

 **19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE**  
May 14-15, 2010 • Orlando, FL

**Complicaciones Neurológicas del  
Paciente con Infección de HIV**

**Valerie Wojna, MD**  
Profesora  
División de Neurología  
Universidad de Puerto Rico, Recinto de  
Ciencias Médicas, San Juan, PR



**Revelación de Relaciones Financieras**  
El conferenciante revela que posee las siguientes relaciones  
financieras con entidades comerciales

- Conferenciante de GlaxoSmithSkline
- Participa en un estudio de ensayo clínico con la casa farmacéutica Biogen Idec.

Esta conferencia ha sido revisada en detalle para asegurar que no haya  
representación de conflictos de interés en la presentación.

 **19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE** May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Objetivos de la Conferencia

- **NeuroSIDA**
  - Definición
  - Patofisiología de NeuroSIDA
  - Manifestaciones más comunes
    - Desórdenes Neurocognitivos asociados al VIH (HAND)
      - Nueva definición y retos del diagnóstico
      - Discutir el diagnóstico, evaluación y complicaciones de HAND en la era de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA, HAART)
    - IO y tumores del SNC
    - Síndrome de restauración inmunológica inflamatoria (IRIS)
      - Diagnóstico y posible tratamiento
    - Mielopatía
    - Neuropatía sensorial distal
  - Tratamientos



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## NeuroSIDA

- **Los síntomas y signos neurológicos pueden ser la manifestación inicial**
- **NeuroSIDA permanece como la mayor cause de morbilidad y mortalidad en la infección de VIH**
- **El cerebro puede ser un *santuario o reservorio* para la replicación de VIH**



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

# NeuroSIDA

- **Efecto directo de VIH**
  - Neuropatía distal sensorial 30-40%
  - Desordenes neurocognoscitivos
    - Demencia 5-10%
    - Disturbios menores 35-40%
  - Mielopatía Vacuolar 5-10%
  - Meningitis
  - Miopatía inflamatoria
- **Complicaciones Secundarias al VIH**
  - Linfoma Primario
  - Infecciones Oportunistas (IO)
    - Toxoplasmosis
    - CMV
    - Criptococcus
    - TB
    - Neurosífilis
    - Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP, PML)
  - Síndrome de restauración inmunológica inflamatoria (IRIS)
  - Enfermedad cerebrovascular
  - Toxicidad a medicamentos



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Presentación 1: Historial Clínico

- **Historial Presente**
  - Mujer de 37 años con el dx de VIH hace 8 años
  - Aqueja problemas de memoria y dificultad en concentración lo suficientemente severos que generan problemas en su trabajo
  - Niega dolor de cabeza, fiebre, náusea, alteraciones visuales o debilidad en las extremidades
  - No hay historial de trauma a la cabeza, pérdida de conocimiento o convulsiones



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Presentación 1: Historial Clínico

### •Historial Pasado

- Comenzó hace 2 años TARGA
- CD4 Nadir 350 células/mm<sup>3</sup>
- Niega historial de encefalitis o meningitis
- Prueba de tuberculina negativa el año pasado



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Presentación 1: Historial Clínico

### •Historial Social

- Usaria de drogas ilícitas: cocaína – lo dejo hace unos meses
- Niega uso de drogas intravenosas



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Hallazgos Clínicos

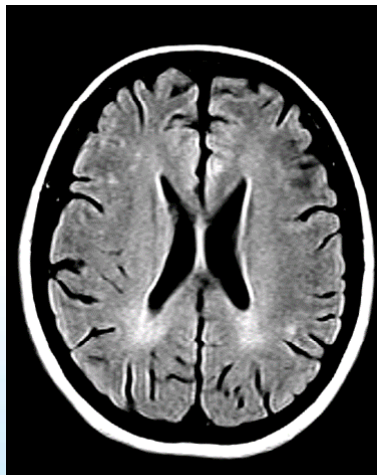
- **Función cognitiva general:** alerta y orientada
- **Función cognitiva específica:** disartria, no afasia
- **Nervios craneales**
  - Campos visuales intactos
  - Dismetría ocular
- **Función motora**
  - Tono normal
  - Fuerza: 5/5 proximal y distal
- **Función cerebellar (diestra)**
  - Disminución de movimientos alternados en las manos
  - Incoordinación en las piernas
  - No tremor
- **Reflejos tendinosos profundos normales**
- **Respuesta flexora plantar**
- **HDS-E: 10/16**



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## RMN

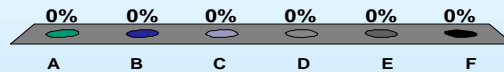


19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## ¿Cuál es el mejor diagnóstico?

- A. Depresión
- B. Desorden neurocognoscitivo
- C. Hipotiroidismo
- D. Efectos del uso crónico de drogas ilícitas
- E. Toxoplasma
- F. Deficiencia de vitamina B12



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## DESORDENES NEUROCOGNOSCITIVOS ASOCIADOS A VIH (HAND)



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

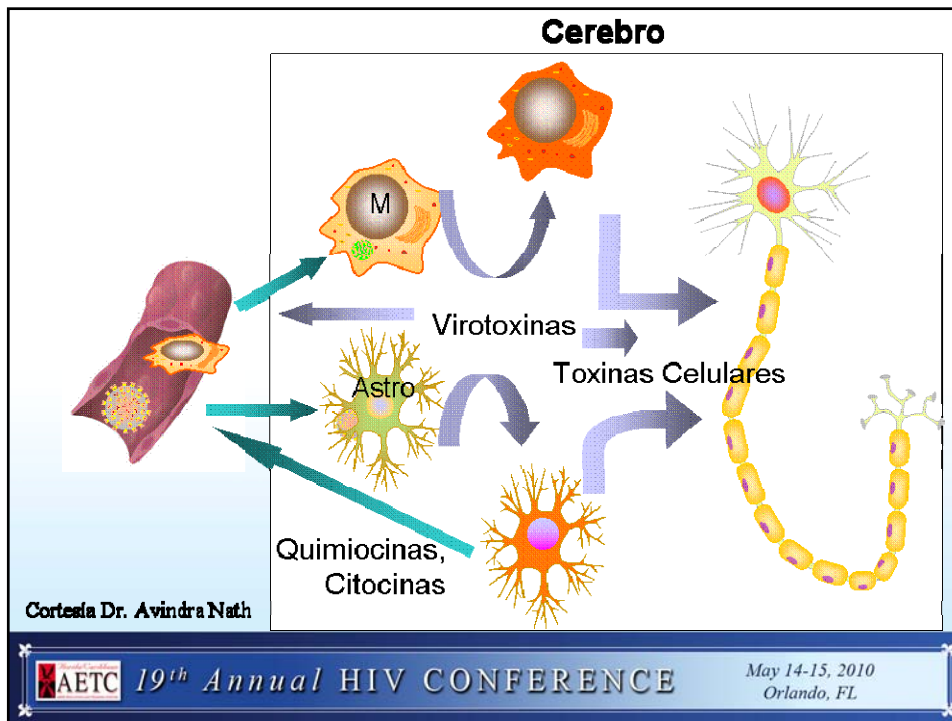
# Epidemiología de HAND

- La incidencia de HAND ha disminuido con la llegada de TARGA
  - Demencia de VIH 5-10%
  - Disfunción menor 35-40%
- Prevalencia ha aumentado dado que los pacientes sobreviven más tiempo con la enfermedad
- Dado que los pacientes con VIH viven más, están envejeciendo, hay que considerar otras comorbilidades en el desarrollo y progreso de HAND



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

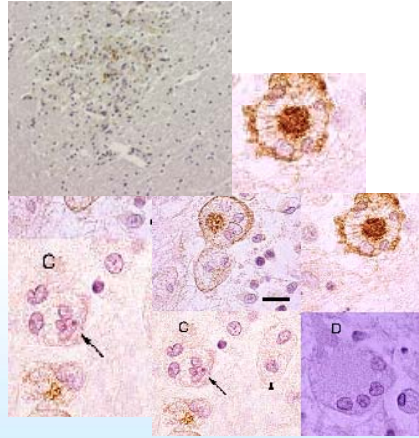


19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

# Anatomía Patológica de HAND

- **Astrocitosis activa y microgliosis**
- **Nódulos microgliales en las proximidades de la vasos sanguíneos**
- **Células gigantes multinucleares**
- **Palidez de la mielina**

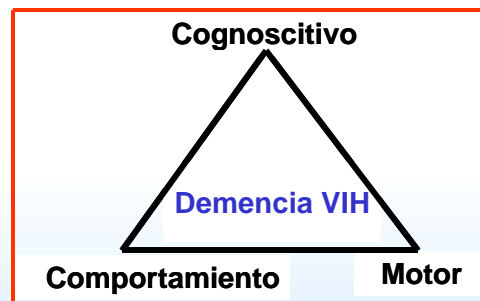


19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

# HAND

- **Cognoscitivo**
  - Problemas de memoria
  - Enlentecimiento cognoscitivo (psicomotor; bradipsiquia)
  - Olvidos
  - Dificultad en la concentración
- **Motor**
  - Incoordinación y alteración en la marcha
  - Dismetría Ocular
  - Problemas con movimientos motores finos
- **Comportamiento**
  - Depresión
  - Apatía
  - Anhedonía



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

# Demencia de VIH

## Examen Neurológico

### Temprano

- Programación motora lenta y con errores
- Hiperreflexia
- Hipertonía
- Signos de liberación frontal
- Incoordinación
- Disturbios en función motora fina

### Tardío

- Deterioro cognoscitivo
- Mutismo & abulia
- Euforia/Negación
- Falta de introspección
- Alucinaciones
- Retraso psicomotor severo
- Espasticidad
- Debilidad



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Las Actividades del Diario Vivir y Evaluación Funcional

### Instrumento de Actividades del Diario Vivir (IADL, Lawton 1972)

- Habilidad para usar el teléfono
- Ir al colmado
- Lavar ropa
- Transportación
- Responsabilidad en tomar los medicamentos
- Cocinar
- Quehaceres del Hogar
- Finanzas

### Evaluación Funcional

- Necesidad de periodos de reposo frecuentes
- Necesidad en limitar el tiempo adjudicado para cada actividad
- Pobre aprovechamiento
- No puede terminar las actividades como solía
- Limita las actividades en el trabajo
- Requiere asistencia para terminar el trabajo



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

# Escalas

**HIV Dementia Scale**  
 version 2.0

Score    Max

**MEMORY - REGISTRATION**  
 Give four words to recall (dog, hat, green, peach) - 1 second to say each. Then ask the patient all 4 after you have said them.

Clinical Staging of HIV Dementia: The "Memorial Sloan Kettering" Scale		SPEED
<b>Stage</b>	<b>Clinical description</b>	<b>write the alphabet in upper</b>
<b>Stage 0 (normal)</b>	Normal mental and motor function	<b>horizontally across and record</b>
<b>Stage 0.5 (equivocal/subclinical)</b>	Absent, minimal, or equivocal symptoms without impairment of work or capacity to perform ADL. Mild signs (snout response, slowed ocular or extremity movements) may be present. Gait and strength are normal.	<b>s.</b> 21.1 - 24 sec= 5; 24.1 - 27 30 sec= 3; 30.1 - 33 sec= c= 1; >36 sec= 0
<b>Stage 1 (mild)</b>	Able to perform all but the more demanding aspects of work or ADL but with unequivocal evidence (signs or symptoms that may include performance on neuropsychological testing) of functional intellectual or motor impairment. Can walk without assistance.	<b>L.</b> s from Registration above. reach correct. For words prompt with a cue (see
<b>Stage 2 (moderate)</b>	Able to perform basic activities of self-care but cannot work or maintain the more demanding aspects of daily life. Ambulatory, but may require a single prop.	<b>L.</b> below - record time in sec = 2; 25 - 35 sec= 1; >35
<b>Stage 3 (severe)</b>	Major intellectual incapacity (cannot follow news or personal events, cannot sustain complex conversation, considerable slowing of all outputs) or motor disability (cannot walk unassisted, requiring walker or personal support, usually with slowing and clumsiness of arms as well).	
<b>Stage 4 (end stage)</b>	Nearly vegetative. Intellectual and social comprehension and output are at a rudimentary level. Nearly or absolutely mute. Paraparetic or paraplegic with urinary and fecal incontinence.	<b>TOTAL</b> © C. Power/Selnes, 1994

If patient's score is <6/12 indicates a significant abnormality

19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
 Orlando, FL

## Criterios Diagnósticos de la Demencia de VIH de la Academia Americana de Neurología (1991)

- **Se basa en hallazgos neuropsicológicos, neurológicos y de comportamiento**
- **Clasifica los disturbios neurocognoscitivos en**
  - **Disturbio motor y cognoscitivo menor (MCMD)**
  - **Demencia de VIH**

19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
 Orlando, FL

# Evaluación Neuropsicológica en Hispanos


- Reto
- Escalas/pruebas deben ser traducidas, culturadas y validadas en la comunidad de pacientes a estudiarse
  - Edad
  - genero
  - Educación
  - Factores socio-demográficos

**“Los investigadores no pueden asumir que una medida desarrollada y validada una vez traducida funcionara igual en otros escenarios al que fuera desarrollada”**

Fillenbaum GG, 2007 *Once Validated, Always Validated?* (Comentario)

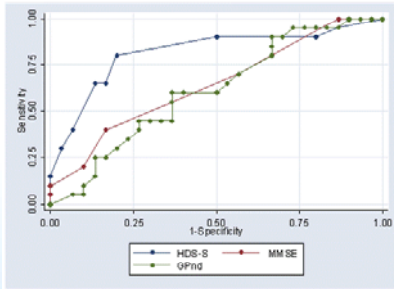
## HIV Dementia Scale - Español (HDS-E)



Puntuación	Máximo	
		MEMORIA – REGISTRO
		Le voy a nombrar cuatro palabras. Quiero que las repita después de decirselas y que se acuerde de ellas porque luego se las voy a preguntar. Las palabras son: gato, media, azul, piña. (esperar un minuto luego de cada palabra)
( )	4	<b>ATENCIÓN</b> Movimientos anti-sacádicos de ojos: 20 (veinte) repeticiones ____ número de errores de 20 repeticiones: < 3 errores = 4; 4 errores = 3; 5 errores = 2, 6 errores = 1; >6 errores = 0
( )	6	<b>VELOCIDAD PSICOMOTORA</b> Ahora quiero que escriba las letras de al fábeto en letra mayúscula lo más rápido que pueda en la parte a abajo del papel. Empiece cuando le indique. (Anote el tiempo en segundos: 0-22 seg. = 6, 22.1-25 seg. = 5, 25.1-28 seg. = 4, 28.1 - 31 seg. = 3, 31.1-34 seg. = 2, 34.1-37 seg. = 1, 38 seg. = 0).
( )	4	<b>MEMORIA – INMEDIATA</b> Ahora quiero que me diga las cuatro palabras que mencionamos al principio. (Asígnarle un punto por cada una de las palabras para un total de 4. Si no recuerda, puede ofrecerle detalles)
( )	2	<b>CONSTRUCCIÓN</b> Favor copiar el cubo de abajo lo mas rápido que pueda cuando le indique. (Anote el tiempo en segundos: <25 seg. = 2, 25-35 seg. = 1, >35 seg. = 0)
		
<p>____ / 16 Total. En general una puntuación &gt;12/16 es normal, 8-12/16 indica disfunción cognoscitiva mínima, &lt;8/16 significa anomalidad.</p>		

## Spanish Validation of the HIV Dementia Scale in Women V. Wojna, et al. AIDS Patient Care and STDs. 2007, 21(12): 930-941

ROC for *symptomatic* cognitive impairment (MCMD and HAD) among the 67 HIV-seropositive women.



- **mAAN**
  - Asintomático y sintomático (MCMD + HAD)
- **Curva de rendimiento diagnóstico (ROC)**
  - MMSE
  - Prueba de tablero de clavijas perforado (Grooved Pegboard [GPnd])
- **HDS-E discrimina mejor en disfunción cognoscitiva sintomático que MMSE y GPnd**
- **Un valor de <13 presenta una sensibilidad de 87% y una especificidad de 46%**



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

### Escala Internacional de Demencia por VIH (IHDS, por sus siglas en inglés)

Sacktor, N. et al (AIDS, 2005 19: 1367-1374.)

**Memoria: Registro** - Mencione cuatro palabras para recordar (por ejemplo, en español use perro, sombrero, habichuela, rojo). Luego pídale que las repita después de usted.

1. **Rapidez motora:** Pídale al paciente que realice una simulación de 'pinza' con los primeros dos dedos de la mano no dominante, tan amplio y rápido como sea posible (4 = >15 en 5 segundos, 3 = 11-14 en 5 segundos, 2 = 7-10 en 5 segundos, 1 = 3-6 en 5 segundos, 0 = 0-2 en 5 segundos) \_\_\_\_\_
2. **Rapidez psicomotora:** Pídale al paciente que ejecute el siguiente movimiento con la mano no dominante lo más rápido posible. Demuestre y haga que el paciente repita dos veces para que practique.
  - 1) Apretar la mano en forma de puño en una superficie plana
  - 2) Colocar la mano en forma plana con la palma de la mano hacia abajo
  - 3) Colocar la mano en perpendicular en una superficie plana en el lado del 5<sup>to</sup> dedo
 (4 = 4 secuencias en 10 segundos, 3 = 3 secuencias en 10 segundos, 2 = 2 secuencias en 10 segundos, 1 = 1 secuencia en 10 segundos, 0 = no lo pudo hacer) \_\_\_\_\_
3. **Memoria: Recuerdo** Pídale al paciente que recuerde las cuatro palabras anteriormente mencionadas. Para las palabras que no fueron recordadas, ofrezca una clave semántica como las siguientes: animal (perro); pieza de accesorio (sombrero); grano (habichuela); color (rojo)  
(Dé un 1 punto por cada palabra recordada espontáneamente, Dé 0.5 puntos para cada contestación correcta luego de la clave, Máximo = 4 puntos) \_\_\_\_\_

#### Puntuación total de la Escala Internacional de demencia por VIH

Esta es la suma de las puntuaciones de los ítems 1 al 3 solamente. La puntuación máxima posible es 12. Una puntuación de  $\leq 10$  deberá ser evaluada para auscultar la posibilidad de demencia por VIH. \_\_\_\_\_



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

# Demencia VIH y TARGA

- “trata temprano - trata fuerte”
- El TARGA puede suprimir la producción de neurotoxinas inflamatorias en el cerebro (*Gendelman, 1998*)
- TARGA mejora la velocidad psicomotora de los pacientes (*Sacktor 1999*)
- Una vez en TARGA los pacientes pueden presentar demencia de VIH con valores de CD4 mas altos
  - 90-92, 29% HAD CD4>200, 96-97 63% CD4>200 (*Sacktor, 1999*)
  - 95-96, HAD CD4 - 178 (245), 97-98, CD4 - 271 (279) (*Mascke, 2000*)
  - La demencia de VIH se asocia mas con el CD4 nadir que con la carga viral



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

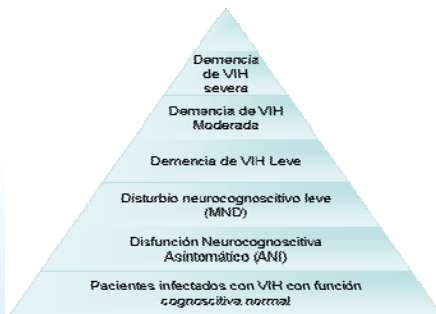
May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Neurologic Complications

### Challenges to the Diagnosis and Management of HIV Dementia

Valerie Wojna, MD; Avindra Nath, MD

*AIDS Reader, 2006*



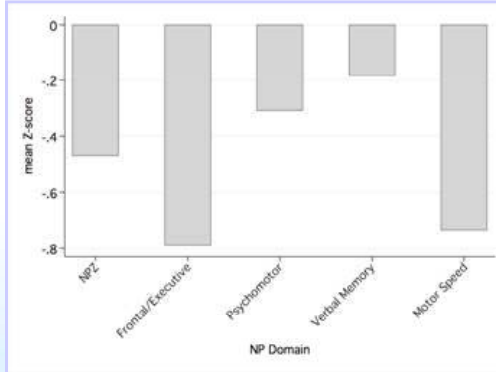
19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

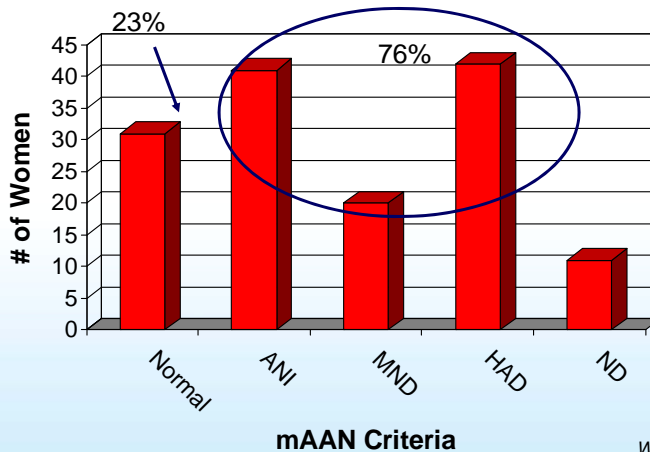
## Neuropsychological Characteristics of the Hispanic Cohort of Women with HIV infection at Baseline using the Cognitive Domains

NP Domain	Test	Subtests
Verbal memory	Rey Auditory	Trial 5
	Verbal Learning Test <sup>a</sup>	Memory recall Delayed recognition
Frontal executive	Stroop	Word/color
	Trail Making B	Total score (seconds)
Psychomotor speed	Digit Symbol	Total score
	Modality Test	
	Reaction Time	Visual & auditory non dominant hand
Motor speed	Trail Making A	Total score (seconds)
	Grooved Pegboard	Dominant & non dominant hand (seconds)
Visuoconstruction	Cube	Copy

<sup>a</sup> Spanish translation, standardized with a similar reference control group.



## Cognitive Performance of HIV-seropositive Women at Baseline using the mAAN Criteria



Wojna et. al, 2006

## Retos en el diagnóstico y manejo de la Demencia de VIH en la era de TARGA

*Wojna & Nath, AIDS Reader, 2006*

- **Expectativa de vida mayor**
- **Presentación menos severa**
- **Nadir CD4 <200 células/mm<sup>3</sup>**
- **Factores de co-morbilidad**
  - Depresión
  - Envejecimiento
  - Abuso de drogas y/o alcohol
  - Co-infección con virus de Hepatitis C
  - Factores genéticos
    - ApoE4
    - Polimorfismos de MCP-1, CCL-2 y Receptor TNF



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Demencia de VIH y Abuso de Drogas Ilícitas

- **El sistema dopaminérgico es el más vulnerable**
- **La encefalitis por VIH es más severa en presencia de drogas**
- **Abuso de drogas pudiera tener sinergismo con sustancias neurotóxicas**
- **HAND se acelera y es más severa**

*Nath A, Hauser KF, Wojna, V, et al. Journal of AIDS 2003; Venkatesan A, Selnes O, Wojna V, et al. American Journal of Infectious Diseases 2 (2): 90-97, 2006*



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Nueva Nosología para el diagnóstico de los desórdenes neurocognoscitivos asociados al VIH

Antinori et. al. *Neurology*, 2007

- NIMH & NINDS encargó un grupo de trabajo evaluar la efectividad de los criterios diagnósticos 1991
- Desórdenes neurocognoscitivos asociados al VIH (HAND):
  - Disfunción neurocognoscitiva asintomático (ANI), desorden neurocognoscitiva menor (MND) y demencia asociada a VIH (HAD)
- Dominios NP<sup>1</sup>
  - Verbal/lenguaje
  - Atención
  - Abstracción/ejecutiva
  - Memoria
  - Velocidad en el procesamiento de la información
  - Percepción sensorial
  - Destrezas motoras

**Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders**

**ABSTRACT**  
 In 1991, the AIDS Task Force of the American Academy of Neurology published nomenclature and research case definitions to guide the diagnosis of neurologic manifestations of HIV-1 infection. Now, 16 years later, the National Institute of Mental Health and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke have charged a working group to critically review the adequacy and utility of these definitional criteria and to identify aspects that require updating. This report represents a majority view, and unanimity was not reached on all points. It reviews our collective experience with HIV-associated neurocognitive disorders (HAND), particularly since the advent of highly active antiretroviral treatment, and their definitional criteria, discusses the impact of comorbidities, and suggests inclusion of the term asymptomatic neurocognitive impairment to categorize individuals with subclinical impairment. An algorithm is proposed to assist in standardized diagnostic classification of HAND. *Neurology* 2007;69:2799-2799

**GLOSSARY**  
 AAN = American Academy of Neurology; ADL = activities of daily living; ART = antiretroviral neurocognitive treatment; HAART = highly active antiretroviral treatment; HAD = HIV-associated dementia; MND = HIV-associated neurocognitive disorder; MND = HIV Neurocognitive Disorder; NCSL = neurological clinical case; MND = minor cognitive neuro disorder; MND = HIV-associated mild neurocognitive disorder; MSL = mental status examination.

In this report, we describe the existing American Academy of Neurology (AAN) criteria<sup>1</sup> and discuss suggested areas for revision based on our experience, particularly in the decade since highly active antiretroviral treatment (HAART) became widely available in the developed world. Changes to the diagnostic criteria for HIV-associated myopathy and sensory neuropathies were not discussed. We also present a view of the changing face of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND), specifically how the temporal progression may have been modified by HAART. An algorithm is presented, which we believe to be a useful operational tool for diagnosis and identification of HAND. Although these proposed criteria are based on

<sup>1</sup>Tabla 3. Apéndice. Ejemplos de pruebas NP que pueden usarse para determinar disfunción de dominios cognoscitivos.

**AETC 19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE** May 14-15, 2010 Orlando, FL

## Diagnóstico Diferencial de HAND

- Ansiedad
- Depresión
- Abuso/dependencia de alcohol
- Abuso/dependencia de drogas ilícitas
- Efectos secundarios de los medicamentos
- Encefalopatía Metabólica
- Hipotiroidismo
- Deficiencia de vitamina B12
- Interacción de drogas con los inhibidores de proteasa
- Tumores SNC : Linfoma primario
- Infecciones Oportunistas
  - Toxoplasmosis
  - Encefalitis CMV
  - Encefalitis de criptococos
  - TB
  - neurosífilis
  - LMP

**AETC 19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE** May 14-15, 2010 Orlando, FL

# Evaluación

## Laboratorio

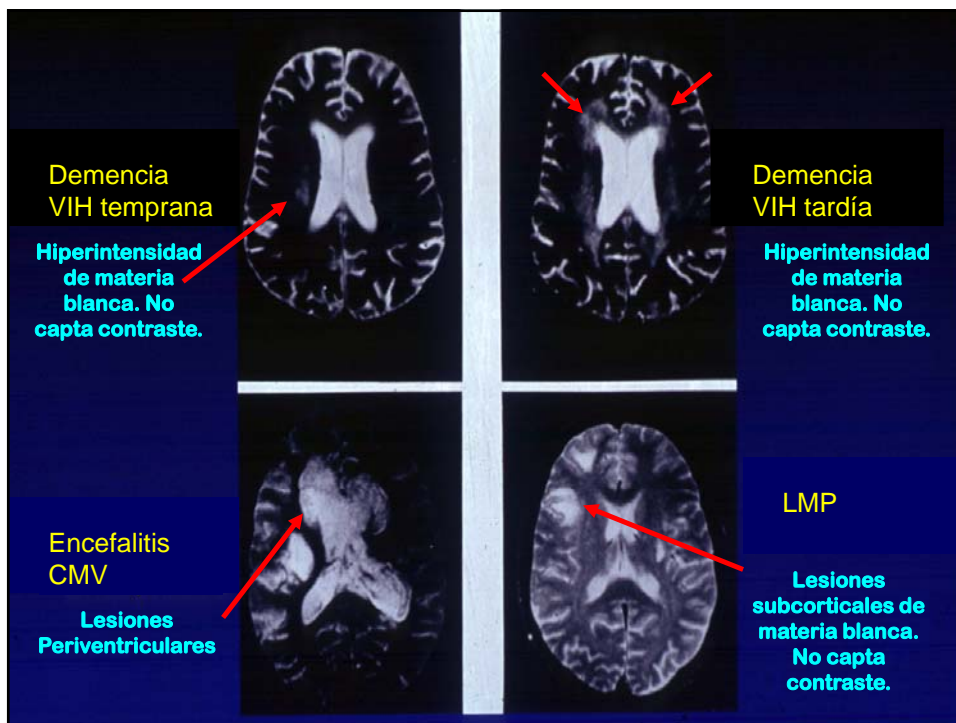
- Rutina
- VDRL
- Niveles séricos de vitamina B12
- Pruebas de función tiroidea
- Pruebas de función de hígado
- Perfil viral inmune
- Toxicología

- Resonancia Magnética Cerebral sin/con contraste con gadolinio
- Punción espinal
- Electroencefalograma
- Evaluación Neuropsicológica

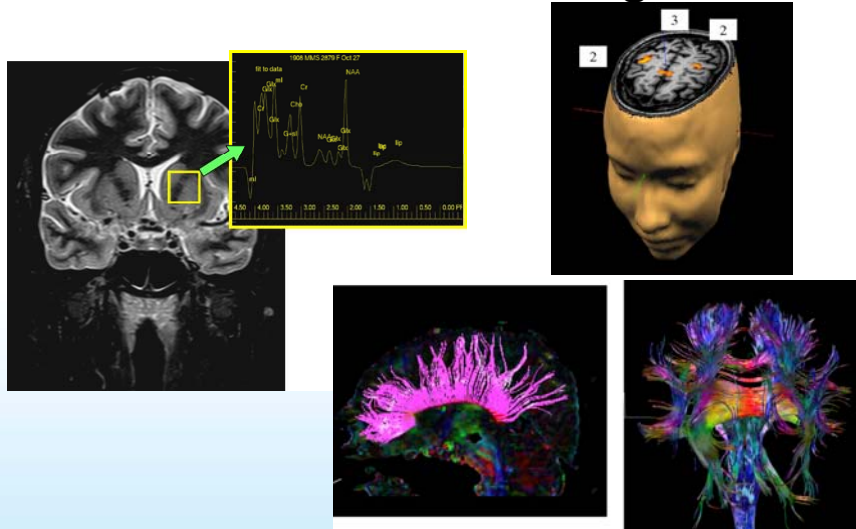


19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL



## Modalidades de Neuroimagen en VIH



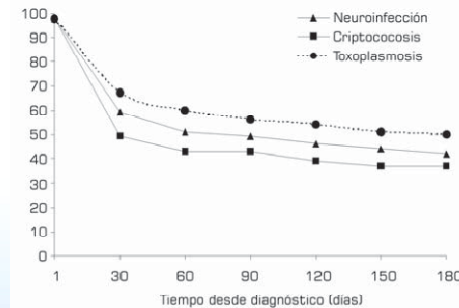
19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Infecciones Oportunistas del SNC

Lizarazo, et al. Asociación Colombiana de Infectología 2006

- Nororiente Colombia
- 131 casos
- Hombres adultos
- Dx.
  - *Toxoplasma gondii* (56.6%)
  - Criptococosis meníngea (38.9%)
  - Tuberculosis meníngea (4.6%)
- 31.3% usaban TAR
- 93% tenían <200 células CD4+/mm<sup>3</sup>



Curvas de supervivencia: Pacientes con dx de IO del SNC (n = 119), toxoplasmosis (n = 67) y criptococosis (n = 46).



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## IO y TARGA

Anthony & Bell, Neuropathological findings associated with long-term HAART. HIV and the Brain, New Challenges in the Modern Era.

IO	Pre-TRARGA (n=228)	Post-TARGA (n=42)
Encefalitis CMV	9%	5%
Linfoma primario (EBV)	6%	7%
Toxoplasmosis	5%	0%
Encefalitis Herpes simple	>1%	>1%
LMP	3%	3%
Encefalitis Varicela Zoster	>1%	>1%



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Líquido Cefalorraquídeo (LCR)

- **No es diagnóstico de HAND**
- **Ayuda a descartar IO**
- **Laboratorios**
  - Acelular → pleocitosis linfocítica leve
  - ↑ proteína (65%)
  - ↑ IgG (80%)
  - Bandas oligoclonales (35%)
- **Presencia de marcadores de activación inmune: β-2-microglobulina, > 3.8 mg/dl (McArthur JC, 1992)**
- **Determinación de carga viral**
- **Establecer eficacia de TARGA**

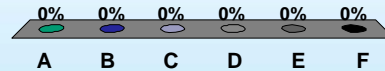


19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## ¿Hay tratamiento para HAND?

- A. No
- B. TARGA y observar
- C. Lo más probable se relaciona a factores del huésped y no se puede cambiar el curso de la enfermedad
- D. Evaluar TARGA y considerar usar drogas con alto efecto de penetrancia en el SNC (CPE)
- E. Usar varias combinaciones de medicamentos antiretrovirales
- F. Uso de antioxidantes



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Principios de la Terapia de la Infección del VIH en SNC

- Maximizar TARGA para suprimir la carga viral en el LCR
- Ofrecerle al paciente dosis simples
- Monitorear adherencia
- Preferiblemente usar CPE de alta penetrancia en el SNC
  - CPE *Definición*: el nivel de TAR en el líquido raquídeo excede el nivel necesario para inhibir la replicación del VIH
- Si progresa
  - re-examinar la carga viral en el líquido raquídeo
  - Descartar IRIS



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## CNS Penetration-Effectiveness Score for ARTs

Letendre S, CROI 2/2010 Poster #430, San Francisco, CA

	4	3	2	1
<b>INTI/INTR (NRTI)</b>	Zidovudine	Abacavir Amtricitabine	Didanosine Lamiduvine Stavidine	Tenofovir Zalcitabine
<b>INNTI/INNTR (NNRTI)</b>	Nevirapine	Dalviridine Efavirenz	Strovirine	
<b>IP (PI)</b>	Indinavir/r	Dauronavir/r Foraprenavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir/r Atazanavir Fosaprenavir	Nelfinavir Ritonavir Sanquinavir/r Panquinavir Tripanavir
<b>Inhibidores de la fusión e inhibidores de la entrada</b>		Maraviroz		Enfuvirtide
<b>Inhibidores de la integrasa</b>		Raltegravir		



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Presentación 2: Historial Clínico

### •Historial Presente

- Paciente regresa 2 años más tarde quejándose de disartria y dificultad para caminar (desbalance), 2 semanas antes de la visita
- Niega historia de dolor de cabeza, fiebre, nauseas, síntomas visuales, cambios mentales o debilidad
- No hay historia de trauma a la cabeza, perdida de conocimiento o convulsiones



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Presentación 2: Historial Clínico

### •Historial Pasado

- Descontinuó TARGA hace un año
- Candidiasis oro-esofageal
- CD4 de 22 células/mm3
- Niega historial de neumonía o infección del SNC, tuberculina negativa hace 1 año



## Presentación 2: Historial Clínico

### •Historial Social

- Uso diario de cocaína durante los últimos meses
- Niega drogas intravenosas



## Hallazgos Clínicos

- **Función cognitiva general: alerta y orientada**
  - **Función cognitiva específica: disartria, no afasia**
  - **Nervios craneales**
    - Campo visual intacto
    - Nistagmo horizontal evocado por mirada lateral
  - **Función motora**
    - Tono normal
    - Fuerza: 5/5 proximal y distal
- **LCR: 0 blancos/mm<sup>3</sup> y 22 mg/dL de proteína. Tinciones y cultivos para bacterial, hongos y micobacterias fueron negativas.**



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Hallazgos Clínicos

- **Función cerebellar (diestra)**
  - Dismetría y disdiadocokinesia, mas severa en el brazo derecho
  - No tremor
  - Prueba de Romberg positiva, cae hacia el lado derecho
  - Ataxia de base ancha
- **Reflejos tendinosos profundo normales**
- **Respuesta flexora plantar**

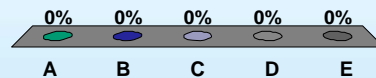


19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## ¿Cuál es el mejor diagnóstico?

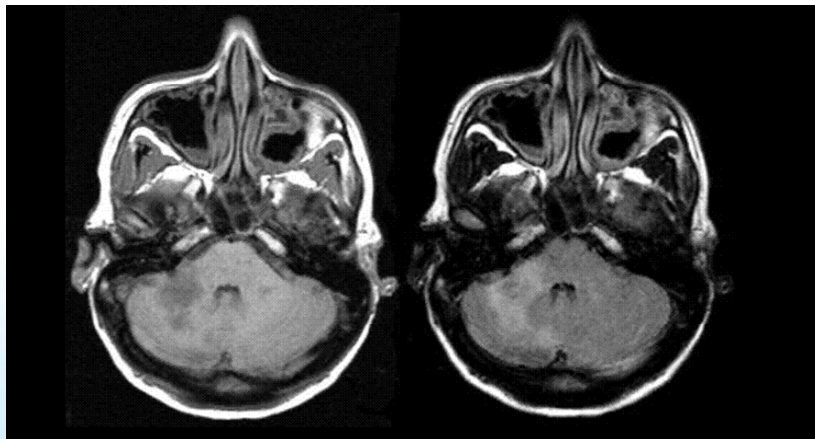
- A. Linfoma del SNC
- B. Toxoplasma
- C. Síndrome de Reconstitución Inmune Inflamatoria (IRIS)
- D. Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP, PML)
- E. Infarto cerebral



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## MRI #1



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Laboratorios

TESTS	RESULTS		
	CSF	SERUM	NORMAL VALUES
CMV IgM antibody ELISA	<0.90		<0.90 not detected
CMV IgG antibody ELISA	<0.80		<0.80 not detected
Toxoplasma Gondii IgM Antibody ELISA	<0.90		<0.90 not detected
Toxoplasma Gondii IgG antibody ELISA	<0.90		<0.90 not detected
Varicella Zoster Virus antibody panel	ACIF <1:2 IgM, IFA <1.1		ACIF <1:2 IgM, IFA <1.1
VDRL	Non-reactive		Non-reactive
EBV DNA QT PCR	<200		<200 copies/ml
JC virus DNA QL PCR	<b>Detected</b>		Not detected
Neuronal Nuclear antibody (Hu) screen		Negative	Negative
Purkinje cell antibody (Yo) screen		Negative	Negative
Alpha Tocopherol (Vitamin E)		10.5	5.7-19.9 mg/L



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Leucoencefalopatía Multifocal Progressiva (LMP, PML)

- **Infección viral demielinizante del SNC causada por DNA JC Poliomavirus**
  - RMN lesiones en materia blanca que usualmente no captan contraste
- **Oportunista y poco frecuente**
- **Inmunosupresión severa**
- **Tratamiento consiste en reestablecer el sistema inmune**
  - **TARGA**



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Leucoencefalopatía Multifocal Progressiva (LMP, PML)

### •Manifestaciones clínicas:

- Dolor de cabeza
- Hallazgos neurológicos focales
- Pérdida de conocimiento y/o torpeza
- Afasia
- Pérdida de memoria
- Problemas visuales
- Debilidad de los brazos y piernas que empeoran
- Cambios en la personalidad



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Presentación 3: Curso Clínico

- Se comienza la paciente en TARGA en el hospital
- Alta a casa con citas de seguimiento
- A los pocos días desarrolla:
  - Síntomas visuales
  - No puede caminar, encamada
  - Progresivamente desarrolla mutismo y deja de comer
- Se hospitaliza para una gastronomía
- Muere 3 meses mas tarde de su presentación inicial

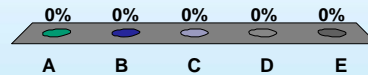


19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## ¿Cuál es el mejor diagnóstico?

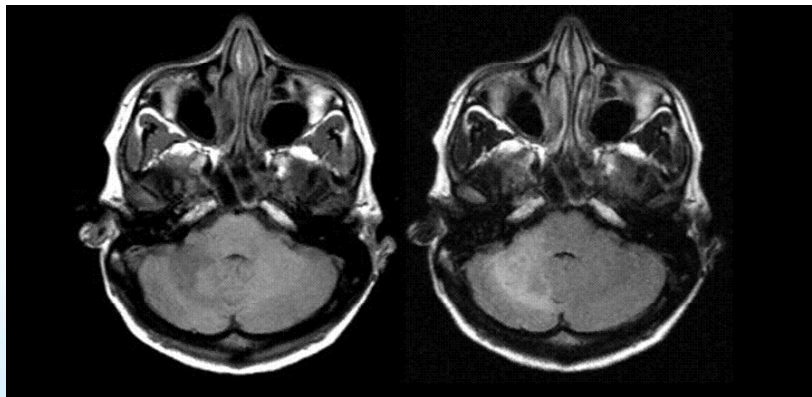
- A. Linfoma del SNC
- B. Toxoplasma
- C. Síndrome de Reconstitución Inmune Inflamatoria (IRIS)
- D. Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP, PML)
- E. Infarto cerebral



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## MRI #2

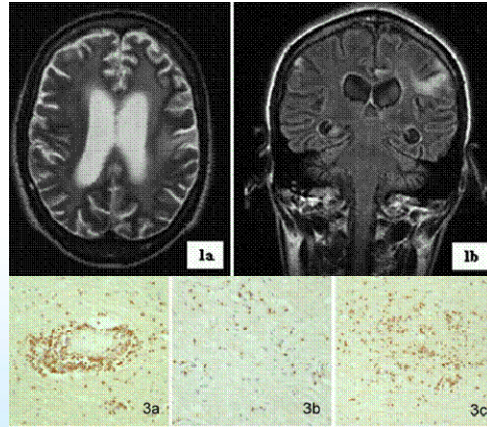


19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Síndrome de Reconstitución Inmune Inflamatoria (IRIS) - Características (Ridel, 2006)

- Empeoramiento de cuadro neurológico
- Deterioro de o hallazgos nuevos en neuroimagen es
- Disminución de la carga viral en plasma por  $\geq 1 \log_{10}$
- Presencia de síntomas que no pueden explicarse por una nueva enfermedad adquirida



Acute encephalopathy with immune reconstitution  
(Miller, *Acta Neuropath* 2004)



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Presentación 4: Historial Clínico

- **Historial Presente**
  - Hombre de 45 años con el dx de VIH
  - Aqueja problemas para caminar y siente las piernas pesadas
  - Últimamente tiene problemas para orinar
  - Niega dolor de cabeza, fiebre, náusea, trauma o convulsiones



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Presentación 4: Historial Clínico

### • Historial Pasado

- Comenzó hace 8 años TARGA
- CD4 Nadir 250 células/mm<sup>3</sup>
- Niega historial de encefalitis o meningitis
- Prueba de tuberculina negativa el año pasado

### • Historial Social

- Usuario de drogas ilícitas: heroína intravenosa



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Hallazgos Clínicos

- **Función cognitiva general** : alerta y orientado
- **Función cognitiva específica**: normal
- **Nervios craneales**
  - Campos visuales intactos
  - Dismetría ocular, leve
- **Función motora**
  - Espasticidad leve en las piernas
  - Fuerza: 3.5/5 proximal y distal
  - Disminución de la vibración y posición



19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## Hallazgos Clínicos

- **Función cerebellar (diestra)**
  - Disminución de movimientos alternados en las piernas
  - Incoordinación en las piernas
  - No tremor
- **Reflejos tendinosos profundos: hiperreflexia en las piernas**
- **Respuesta plantar extensora**
- **HDS-E: 12/16**

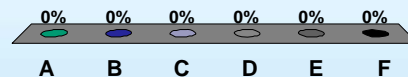


19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## ¿Cuál es el mejor diagnóstico?

- A. Linfoma del SNC
- B. Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP, PML)
- C. Mielopatía vacuolar
- D. Infarto cerebral
- E. Neuropatía periférica
- F. Miopatía

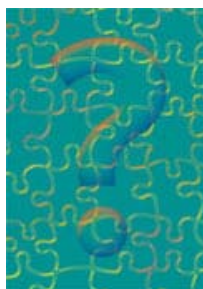


19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE

May 14-15, 2010  
Orlando, FL

	<b>Mielopatía vacuolar</b>	<b>Neuropatía periférica</b>	<b>Miopatía</b>
Incidencia	30% presenta alguna patología. Clínicamente 5-10%	Frecuente (35%). Aumenta con inmunosupresión y duración de la enfermedad/tratamiento.	Rara, puede ser secundario a AZT
Patología	Vacuolización de la medula sin inflamación; >/ columnas posteriores y laterales del área torácica .	Daño a las fibras mielínicas y no mielínicas.	Puede incluir cuerpos de inclusión.
Síntomas y signos sensoriales	Parestesias, sensaciones de pesadez	Frecuentemente: hormigueo, ardor y dolor. Incapacidad. Disminución/perdida de vibración y posición.	Debilidad simétrica y difusa de músculos proximales. No cambios sensoriales.
Reflejos	Aumentados	Disminuidos/ausentes	Normal/disminuidos
Envolvimiento de esfínteres	Frecuente	No	No
¿Pueden co-existir?	Si, neuropatía y HAND	Si, mielopatía y HAND	Si, neuropatía y HAND
Tratamiento	Sintomático: antiespasmódicos o neurolepticos	Tratamiento para dolor, reevaluar TARGA.	D/C AZT
Dx Diferencial	Deficiencia de vitamina B12, Neurosífilis	Déficits nutricionales (B12), diabetes, otras infecciones, alcoholismo, TARGA	Desordenes metabólicos


**19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE**
May 14-15, 2010  
Orlando, FL



***Muchas Gracias***


**19<sup>th</sup> Annual HIV CONFERENCE**
May 14-15, 2010  
Orlando, FL

## **Revelación de Relaciones Financieras**

**El conferenciante revela que posee las siguientes relaciones financieras con entidades comerciales**

- **Conferenciante de GlaxoSmithSkline**
- **Participa en un estudio de ensayo clínico con la casa farmacéutica Biogen Idec.**

**Esta conferencia ha sido revisada en detalle para asegurar que no haya representación de conflictos de interés en la presentación.**

