

# Dolor talámico secundario a una toxoplasmosis cerebral en un paciente con SIDA

C. SILVA, R. BORGES Y A. VALENTIM

## RESUMEN

**Introducción:** El dolor en pacientes con VIH/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) puede tener diversos mecanismos. Cerca de la mitad de ese dolor es neuropático y refleja lesiones causadas por la infección viral, por infecciones oportunistas o por los efectos neurotóxicos de la terapia antirretroviral (ARV). El tratamiento del dolor es complejo, en particular en el contexto de la terapia ARV. Se presenta el caso de un paciente con SIDA con dolor talámico que fue seguido en una unidad de dolor crónico (UDC) durante 12 años.

**Caso clínico:** Paciente masculino de 55 años de edad con SIDA (clasificación CDC C3) y toxoplasmosis cerebral, enviado en 2002 a la UDC con dolor talámico. Se quejaba de dolor grave (escala visual analógica [EVA] 8) en el hemicuerpo derecho con sensación de entumecimiento, descarga eléctrica y alteración de la sensación térmica. La prescripción inicial fue la siguiente: gabapentina 1.600 mg/día, amitriptilina 50 mg/día y tramadol de liberación prolongada (LP) 100 mg 2/día. Un año más tarde el empeoramiento del dolor llevó al aumento de las dosis. En marzo de 2007 se añadió baclofeno. Meses más tarde, debido a una disfunción renal, se hicieron cambios terapéuticos. En 2012 se añadieron clonazepam y mirtazapina. El paciente permaneció tan solo con dolor suave, lo que permitió la reducción de las dosis. Murió en el año 2014. **Discusión:** El dolor crónico en pacientes con VIH/SIDA puede ser grave e incapacitante, y su tratamiento es difícil, ya que están implicados varios mecanismos. La terapéutica ARV aumenta el riesgo de interacciones y de toxicidad farmacológica. Cabe destacar la inhibición del CYP3A4 y del CYP2D6 por ritonavir, que aumenta las concentraciones plasmáticas y la toxicidad de los fármacos metabolizados por el mismo mecanismo.

**Palabras clave:** Dolor central. Síndrome de dolor talámico. Toxoplasmosis cerebral. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

## ABSTRACT

**Introduction:** Pain in HIV/AIDS patients may have diverse mechanisms. Nearly half of the pain is neuropathic, reflecting injury from viral infection, opportunistic agents, or neurotoxic effects of antiretroviral therapy. Patient treatment is complex, particularly in the setting of antiretroviral therapy. We report the case of an AIDS patient with thalamic pain, followed in a chronic pain unit for 12 years. **Case report:** A 55-year-old male with AIDS and cerebral toxoplasmosis, sent to the chronic pain unit with thalamic pain (2002). He complained of severe pain (VAS 8) in the right hemibody with numbness, electric discharge, and altered thermal sensibility. Initial prescription was: gabapentin 1,600 mg/day, amitriptyline 50 mg/d paracetamol 1 g tid y AINEs en SOS. to cerebral toxoplasmosis/AIDS patient, and tramadol 100 mg twice daily. One year later, pain worsening lead to dose increase. In March 2007 we added baclofen to the prescription. Months later, due to renal lesion, it was necessary to change the therapeutic scheme. In 2012 we add clonazepam and mirtazapine. Pain control allowed dose reductions. The patient died in 2014. **Discussion:** Chronic pain in HIV-infected patients can be severe and disabling. Treatment is difficult as multiple mechanisms are involved. Antiretroviral therapy poses the risk of pharmacological interactions and drug toxicity. We emphasize ritonavir inhibition of CYP3A4 and CYP2D6, increasing plasmatic concentrations and toxicity of drugs metabolized by the same way. (DOLOR. 2018;33:11-5)

**Key words:** AIDS. Central pain. Cerebral toxoplasmosis. Thalamic pain syndrome.

**Corresponding author:** Rita Borges, anaritaborges@gmail.com

### Dirección para correspondencia:

---

## INTRODUCCIÓN

---

En pacientes con VIH/SIDA el dolor es muy frecuente, tiene diferentes presentaciones clínicas y puede tener causas distintas y simultáneas. Cerca de la mitad de ese dolor es neuropático y refleja una lesión en el sistema somatosensorial a nivel central o periférico causada por la infección viral, por infecciones oportunistas o por los efectos neurotóxicos de la terapia ARV<sup>1</sup>.

La toxoplasmosis es una infección causada por *Toxoplasma gondii*, un parásito que afecta a una gran proporción de la población mundial y que rara vez causa enfermedad en pacientes inmunocompetentes<sup>2</sup>. La toxoplasmosis cerebral es rara en pacientes con un recuento de linfocitos CD4+ superior a los 200/μl. En EE.UU. sucede en alrededor del 3-15% de los pacientes con SIDA, y la prevalencia puede llegar hasta el 50-75% en algunos países de Europa y África<sup>2</sup>.

El síndrome de dolor talámico fue descrito hace más de 100 años por Dejerine y Roussy en pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular (ACV). El dolor característico es constante o intermitente, envuelve un hemicuerpo y a menudo se describe como una sensación de quemazón o frío doloroso, acompañada de una alteración en la sensación térmica. Los pacientes pueden sufrir fenómenos de disestesia espontánea y también trastornos de disestesia, hiperalgesia y alodinia desencadenados por estímulos generalmente no dolorosos.

Este síndrome surge más comúnmente como consecuencia de ACV isquémico o hemorrágico (por lo tanto, la asignación de la designación de dolor central pos-ACV [CPSP]), y puede tener origen en otro tipo de lesión que implique el tracto espinotalámico en toda su extensión<sup>3</sup>. Otras causas incluyen los aneurismas cerebrales, las malformaciones arteriovenosas, los cavernomas, el vasospasmo, la inflamación (por ejemplo, esclerosis múltiple) y las lesiones traumáticas. Las causas infecciosas son poco frecuentes, pero pueden ser significativas en pacientes con SIDA e incluyen abscesos cerebrales (por ejemplo, toxoplasmosis), lesiones sifilíticas, tuberculomas y encefalitis viral<sup>4</sup>.

Gran parte de los conocimientos existentes sobre el síndrome de dolor talámico son el resultado de estudios observacionales llevados a cabo en pacientes con CPSP y, generalmente, se acepta que estos

conocimientos se pueden aplicar a los síndromes de dolor central con otras etiologías<sup>5</sup>.

No hay consenso acerca de la fisiopatología del CPSP, pero diferentes teorías hacen énfasis en la lesión de las vías inhibitorias y la hiperexcitabilidad de las neuronas talámicas después de la interrupción de las fibras ascendentes en el tracto espinotalámico, con fenómenos de sensibilización central. Otro mecanismo implicado posiblemente sea la activación subliminal de las neuronas nociceptivas que se disparan en respuesta a estímulos no dolorosos<sup>5</sup>.

El diagnóstico se basa en la evidencia de la lesión del sistema nervioso central (SNC) (signos neurológicos, estudios radiológicos)<sup>6</sup>, la alteración en la sensación térmica y dolorosa con el patrón característico y la exclusión de otras causas del dolor.

El tratamiento del dolor talámico en pacientes con SIDA es difícil debido a los múltiples mecanismos implicados, a las comorbilidades y a la polimedicación, y se basa en el uso de antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivantes, y en la erradicación del agente causal, cuando es posible.

---

## CASO CLÍNICO

---

Se presenta el caso de un paciente masculino de 55 años de edad, enviado desde el Servicio de Enfermedades Infecciosas a la UDC de nuestro hospital en febrero de 2002. El paciente se quejaba de un dolor grave (EVA 8) en el hemicuerpo derecho (incluida la hemifaz derecha), permanente, con sensación de entumecimiento, de descarga eléctrica frecuente y de frío doloroso, con alteración de la sensación térmica, hipostesia y disestesia, hemiplejía derecha, sensación de presión y alodinia facial. El dolor se agravaba al caminar, al tacto suave, durante la noche y en un medio ambiente frío, y había empezado insidiosamente aproximadamente un año antes.

Los antecedentes patológicos más relevantes fueron la infección por VIH/SIDA (clasificación CDC C3) y la hepatitis C diagnosticadas tres años antes, la tuberculosis pulmonar diagnosticada dos años antes (seguida por una hepatotoxicidad causada por la terapéutica antibacilar) y la toxoplasmosis cerebral diagnosticada el año anterior.

En la primera visita en la UDC la medicación en curso fue la ARV (lopinavir/ritonavir, lamivudina y

estavudina) y la terapia de supresión de largo plazo para la toxoplasmosis (pirimetamina, sulfadiazina y ácido folínico), además de gabapentina 400 mg 3/día, paracetamol 1 g 3/día y antiinflamatorios no esteroideos en medicación de rescate.

El paciente desconocía si tenía alguna alergia y negó tener contacto con drogas de adicción o abusar del tabaco o el alcohol. De su historia psicosocial cabe señalar que estaba casado, que tenía dos hijos, con los cuales mantenía una buena relación, y que estaba trabajando en el sector de la construcción desde el diagnóstico de la infección por el VIH.

Durante el examen objetivo el paciente, que estaba consciente y orientado, se mostró colaborante. El examen neurológico no presentó alteraciones y la marcha era normal. El tono muscular era normal, pero la fuerza se encontraba reducida a la derecha (grado IV). En el hemicuerpo derecho la sensación táctil y térmica se encontraba ligeramente reducida. En la cara, el tacto suave despertaba el dolor. La sensación de vibración y la de presión se encontraban conservadas. La piel, que estaba seca, mostraba una coloración y una temperatura normales.

De los exámenes complementarios cabe destacar un recuento de CD4+ de 182/ $\mu$ l. La tomografía computarizada craneoencefálica mostró tres lesiones redondeadas e hipodensas en el hemisferio izquierdo: una en el tálamo (la más grande tenía aproximadamente 3 pulgadas de diámetro) y dos en la corteza parietotemporal. Estas lesiones se destacaron con un anillo periférico después del contraste intravenoso.

Tratándose de un caso de dolor neuropático que afectaba a todo el hemicuerpo, acompañado de alteraciones en la sensación térmica, en un paciente con infección por el VIH/SIDA, y con la toxoplasmosis cerebral implicando el tálamo contralateral, se estableció el diagnóstico de síndrome de dolor talámico secundario a toxoplasmosis cerebral.

La prescripción inicial (febrero de 2002) fue la siguiente: gabapentina 1.600 mg/día, amitriptilina 50 mg/día y tramadol LP 100 mg 2/día. El dolor se controló después de dos meses y el paciente se mantuvo bien durante un año aproximadamente, con ajustes menores en la medicación.

En enero de 2003 el paciente sufrió una disminución en el recuento de CD4+ y una reactivación de la infección por el VIH, que fue seguida de un

empeoramiento del dolor (EVA 7-8), parestesias, disestesia facial y entumecimiento periorbitario, seguido por la aparición de dolor de intensidad moderada (EVA 5) en el miembro inferior izquierdo con parestesias, entumecimiento y disminución de la fuerza, que se asignó a la polineuropatía sensitiva distal relacionada con el VIH.

Se aumentó la gabapentina a 2.400 mg/día y el tramadol LP, a 200 mg 2/día. Dos meses después el paciente informó también de un dolor de características similares en la mano izquierda. Durante aproximadamente nueve meses, el paciente se mantuvo así, haciendo autoajustes en la medicación. La estavudina fue sustituida por el tenofovir.

En febrero de 2004, el paciente informó de un nuevo empeoramiento del dolor (EVA 6), por lo que se procedió a un nuevo aumento de la gabapentina, hasta los 2.400 mg/día, pero el paciente presentó intolerancia al fármaco, con somnolencia y mareos, lo que llevó a su reducción progresiva. A pesar de ello, el dolor se mantuvo relativamente controlado durante dos años aproximadamente.

En marzo de 2007 el paciente empezó a presentar quejas de espasticidad y rigidez, lo que llevó a la introducción de baclofeno 10 mg/día.

En septiembre de 2007 el paciente fue admitido en el hospital con vómitos, disfunción hepática y renal, y agravación del dolor (EVA 6-7). En este contexto se suspendieron el tramadol y la amitriptilina, la gabapentina se redujo hasta los 800 mg/día y se introdujeron la buprenorfina en el sistema transdérmico con una titulación de hasta 35  $\mu$ g/h y la venlafaxina 75 mg/día.

Con la recuperación de la función renal, se procedió al destete de la buprenorfina y se reintrodujo el tramadol. Durante aproximadamente cuatro años, el dolor se mantuvo controlado con tramadol LP 200 mg 2/día, gabapentina 1.200 mg/día, amitriptilina 25 mg/día y baclofeno 20 mg/día, lo que permitió que el paciente tuviera una vida social y familiar satisfactoria.

En enero de 2012, debido a las quejas por un dolor de intensidad moderada-grave y al deterioro de los síntomas concomitantes, se añadieron al esquema terapéutico clonazepam 0,25 mg 2/día y mirtazapina 15 mg 1/día. Durante varios meses, el paciente refirió solo un dolor leve (EVA 1-2), lo que permitió realizar el siguiente ajuste terapéutico: gabapentina 300 mg 2/día, tramadol LP 200 mg 2/día y mirtazapina 15 mg id.

En 2013 un cuadro clínico de insuficiencia hepática progresiva con hipertensión portal, hemorragia digestiva alta, ascitis, encefalopatía, coagulopatía y pancitopenia llevó a la degradación inexorable del paciente, que murió en enero de 2014, 12 años después de la primera consulta en la UDC.

---

## DISCUSIÓN

---

El síndrome de dolor talámico es el resultado de una lesión o enfermedad situada en cualquier punto del tracto espinotalámico. Las causas infecciosas, tales como la toxoplasmosis cerebral, son poco frecuentes, pero deben ser consideradas, en particular en pacientes con inmunosupresión que desarrollen las características clínicas típicas.

No existen muchos informes en la literatura sobre el dolor talámico secundario a la toxoplasmosis cerebral. Gonzales, et al. informaron de dos casos de dolor talámico en pacientes con SIDA y abscesos a nivel talámico causados por *T. gondii*, cuyo dolor fue controlado con una terapia dirigida contra la toxoplasmosis y amitriptilina<sup>7</sup>.

Se recomiendan los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina como tratamiento de primera línea en el CPSP. Otros antidepresivos no han sido estudiados formalmente en estos casos. Los anticonvulsivantes como la lamotrigina, la gabapentina, la pregabalina y la carbamazepina también pueden utilizarse como tratamiento de primera línea. En pacientes refractarios a estos tratamientos, pueden prescribirse los opioides, aunque no se han realizado estudios a gran escala para demostrar su efectividad en este tipo de dolor. En ausencia de respuesta, pueden utilizarse la lidocaína intravenosa o el propofol y, una vez agotadas estas hipótesis, pueden considerarse las técnicas de neuroestimulación<sup>3</sup>.

Un problema relevante para tratar el dolor en pacientes bajo terapia ARV es la posibilidad de que aparezcan interacciones farmacológicas, especialmente a nivel del metabolismo hepático. En la asociación lopinavir/ritonavir, el lopinavir, un inhibidor de la proteasa, previene la multiplicación del VIH, mientras que el ritonavir inhibe la actividad del CYP3A4, el sistema microsomal responsable del metabolismo de lopinavir, causando un aumento de sus niveles plasmáticos. Esto puede ser importante para los otros fármacos metabolizados por el CYP3A4,

como es el caso de opioides como el fentanilo o la buprenorfina, que, por consiguiente, deben evitarse o utilizarse con precaución.

El ritonavir en dosis bajas presenta solo un efecto modesto en la actividad del CYP2D6, la isoenzima responsable del metabolismo de medicamentos como el tramadol. La administración concomitante de inhibidores del CYP3A4 y/o CYP2D6 puede reducir el metabolismo del tramadol, aumentando el riesgo de sufrir convulsiones y síndrome serotoninérgico. El riesgo de convulsiones aumenta cuando se utilizan dosis de tramadol superiores a las recomendadas, con la administración concomitante de medicamentos que reducen el umbral convulsivo (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina [ISRS/IRSN], tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa [IMAO], neurolépticos y otros opioides) y en pacientes con epilepsia o riesgo reconocido para convulsiones (lesiones o infecciones del SNC), así que en estos pacientes la administración de tramadol también debe ser cautelosa.

Durante el curso de su enfermedad, este paciente desarrolló también síntomas de polineuropatía sensitiva distal. Se trata de una polineuropatía distal, simétrica, predominantemente sensitiva, que afecta a los pies y, con menos frecuencia, a las manos. Puede ser causada por la enfermedad avanzada y/o terapia ARV, en particular con el uso de inhibidores de la transcriptasa inversa (por ejemplo, estavudina). El tratamiento es generalmente sintomático e incluye antidepresivos, anticonvulsivantes y analgésicos narcóticos.

---

## CONCLUSIÓN

---

En pacientes con VIH/SIDA el dolor es muy frecuente y multifactorial, y puede causar mucho sufrimiento. El síndrome de dolor talámico, que puede ocurrir como consecuencia de la toxoplasmosis cerebral, se caracteriza por dolor en un hemicuerpo acompañado de alteraciones en la sensación térmica.

Las opciones de tratamiento incluyen los antidepresivos tricíclicos, los anticonvulsivantes y el control del agente causal; se deben considerar otras opciones, como los opioides, en los casos refractarios, y siempre hay que tener en cuenta la posibilidad de interacciones farmacológicas, particularmente en relación con el metabolismo de los fármacos.

En estos pacientes, incluso con varias comorbilidades y polimedicación, el dolor se puede controlar satisfactoriamente y de manera segura durante largos plazos de tiempo, contribuyendo a mejorar la calidad de vida y la autonomía de los pacientes.

---

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Carr DB. Pain in HIV/AIDS a major global healthcare problem. 2004-2005 Global Year Against Pain – International Association for the Study of the Pain. 2004. [Internet]. Consultado el 10 de noviembre de 2015. Disponible en: <http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/20042005RighttoPainRelief/paininhiv.pdf>.
2. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
3. Kattan M, Moulin D. Central post-stroke pain. En: Toth C, Moulin DE. *Neuropathic pain: causes, management and understanding*. 1.<sup>a</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. p. 170-7.
4. Canavero S, Bonicalzi V. Central pain syndrome: pathophysiology, diagnosis and management. 1.<sup>a</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
5. Henry JL, Laloo C, Yashkal K. Central poststroke pain: an abstruse outcome. *Pain Res Manage*. 2008;13(1):41-9.
6. Greenspan J, Treede RD, Tasker RR, et al. Central Pain States. En: Fishman SM, Ballantine JC, Rathmell JP. *Bonica's management of pain*. 4.<sup>a</sup> ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
7. Gonzales GR, Herskovitz S, Rosenblum M, et al. Central pain from cerebral abscess. Thalamic syndrome in AIDS patients with toxoplasmosis. *Neurology*. 1992;42(5):1107-9.