm ³)	5 947.56 ± 2766.16	7 821.33 ± 6085.38	1.00 (0.99-1.03)	0.08
Linfocitos séricos (absoluto)	1 351.59 ± 1005.18	842.45 ± 416.49	0.99 (0.998-0.999)	0.05
CD4+ media (cél/μL)	59.97 ± 63.66	55.58 ± 52.47	0.99 (0.98-1.00)	0.82
CD4+				
<100 cél/μL	58	10	0.86 (0.16-4.53)	0.86
≥100 cél/μL	10	2		
Carga viral (copias/mL)	461 390.54 ± 731 127.96	364 536.22 ± 185 812.04	1.00 (0-1.00)	0.69
Exámenes en LCR (n=37)				
Presión de apertura (cmH ₂ O)	19 ± 8.56	11.5 ± 5.45	0.85 (0.71-1.04)	0.12
Leucocitos en LCR (cél/μL)	8.58 ± 14.21	5.83 ± 7.6	0.98 (0.89-1.06)	0.65
Linfomononucleares (%)	92.19 ± 18.71	83.33 ± 15.28	0.97 (0.92-1.03)	0.44
Polimorfonucleares (%)	7.81 ± 18.71	16.67 ± 15.28	1.02 (0.96-1.08)	0.45
Proteínas en LCR (mg/dL)	76.42 ± 57.58	126 ± 176.18	1.01 (0.99-1.01)	0.24
Glucosa en LCR (mg/dL)	51.21 ± 14.43	46.83 ± 16.60	0.97 (0.91-1.04)	0.49
Hallazgos radiológicos compatibles (n=73)				
Típicos	40	8	1.17 (0.34-3.87)	0.78
Atípicos	18	3		