

LA BIOPSIA ESTEREOTACTICA EN EL DIAGNOSTICO DE LAS LESIONES CEREBRALES FOCALES EN SIDA

MARCELO CORTI¹, HUMBERTO METTA¹, MARIA F. VILLAFANE¹, CLAUDIO YAMPOLSKY¹, RICARDO SCHTIRBU², GUSTAVO SEVLEVER³, DELIA GARRIDO⁴

¹División B, HIV/sida, ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, ³Laboratorio de Anatomía Patológica, FLENI, ⁴Cátedra de Matemática, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

Resumen Las lesiones cerebrales focales constituyen una complicación frecuente en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Durante el período comprendido entre enero de 1999 y mayo de 2007 se realizaron un total de 83 biopsias en pacientes con sida y lesiones cerebrales. Se incluyeron aquellos pacientes que no hubiesen respondido al algoritmo habitual de enfoque diagnóstico-terapéutico de estas lesiones. Todas las muestras obtenidas fueron sometidas a evaluación intraoperatoria para asegurar la obtención de material patológico y posterior análisis histopatológico y exámenes microbiológicos. De los 41 pacientes con lesiones cerebrales múltiples, 62 tenían localización supratentorial, en 4 eran infratentoriales y 17 mostraron ambas localizaciones. Cincuenta y un lesiones seleccionadas como blanco estereotáctico tuvieron refuerzo periférico del contraste. Se obtuvo material histopatológico en el 100% de los procedimientos. El diagnóstico más frecuente fue el de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) con 24 casos (29%), seguido del linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) con 19 diagnósticos (23%) y de toxoplasmosis en 13 pacientes (15.7%). Se comprobó una relación significativa entre los diagnósticos histopatológicos y la localización de las lesiones y entre los diagnósticos histopatológicos y el comportamiento de las imágenes luego de la administración de la sustancia de contraste. El rédito diagnóstico alcanzó el 90.3% (75 biopsias). La morbilidad en esta serie fue de 2.4%. La biopsia cerebral estereotáctica permitió alcanzar el diagnóstico etiológico y adecuar el enfoque terapéutico en la mayoría de los pacientes de esta serie.

Palabras clave: lesiones cerebrales focales, sida, HIV, biopsia estereotáctica

Abstract *Stereotactic brain biopsy in the diagnosis of focal brain lesions in AIDS.* Focal brain lesions are frequent complications among HIV/AIDS patients. Between January 1999 and May 2007, 83 procedures of stereotactic brain biopsies in HIV/AIDS patients with focal cerebral lesions were carried out. The inclusion criteria were lack of response to current diagnostic and therapeutic guidelines for brain lesions. All the samples underwent microscopic evaluation during surgery to assert valid material and delayed histopathological and microbiological examination. Forty one patient images demonstrated multiple brain lesions. Sixty two cases had supratentorial localization, 4 lesions were located beneath the tentorium and 17 showed both settings. Fifty one lesions presented peripheral enhancement after contrast computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). A 100% of useful samples recovery was achieved. Progressive multifocal leucoencephalopathy (PML) was the most frequent diagnosis (29%), followed by primary central nervous system lymphoma (PCNSL) (23%), and toxoplasmosis (15.7%). Statistically significant association was observed between histopathological diagnosis and lesion location and between those and peripheral ring enhancement images. The positive diagnostic rate of the invasive procedure was 90.3%. The morbidity/mortality rate was 2.4% in this series. In conclusion, the stereotactic brain biopsy ordered early during the patient's evolution showed a good performance in order to achieve a prompt and accurate diagnosis and to guide the therapeutic scheme in these AIDS patients with focal brain lesions.

Key words: focal brain lesions, AIDS, HIV, stereotactic biopsy

El compromiso neurológico es una complicación frecuente de la enfermedad HIV/sida y se asocia con elevada mortalidad. Aproximadamente el 40 al 70% de los

pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) va a presentar compromiso del sistema nervioso central (SNC) en algún momento de la historia natural de la enfermedad¹⁻⁴. En estudios de autopsias de pacientes con sida se comprueba la existencia de alteraciones patológicas en más del 60% de los cerebros estudiados⁵. Estas complicaciones pueden clasificarse en primarias, o sea aquellas vinculadas directa-

Recibido: 26-XII-2007

Aceptado: 7-V-2008

Dirección postal: Dr. Marcelo Corti, Puán 381, 1406 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4374-2021 e-mail: marcelocorti@fibertel.com.ar

mente con la acción del retrovirus sobre el sistema nervioso y secundarias, que incluyen las infecciones oportunistas y los tumores relacionados directamente con la inmunodeficiencia.

Las lesiones cerebrales focales en pacientes con sida pueden responder a diversas etiologías incluyendo aquellas causas infecciosas y no infecciosas (neoplasias). Entre las primeras se incluyen *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Trypanosoma cruzi*, poliovirus JC, el género *Nocardia* y los neuroherpesvirus. Entre las neoplasias, el linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es la más frecuente y se asocia en su patogenia con la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB)⁶⁻⁹.

La biopsia cerebral estereotáctica para el diagnóstico de estas lesiones cobra importancia cuando las características de las neuroimágenes y los hallazgos del examen del líquido cefalorraquídeo (LCR), incluyendo la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), resultan inespecíficos. Para estos casos, es el método de elección por su mínima invasividad, baja mortalidad y alto rédito diagnóstico.

En este trabajo se presenta la experiencia de la División "B" (HIV/sida) del Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz en biopsias de lesiones cerebrales de pacientes con enfermedad HIV/sida con técnica estereotáctica; se analizan los hallazgos histopatológicos y microbiológicos más frecuentes y se evalúa la morbimortalidad asociada con el método.

Materiales y métodos

Se analizaron en forma retrospectiva los resultados de 83 procedimientos de biopsia cerebral estereotáctica efectuados entre enero de 1999 y mayo de 2007 en pacientes HIV positivos con lesiones del SNC. Se incluyeron en la evaluación pacientes con lesiones cerebrales ocupantes evidenciadas por estudios de imágenes, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), que no hubiesen respondido al tratamiento empírico para toxoplasmosis luego de 2 a 4 semanas o aquellos con lesiones cuyas características imagenológicas sugerían otro diagnóstico.

Para el análisis estadístico se clasificaron las neuroimágenes de la siguiente forma: de acuerdo con el número, únicas o múltiples; según su localización, infratentoriales, supratentoriales o ambas y, de acuerdo a su aspecto, con o sin refuerzo de la sustancia de contraste.

Para la realización del procedimiento, en un primer tiempo se colocó el marco referencial estereotáctico fijado a la tabla externa del cráneo a través de 3 o 4 puntos de sujeción bajo anestesia local. Se colocaron los referenciales laterales y frontal y se adquirieron las imágenes tomográficas axiales para seleccionar los blancos a abordar. En todos los casos se realizó la estereotomografía posterior a la administración de sustancia de contraste iodado intravenoso (30 a 60 ml). Se realizaron cortes cada 5 mm con 5 mm de espesor con un campo mayor a 350 mm. Las imágenes obtenidas se ingresaron en un sistema de planificación estereotáctica (MSPS) que permitió reconstruir en forma tridimensional el cerebro y ver en tiempo real los cortes coronales y sagi-

tales. Se seleccionó el blanco para la biopsia priorizando las estructuras captadoras de contraste y el punto de entrada y trayectoria a fin de evitar áreas cerebrales funcionales y minimizar los riesgos.

Los datos obtenidos fueron guardados en forma de coordenadas cartesianas milimétricas leídas como X (lateralidad), Y (anteroposterior) y Z (profundidad). La intersección de estos 3 planos en el espacio cerebral permitió determinar el blanco.

En un segundo tiempo, en quirófano y con el paciente bajo neuroleptoanestesia, (con excepción de 4 casos con abordajes de fosa posterior y tronco en los que se utilizó anestesia general y decúbito ventral) y en posición decúbito dorsal o lateral, se realizaron incisiones lineales de 30 mm. Luego de la anestesia local, un orificio de trépano de 14 mm nos permitió acceder a la duramadre. Luego de la apertura dural se realizó una corticotomía mínima (1 mm). Se transfirieron las coordenadas estereotácticas (X, Y, Z) al arco isocéntrico estereotáctico y mediante un trocar de *seddan* con un diámetro de 2 mm y una ventana de 10 mm × 1 mm, se tomaron muestras seriadas de los blancos preseleccionados mediante la técnica de aspiración y sección. La herida quirúrgica fue cerrada en un plano luego de realizar hemostasia con surgicel. En el posoperatorio inmediato, los pacientes fueron internados en la unidad de cuidados intensivos durante las primeras 24 horas.

Todas las muestras fueron sometidas a observación intraoperatoria por el neuropatólogo con tinciones de hematoxilina-eosina y Giemsa, para informar la presencia de tejido cerebral anormal confirmando el blanco establecido previamente. Además, se efectuó estudio histopatológico diferido y todas las muestras fueron enviadas para exámenes microbiológicos (bacterias, hongos, micobacterias, parásitos y neurovirus).

En las muestras de biopsias con diagnóstico de neoplasias se efectuó inmunomarcación con anticuerpos monoclonales para determinar el fenotipo de la neoplasia; en aquellas con diagnóstico de linfoma primario del SNC (LPSNC) se realizó, además, la detección del genoma del VEB mediante las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) e hibridización *in situ* (HIS). La técnica de IHQ se llevó a efecto por método indirecto con técnica de strepta-vidina-biotina-peroxidasa, utilizando el anticuerpo primario contra la proteína latente de membrana asociada al VEB (LMP-1) (*CS.1-4-DAKO*) y utilizando diaminobencidina como cromógeno de localización. Para la detección de los ARN del VEB (EBERs) por HIS se utilizó una sonda PNA complementaria, conjugada con fluoresceína (*DAKO*) e incubando *a posteriori* los cortes con un anticuerpo anti fluoresceína conjugado con fosfatasa alcalina y 5-bromo-4-cloro-3-indol-fosfato nitrosoluble tetrasodio como cromógeno¹⁰.

En las muestras de biopsias correspondientes a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) se llevó a efecto la detección del ADN del poliovirus JC (VJC) por técnica de PCR.

Para analizar la normalidad de las variables continuas se aplicó el test Z de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar las medias de los distintos grupos se realizó un análisis de la varianza de un criterio (ANOVA) verificando previamente las condiciones de aplicabilidad.

Para el análisis de las variables discretas se utilizaron tablas de contingencia, se calcularon porcentajes y se compararon usando la prueba chi cuadrado. Cuando no se cumplían las condiciones para aplicar esta prueba se empleó el test exacto de Fisher. También se utilizó la técnica multivariada de regresión logística, se calcularon los *Odds ratio* y sus correspondientes intervalos de confianza. Todos los procedimientos estadísticos se efectuaron con el programa SPSS 10.0 (*SPSS Inc.*, Chicago, IL) y se consideró un valor de $P < 0.05$ para indicar la significación estadística.

Resultados

Entre enero de 1999 y mayo de 2007 se realizaron 83 procedimientos de biopsia estereotáctica; se incluyeron 71 varones (85.5%) y 12 mujeres (14.4%). La mediana de edad fue de 35 años (rango 23-56 años) y la mediana del recuento de linfocitos T CD4+ al momento del procedimiento de diagnóstico fue de 42 células/μl (rango 2 a 486 células/μl). Sesenta y cinco pacientes (62.5%) tuvieron recuento de linfocitos T CD4+ de menos de 100 células/μl al momento de efectuar el procedimiento quirúrgico; 12 (25%) mostraron valores entre 100 y 199 células/μl y sólo 6 biopsias involucraron a pacientes con más de 200 CD4+ (Tabla 1).

En 41 casos (49.4%) las lesiones fueron múltiples y 42 (50.6%) pacientes tuvieron una única lesión. La administración de la sustancia de contraste evidenció captación periférica en anillo en 51 lesiones (62.2%), en tanto 31 lesiones (37.8%) no captaron la misma.

En relación con las localizaciones, en 62 pacientes (74.7%) las lesiones fueron supratentoriales, en 4 casos (4.8%) se ubicaron por debajo de la tienda del cerebelo y en 17 (20.5%) fueron supra e infratentoriales.

El rédito de diagnóstico obtenido en esta serie fue de 90.3% (75/83). Sólo en 8 pacientes, los hallazgos fueron no característicos y no aportaron al diagnóstico definitivo. La tasa de morbilidad asociada con el método fue de 2.4% (un óbito y un episodio de sangrado posterior al procedimiento).

Los tres diagnósticos histopatológicos más frecuentes obtenidos en esta serie fueron: leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) (24 casos, 29%), LPSNC (19 casos, 23%) y toxoplasmosis (13 casos, 15.7%). El resto de los diagnósticos histopatológicos y microbiológicos se detallan en la Tabla 2. En 3 de los 4 casos de abscesos tuberculosos, los hallazgos histopatológicos se correlacionaron con el desarrollo de *M. tuberculosis* en los cultivos. En el restante, el diagnóstico fue histopatológico y se interpretó como un síndrome de reconstitución inmune. Los diagnósticos de nocardiosis se sospecharon por la presencia de filamentos ramificados con la coloración de Kinyoun (son ácido resistentes y retienen el color rojo de la fucsina) en el examen directo del pus aspirado de los abscesos y se confirmaron en los cultivos y las pruebas bioquímicas para la identificación de la especie correspondiente.

Debido a la escasa frecuencia de determinadas patologías incluidas en esta serie, se agruparon los diagnósticos de acuerdo con la expresión neurorradiológica más frecuente. En el grupo 1 se incluyeron aquellas enfermedades cuya manifestación predominante es el compromiso de la sustancia blanca (leucoencefalopatías); en el grupo 2, las que se expresan generalmente por la formación de lesiones focales con refuerzo del contraste y en el grupo 3 las no características.

TABLA 1.- Niveles de linfocitos T CD4+ al momento de la biopsia cerebral

LT CD4+ cél/μl	Total %
< 99	65 (62.5)
100 a 199	12 (25)
> 200	6 (12.5)
Total	83 (100)

TABLA 2.- Diagnósticos histopatológicos y microbiológicos obtenidos

	N	%
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	24	28.9
Linfoma primario del sistema nervioso central	19	22.9
Toxoplasmosis	13	15.7
No característicos	8	9.6
Neoplasias no marcadoras (*)	7	8.4
Tuberculosis	4	4.8
Nocardia	3	3.6
Chagas	2	2.4
Histoplasmosis	1	1.2
Virus varicela-zoster	1	1.2
Citomegalovirus	1	1.2
Total	83	100

(*) gliomas (6) y Linfoma de Hodgkin (1)

TABLA 3.- Diagnósticos agrupados

Grupo	Diagnósticos
1	Leucoencefalopatía multifocal progresiva/Citomegalovirus/Virus varicela-zoster
2	Linfoma primario del sistema nervioso central/Toxoplasmosis/Neoplasias no marcadoras/Tuberculosis/Nocardiosis/Chagas/Histoplasmosis
3	No característicos

La Tabla 3 detalla la composición de los grupos.

De este modo, el grupo 1 incluyó 26 pacientes, el grupo 2 contó con 49 casos y el grupo 3 con 8.

De acuerdo con el número de lesiones, los resultados absolutos y en porcentaje obtenidos en cada grupo se expresan en la Tabla 4.

No se halló relación significativa entre los diagnósticos histopatológicos y el número de lesiones, de acuerdo al test chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher.

TABLA 4.- Número absoluto y porcentaje de lesiones según agrupamiento

Tipo de Imagen	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Total	
		%		%		%		%
Múltiples	17	65.4	21	42.9	3	37.5	41	49.4
Única	9	34.6	28	57.1	5	62.5	42	50.6
Total	26	100	49	100	8	100	83	100

TABLA 5.- Número absoluto y porcentaje de las lesiones según localización

Tipo de Imagen	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Total	
		%		%		%		%
Infratentoriales	4	15.4	0	0	0	0	4	4.8
Supratentoriales	14	53.8	41	83.7	7	87.5	62	74.7
Ambas	8	30.8	8	16.3	1	12.5	17	20.5
Total	26	100	49	100	8	100	83	100

(p<0.02)

TABLA 6.- Número y porcentaje de lesiones según captación del contraste

Tipo de Imagen	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Total	
		%		%		%		%
Con refuerzo	1	3.8	47	97.9	3	37.5	51	62.2
Sin refuerzo	25	96.2	1	2.1	5	62.5	31	37.8
Total	26	100	48	100	8	100	82	100

(p<0.001)

En relación con la localización de las lesiones, los resultados obtenidos para cada grupo se detallan en la Tabla 5.

De acuerdo al test exacto de Fisher hay una relación significativa entre los diagnósticos histopatológicos y la localización de las lesiones.

Según el comportamiento de las lesiones luego de la administración de la sustancia de contraste se obtuvieron los resultados que se detallan en la Tabla 6.

Se comprobó una relación significativa entre los diagnósticos histopatológicos y el comportamiento de las imágenes en relación con el contraste según el test exacto de Fisher ($p < 0.001$).

Desde el punto de vista histológico, todos los LPSNC diagnosticados en esta serie fueron tumores de células B, de tipo inmunoblástico o centrobástico y de alto grado de malignidad. La inmunomarcación con anticuerpos monoclonales anti CD20 confirmó la estirpe B de todas

estas neoplasias. En 12 pacientes con diagnóstico de LPSNC se llevó a cabo la detección del VEB por HIS e IHQ en muestras del tejido cerebral. En todos ellos ambas técnicas resultaron positivas, lo que confirma la fuerte relación de este virus con la patogenia de estas neoplasias en los pacientes con sida. En 11 muestras de biopsias de LEMP, se detectó el ADN del poliomavirus JC (VJC) por PCR.

Discusión

En la historia natural de la enfermedad por el HIV, un gran porcentaje de pacientes desarrollarán lesiones cerebrales debidas a infecciones oportunistas y tumores que se asocian con elevada morbilidad. Si bien la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha reducido marcadamente la incidencia

de estas y otras complicaciones oportunistas en los países industrializados, esto no ocurre en aquellas áreas en vías de desarrollo entre las que se encuentra nuestro país. En particular el compromiso neurológico representa, en la experiencia de nuestro hospital, la segunda causa de internación pero la primera causa de mortalidad en estos enfermos^{9, 10}. Además, en muchos de ellos el compromiso neurológico representa la primera manifestación de la enfermedad.

La neurocirugía estereotáctica se ha ido perfeccionando y desarrollando hasta hacer de esta técnica un procedimiento seguro y poco invasivo. La biopsia estereotáctica con marco guiada por TC se realiza con anestesia local y sedación. Se incluye como estrategia final para el enfoque diagnóstico y terapéutico de estas lesiones y permite alcanzar el diagnóstico etiológico con una aceptable tasa de riesgo/beneficio. Si bien durante la última década, las diferentes técnicas de neuroimágenes y las pruebas microbiológicas y moleculares han permitido un importante progreso en el diagnóstico de estas complicaciones, la biopsia cerebral estereotáctica es el único método confiable para obtener el diagnóstico histopatológico y microbiológico definitivo. En estudios previos, diversos autores han comprobado una eficacia diagnóstica para esta técnica que varió entre 88 y 96%^{11, 12}. En nuestra serie, este rédito fue del 90.3% permitiendo alcanzar el diagnóstico etiológico en 75 de los 83 pacientes abordados. El alto rédito de diagnóstico obtenido creemos que se relaciona con el número de muestras obtenidas en cada procedimiento y a su análisis intraoperatorio y en diferido por medio de técnicas histológicas y microbiológicas. A diferencia de otros autores que realizaron evaluaciones de este método y en los que el diagnóstico más común fue el de LPSNC^{13, 14}, en la serie que se analiza, la LEMP fue el hallazgo histopatológico más frecuente. En relación con los 2 diagnósticos más frecuentes (LEMP y LPSNC), hemos podido comprobar una fuerte correlación entre los hallazgos histopatológicos y los estudios de HIS e IHQ para la detección del VEB en las muestras de tejido correspondientes a la neoplasia y la PCR para la identificación del VJC en los casos de LEMP. Si bien hasta hace poco tiempo no existían terapias específicas para la LEMP, hoy existen numerosos informes sobre la respuesta de esta enfermedad a la TARGA. Y, en relación con el LPSNC, los protocolos de quimioterapia que se utilizan en la actualidad asociados con la TARGA han mejorado la sobrevivencia de los pacientes afectados¹⁵.

Desde el punto de vista histológico hemos podido diferenciar la enfermedad neoplásica (LPSNC y tumores no definitorios del sida) de aquella de etiología infecciosa, lo que nos ha permitido tratar cada caso de la manera más adecuada. La incidencia de neoplasias no marcadoras en esta serie que se analiza representó el 8.7% de los diagnósticos, con 6 casos de gliomas de diferen-

tes subtipos histológicos¹⁶. Hay que destacar que estos tumores son de difícil diagnóstico histológico ya que son heterogéneos y es necesario tomar varias muestras de la zona tumoral y peritumoral para confirmar el diagnóstico^{17, 18}.

En relación con la etiología infecciosa, en esta serie la biopsia estereotáctica además del aporte al diagnóstico microbiológico por el examen directo y los cultivos de las muestras obtenidas fue un aporte a la terapéutica en varios pacientes a través del vaciamiento del contenido de la lesión piógena.

Una observación importante en esta serie fue el hallazgo de 13 pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis cerebral a pesar de haber cumplido con el protocolo de diagnóstico y tratamiento empírico que sugieren desde hace años los CDC de los EE.UU.^{19, 20}. Este hecho lo atribuimos a 2 posibles explicaciones; la primera, una respuesta más lenta de lo habitual en este tipo de pacientes con encefalitis toxoplásmica en los que habitualmente se observa mejoría clínica y en las neuroimágenes dentro de las primeras 2 semanas de terapia. La segunda explicación podría ser el desarrollo de resistencia por parte de *T. gondii* a los agentes antiparasitarios de uso habitual en esta protozoosis desde hace varios años (pirimetamina, sulfadiazina y clindamicina) como ha ocurrido con otros patógenos.

La citología rápida intraoperatoria realizada por un patólogo aporta seguridad al procedimiento al corroborar la obtención de material patológico y reducir el porcentaje de biopsias sin diagnóstico²¹⁻²³. En esta serie se obtuvo material patológico en el 100% de los casos con solo un 9.6% de biopsias con hallazgos no característicos (8 procedimientos).

En conclusión, la biopsia estereotáctica implementada como método de diagnóstico de las lesiones cerebrales focales de pacientes con sida internados en el Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, resultó un método seguro (baja morbilidad) y preciso, que nos permitió tomar decisiones terapéuticas adecuadas en aquellos pacientes sin respuesta al tratamiento empírico inicial contra *T. gondii*, de acuerdo con lo que indican las normas para el manejo de estas complicaciones.

Bibliografía

1. Conford ME, Holden JK, Boud MC, Berry K, Vinters HV. Neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): report of 39 autopsies from Vancouver, British Columbia. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 442-52.
2. Anders KH, Guerra WF, Tomisayu U, Verity MA, Vinters HV. The neuropathology of AIDS: UCLA experience and review. *Am J Pathol* 1986; 124: 537-57.
3. Levy RM, Bredesen DE, Roseblum ML. Neurological manifestations of the acquired immune deficiency

- syndrome (AIDS): experience of USCF and review of the literature. *J Neurosurg* 1985; 62: 475-95.
4. Skiest DJ. Focal neurological disease in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 103-15.
 5. Masliah E, De Teresa RM, Mallory ME, Hansen LA. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS* 2000; 14:69-74.
 6. Sadler M, Brink NS, Gazzard BG. Management of intracerebral lesions in patients with HIV: a retrospective study with discussion of diagnostic problems. *Q J Med* 1998; 91: 205-17.
 7. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004; 55: 320-8.
 8. Ammassari A, Cingolani A, Pezzotti P, et al. AIDS-related focal brain lesions in the era of highly active antiretroviral therapy. *Neurology* 2000; 55: 1194-200.
 9. Soto I, Esquivel P, Corti M. Prevalencia de patologías neurológicas en una unidad de internación de pacientes con sida. 6° Congreso Argentino de sida. Año 2003. Buenos Aires, Argentina. (abstract. 192).
 10. Horsley V, Clarke RH. The structure and function of the cerebellum examined by a new method. *Brain* 1908; 31: 45-124.
 11. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M. Stereotactic apparatus for operations on the human brain. *Science* 1947; 106: 349-50.
 12. Goerss SK, Kelly PJ, Kall BA. A computed tomographic stereotactic adaptation system. *Neurosurgery* 1982; 10: 375-9.
 13. Weiss LM, Chen Y-Y, Liu X-F, Shibata D. Epstein Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hibridization and polimerase chain reaction study. *Am J Pathol* 1991; 139: 1259-65.
 14. Gildenberg PL, Gathe JC Jr, Kim JH. Stereotactic biopsy of cerebral lesions in AIDS. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 491-9.
 15. Hornef M, Iten A, Maeder P, Villemure JG, Regli L. Brain biopsy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2590-6.
 16. Corti M, Villafañe MF, Trione N, Schtirbu R, Yampolsky C, Narbaitz M. Linfomas primarios del SNC en pacientes con sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 332-6.
 17. Rosenow JM, Hirschfeld A. Utility of brain biopsy in patients with acquired immunodeficiency syndrome before and after introduction of highly active antiretroviral therapy. *Neurosurgery* 2007; 61; 130-40.
 18. Corti M, Yampolsky C, Metta H, Valerga M, Sevlever G, Capizzano A. Oligodendroglioma in a patient with AIDS. *Rev Inst Med trop S Paulo* 2004; 46: 195-7.
 19. Manigot DA. SIDA y Chagas: la dificultad de globalizar los protocolos. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 522-4.
 20. Montero A, Cohen JE, Martínez DP, Giovannoni AG. Tratamiento empírico anti-toxoplasma en SIDA y Chagas cerebral: relato de dos casos, revisión de la bibliografía y propuesta de un algoritmo. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 504-6.
 21. Mittler M, Waters B, Stopa E. Observer reliability in histological grading of astrocytoma stereotactic biopsies. *J Neurosurgery* 1996; 85: 1091-6.
 22. Vázquez Soto P. Experiencia en biopsia estereotáctica de lesiones cerebrales. *Neurotarget* 2006; 2: 45-9.
 23. Firlik K, Martínez J, Lunsford D. Use of citological preparations for the intraoperative diagnosis of stereotactically. *J Neurosurgery* 1999; 91: 454-8.

262. *Saber olvidar, más es dicha, que arte. Las cosas que son más para olvidarlas, son las más acordadas, no sólo es villana la memoria, para faltar cuando más fue menester, pero necia para acudir cuando no convendría, en lo que ha de dar pena es prolija, y en lo que había de dar gusto es descuidada, consiste a veces el remedio del mal en olvidarlo, y el olvidarse el remedio, conviene pues, hacerla a tan cómodas costumbres, porque basta a dar felicidad, o infierno; expectantes los satisfechos, que en el estado de su inocencia gozan de su simple felicidad.*

[Baltasar] Lorenzo Gracián (1601-1658)

Oráculo Manual y Arte de Prudencia (1647). Impresión facsimilar de la edición príncipe (Huesca), por Jorge M. Furt. Buenos Aires: Coni, 1958. Con ligeras modificaciones de la ortografía