

Meningitis Tuberculosa en Pacientes con SIDA

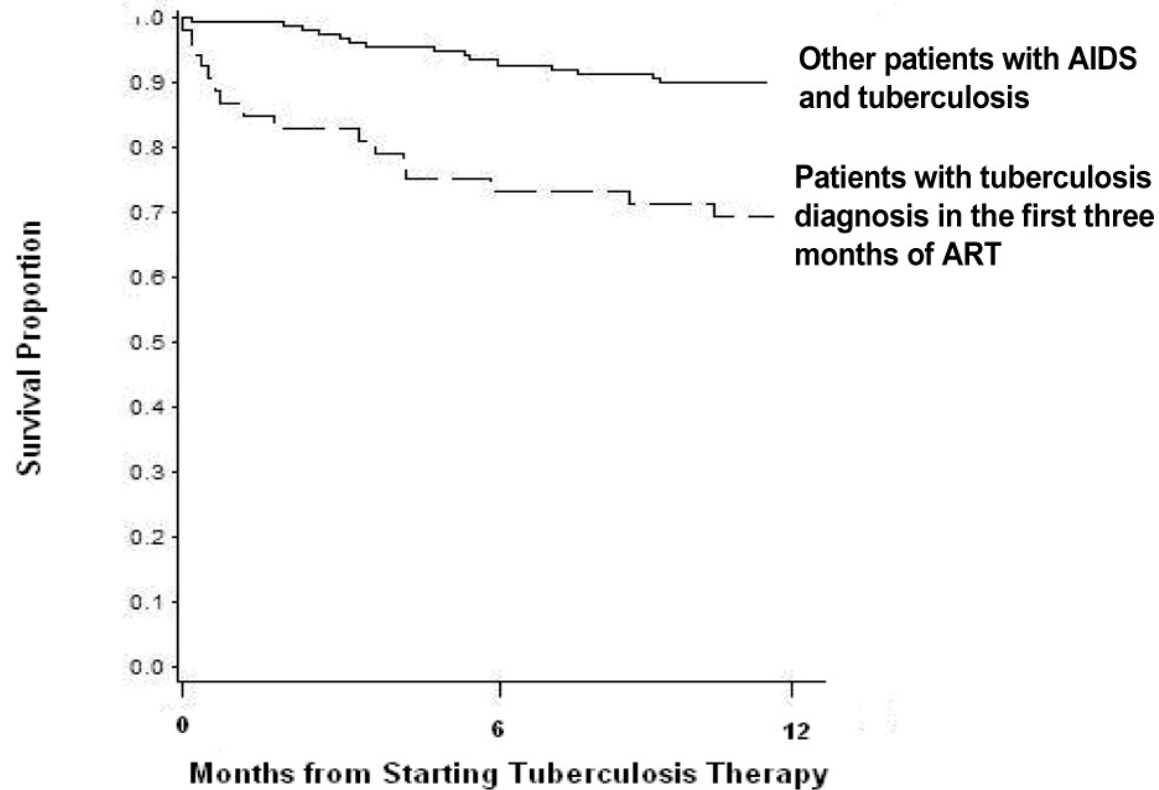
Dr. Cesar Rivera Benítez
Jefe de Servicio de Infectología
Jefe de la Clínica de SIDA
Hospital General de México
17 de Junio del 2010

Introducción

- Resurgimiento de la TB causada por la pandemia de HIV
- La frecuencia de la coinfección es un problema grave en países en desarrollo
- Los factores de riesgo para ambas infecciones son similares
 - Estado Socioeconómico bajo
 - Malas condiciones de vida
 - Uso de drogas intravenosas



Alta Mortalidad entre pacientes con SIDA quienes tuvieron un diagnóstico de tuberculosis en los primeros 3 meses de terapia ARV



Mortalidad elevada en 3 meses de inicio de ARV y TB en Haiti

Magnitud de la infección por HIV

WHO region	HIV inf	Prevalence of TB	Coinfection
Africa	18.7M	48%	9M
SEA/W pacific	6.0M	40%	2.4M
Americas	1.3M	30%	0.4M
East Mediteran	0.18M	23%	0.04M
Europe/USA	1.35M	11%	0.15M

Pandemia de HIV y TB

- La tuberculosis es la infección oportunista mas frecuente en pacientes con HIV
- Enfermedad definitoria de SIDA
- 40 millones de infectados con HIV en el mundo, de estos, 15 millones coinfectados con TB
- TB acelera la progresión del HIV, y el HIV aumenta la probabilidad de infección por TB

Tuberculosis y VIH/ SIDA

Relación Clínica

– Dependenden del grado de inmunosupresión

Afección pulmonar: **70-90%**

Afección extrapulmonar: **40-80%**

Bacteriemia por *M. tuberculosis*: **20-40%**

Afección SNC: **5-10%**

Wendel K, Sterling TR. AIDS Clin Care 2002;14: 9-18

Aarón L. Clin Microbiol Rev 2004;10(5):388-398

De Jong B.D. Annu Rev Med 2004;55: 283-301

Respuesta inmune VIH-TB

- La infección por VIH altera la respuesta inmune
- Depleción progresiva y disfunción de linfocitos CD4
- Alteración de la función de macrófagos
 - Alteración de fagocitosis
 - Muerte intracelular
 - Producción alterada de citoquinas
 - Defectos en la presentación de antígenos

Reactivación endógena

- VIH es el factor de riesgo mas fuerte para la reactivación de la tuberculosis latente
 - En VIH negativos $<1\%$ por año (10% en toda la vida)
 - En VIH positivos 7-10% por año (100% en toda la vida)

Evaluation of the status of tuberculosis as part of the clinical case definition of AIDS in India

V S S Attili, V P Singh, M Rai, D V Varma, S Sundar

Table 1
presentation

Type of tuberculosis	CD4 <200 (n=88)	CD4 200-500 (n=58)	CD4 >500 (n=17)	Total (n=163)
Pulmonary alone	35 (51)	28 (41)	5 (8)	68
Extrapulmonary	23 (42)	22 (40)	10 (18)	55
Tubercular lymphadenopathy	2 (9)	13 (56)	8 (35)	23
Tubercular meningitis (TBM)	13 (62)	7 (33)	1 (5)	21
Abdominal tuberculosis	8 (73)	2 (18)	1 (9)	11
Disseminated tuberculosis	30 (75)	8 (20)	2 (5)	40
Pulmonary TB + TBM	4 (100)	0 (0)	0 (0)	4
Pulmonary TB + organomegaly	26 (72)	8 (22)	2 (1)	36

Percentages shown in parentheses.

Post

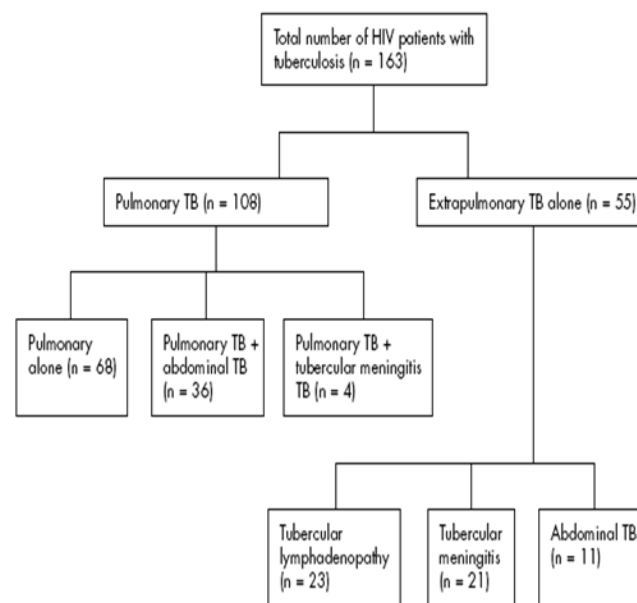


Figure 2 Distribution of TB cases.

Mortalidad hospitalaria, pacientes VIH+ hospitalizados en infectología INNYN enero 1999 - diciembre 2006

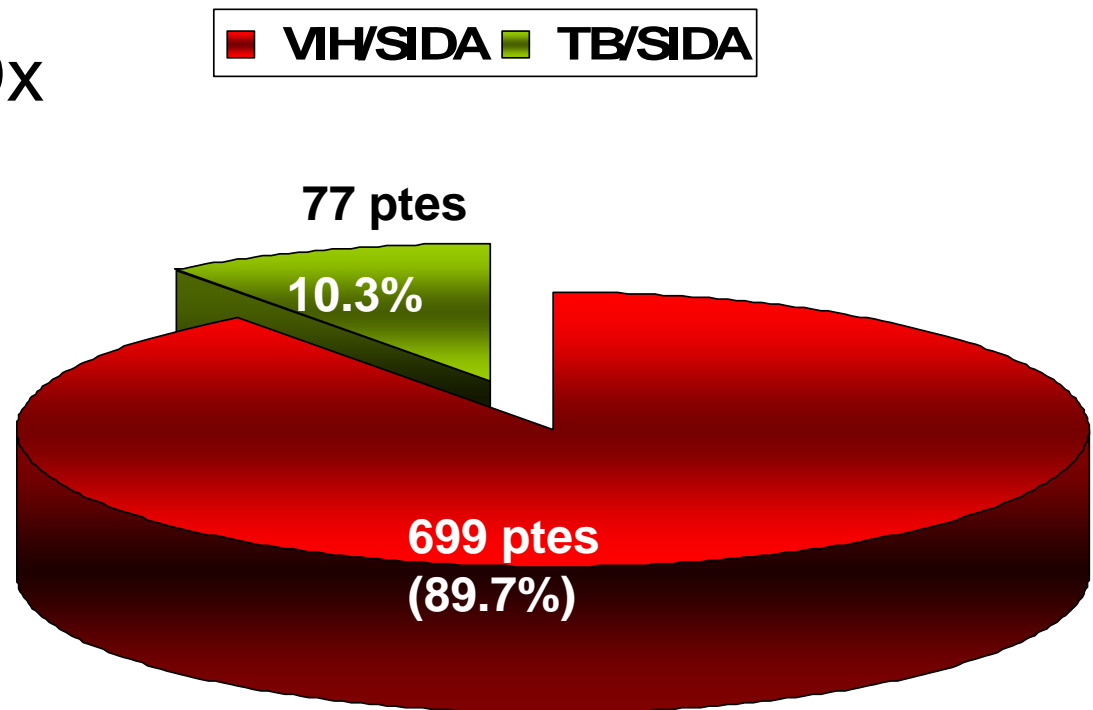
Diagnósticos	Casos	Muertes (%)
Toxoplasmosis	76	7 (9.2%)
Criptococosis	44	27 (61.4%)
Linfoma	5	3 (60%)
Tb meníngea	20	2 (10%)
LES	1	1 (100%)
Tuberculoma	1	1 (100%)
Encefalitis por VIH	9	1 (11.1%)
Mixtos	7	7 (100%)
Total	172	49 (28.49%)

REVISION DE ENERO 2001-JULIO 2004

TB/SIDA

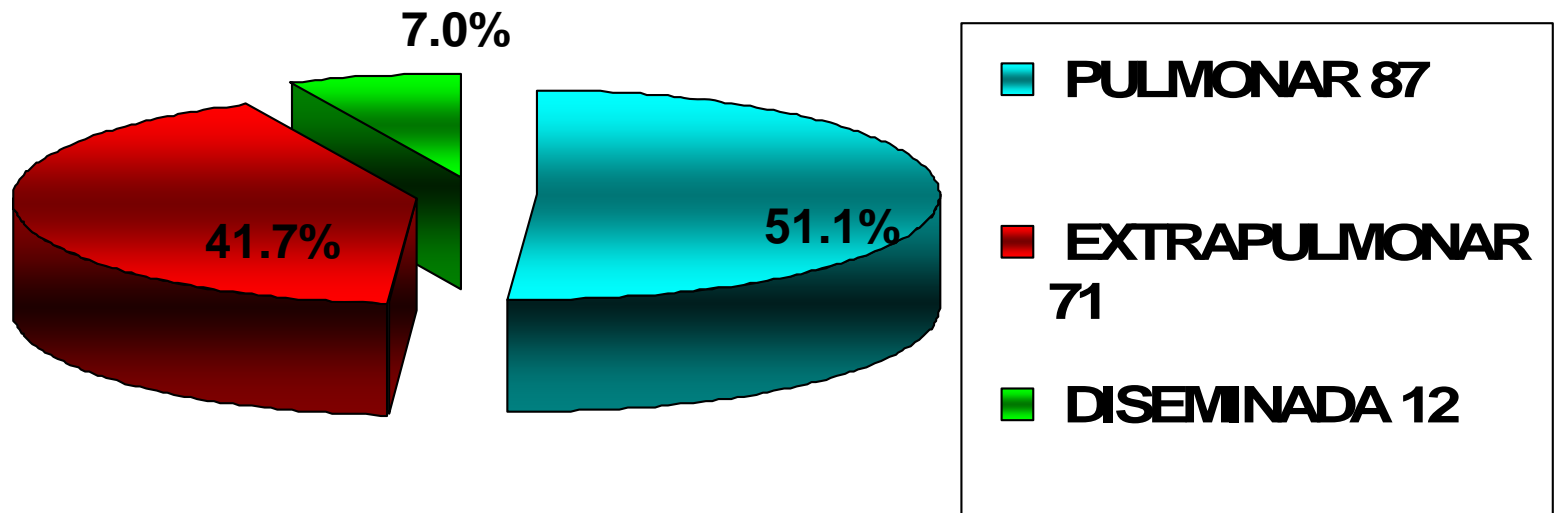
SERVICIO DE INFECTOLOGIA

- 776 expedientes de pacientes internados en el Servicio de Infectología con Dx de SIDA C-3



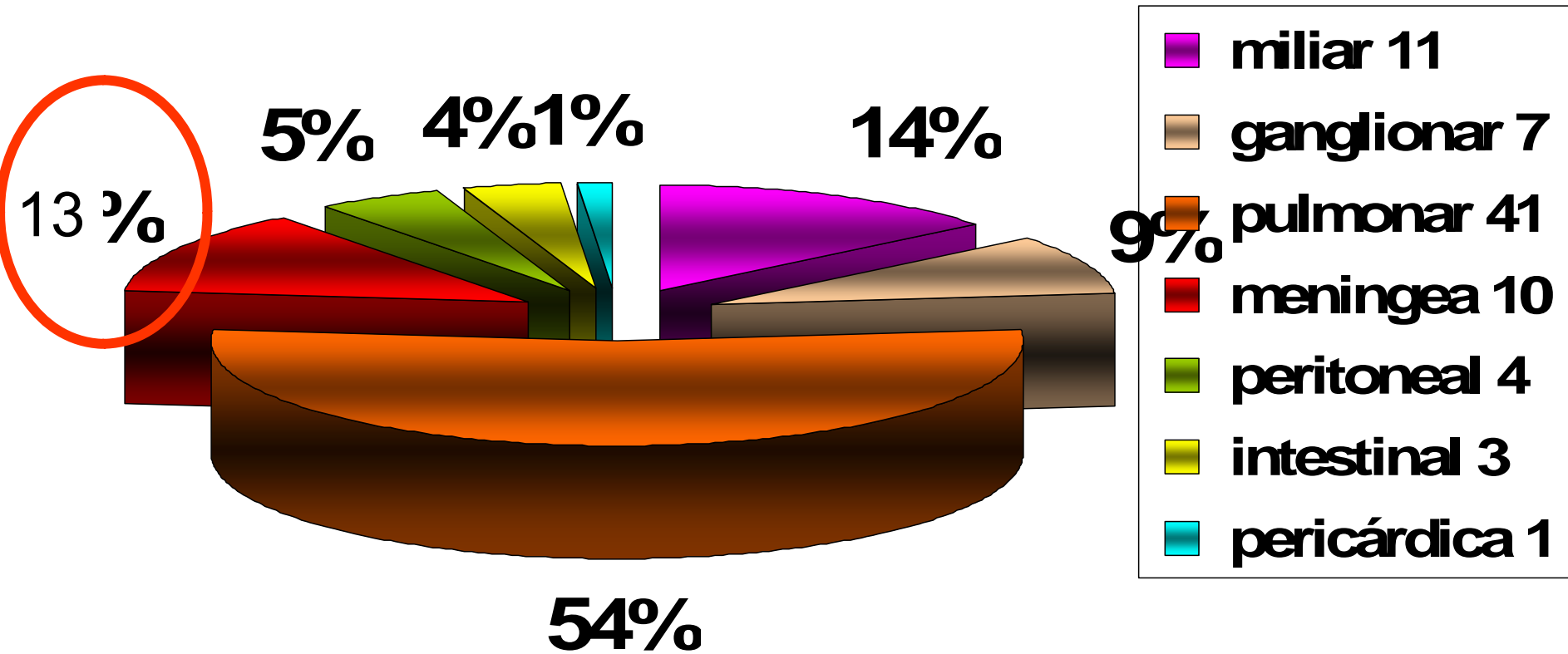
EPIDEMIOLOGIA DE 1999-2003 EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

- LOCALIZACION DE
TUBERCULOSIS / SIDA

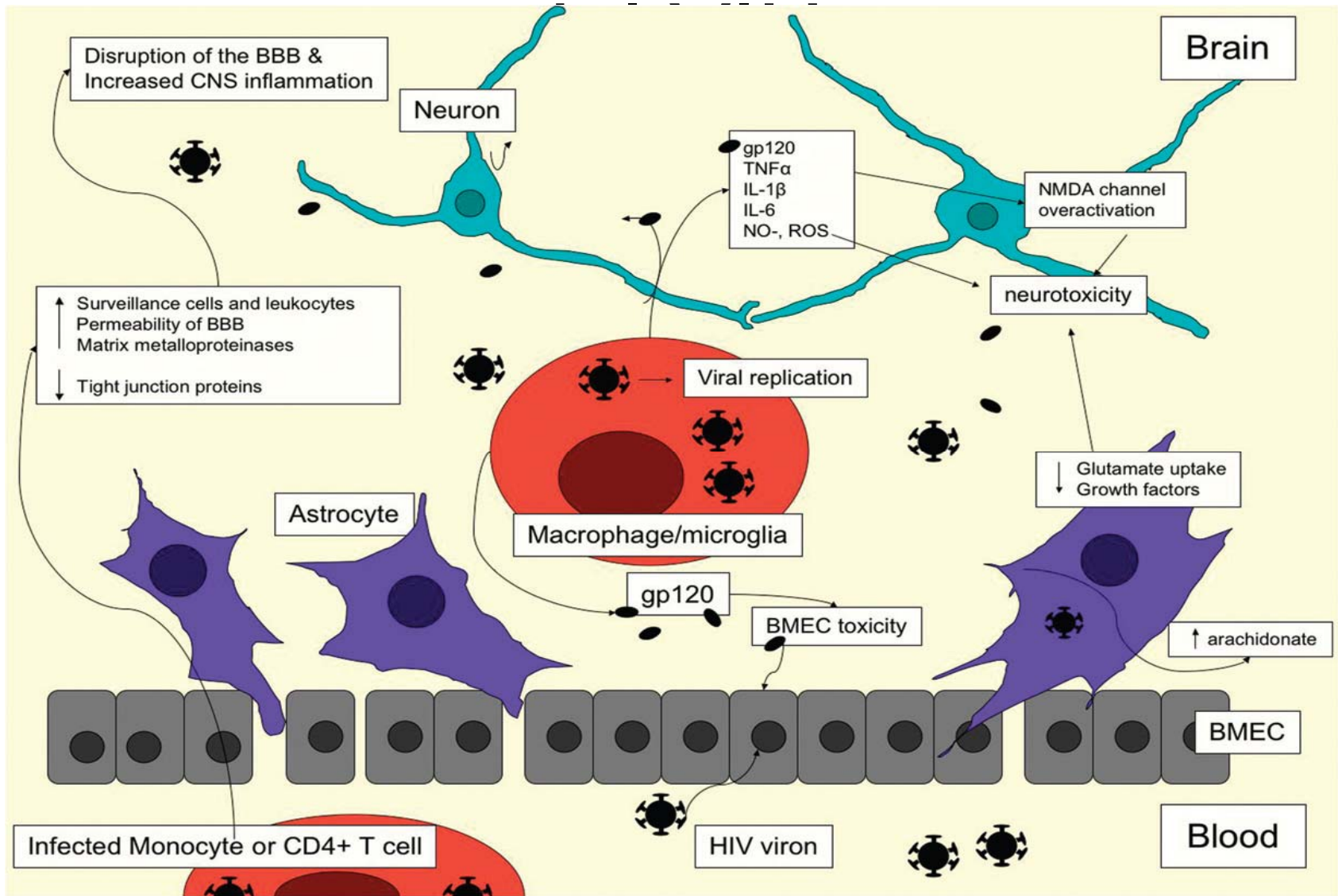


REVISION DE ENERO 2001-JULIO 2004 TB/SIDA SERVICIO DE INFECTOLOGIA

- Localizacion de la tuberculosis



Modelo de la neuropatogénesis



Patogenia I

- Interacción de TB con VIH en el cerebro
 - (Lanjewar et al., 1998)
- Mayor Nivel de Replicación del VIH-1
 - (Toossi et al., 2007)
- TB meníngea, puede ser una lesión cerebral con efecto de masa aunque es poco frecuente
 - (Welchman, 1979)

Patogenia II: Alteraciones Vasculares

1.- Infección Oportunistas (Tuberculosis Meníngea)

- Meningitis Basal

 - » (Berger et al., 1990, Engstrom et al., 1989)

- Arteritis de medianos y pequeños vasos

- Exudado- reacción adventicia y media (Arteritis de Huebner´s)

 - » (Hiisch et al., 1992)

Patogenia II: Alteraciones Vasculares

2.- Vasculitis Inmune :

- Mediadores de la Inflamación
- Complejos Inmunes

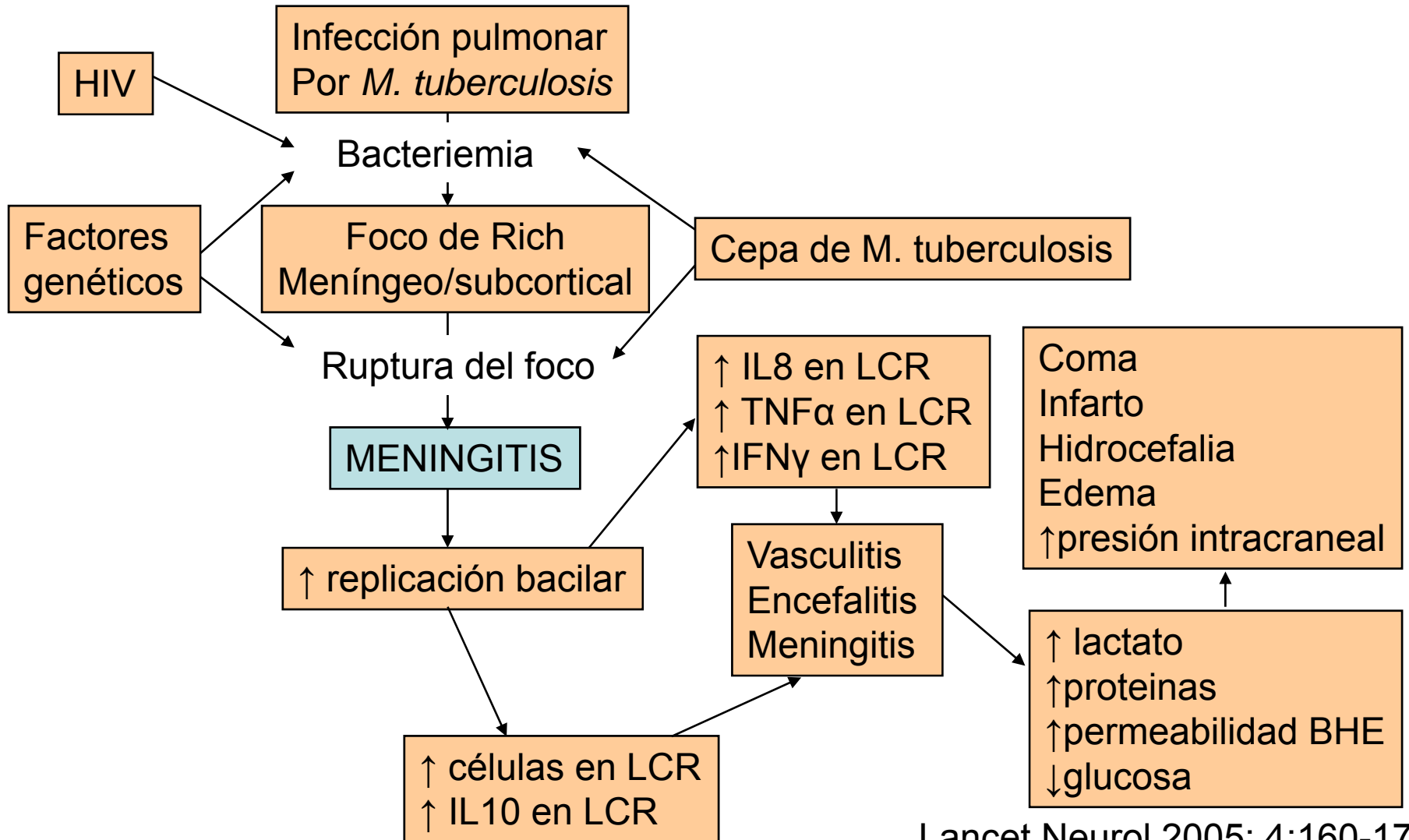
3.- Mecanismos Trombóticos

- Deficiencia de Proteína S
- Ac antifosfolípidos
 - (Qureshi et al., 1997, Brew and Miler, 1996)

Neuropatología Clínica

- Tuberculomas
- Abscesos
- Hidrocefalia Comunicante
- Infarto Cerebral

Patogenia de la meningitis TB



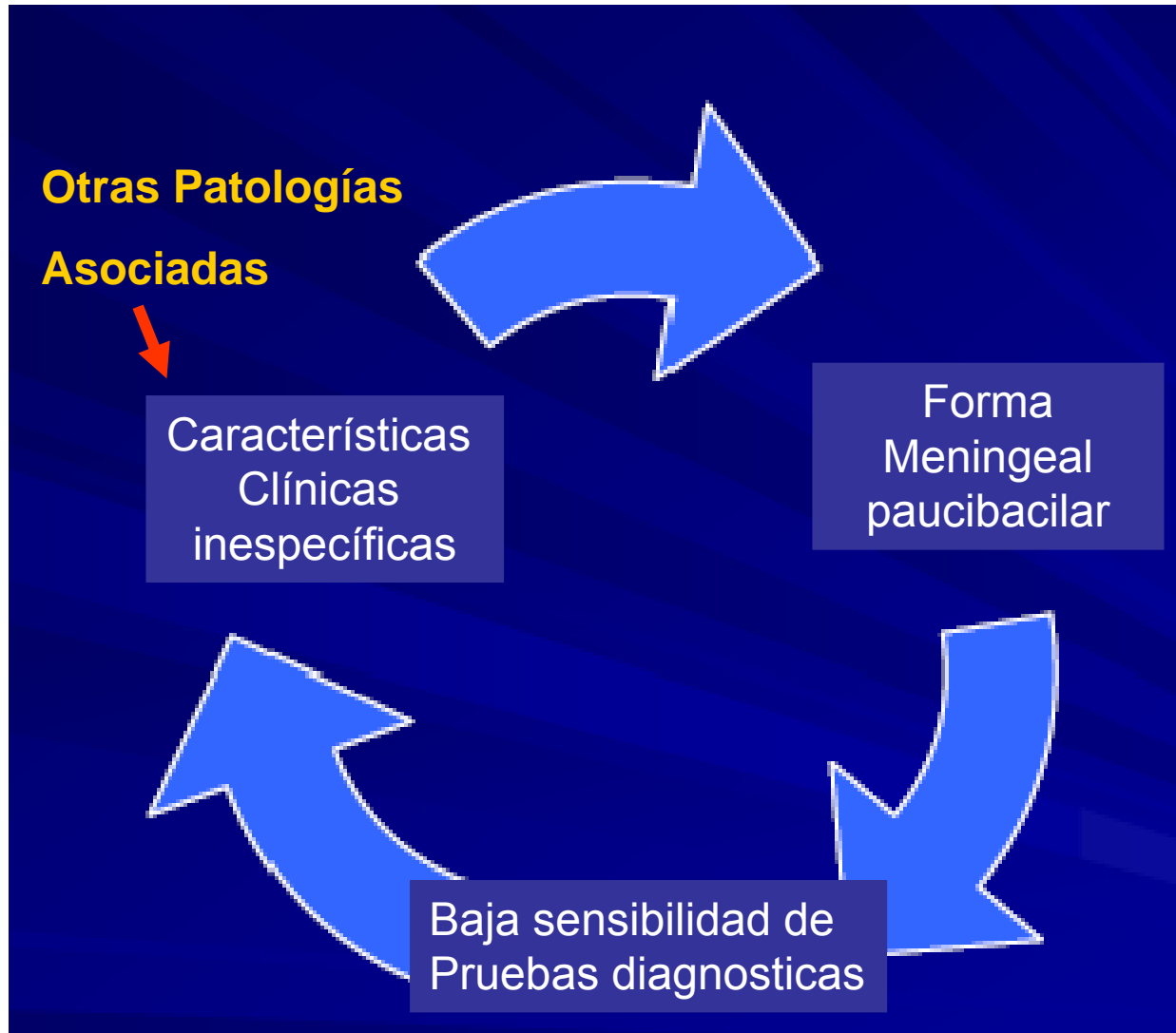
Clínica

- Inicial
 - Pérdida de energía de 2 a 8 semanas
 - Malestar general
 - Cambios de conducta
 - Anorexia
 - Pérdida de peso
 - Fiebre
- Progresivamente
 - Cefalea
 - Vómitos
 - Rigidez de nuca
 - Perdida de conciencia

Estadios de la enfermedad

Estadio	Descripción
I	Conciente, síntomas inespecíficos (fiebre, cambios de conducta, anorexia, pérdida de energía). No hay manifestaciones neurológicas
II	Confusión mental, somnolencia, letargo, cefalea, vómitos, parálisis de nervios craneales, hemiparesia, meningismo, signo de Babinski, convulsiones
III	Coma y signos de daño neurológico severo

Diagnóstico

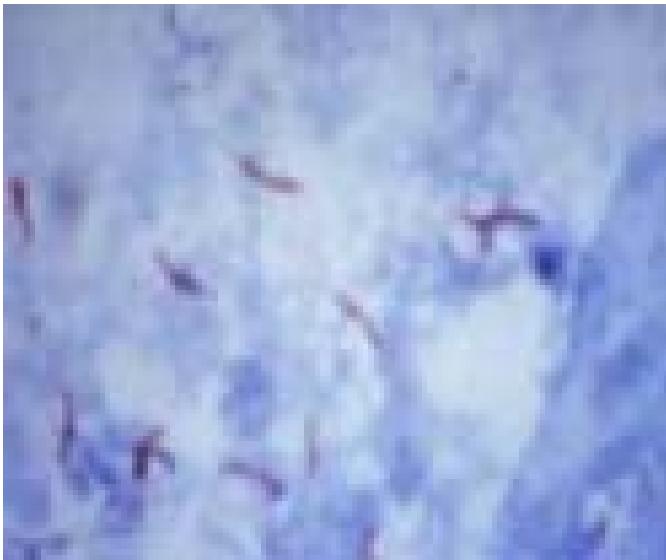


Líquido cefalorraquídeo

	LCR normal	LCR meningitis tuberculosa
Aspecto	Cristalino, transparente	Turbio
Células	0-5 (linfocitos)	10-300 (predominio mononucleares)
Glucosa	50-85 mg/dl	Menos de 40 mg/dl
Proteínas	15-45 mg/dl	100-800 mg/dl

Estudio bacteriológico

- Examen microscópico directo con ZN es positivo en 10 a 30% de los casos
- Los cultivos son positivos en 30 a 80%



Otros métodos

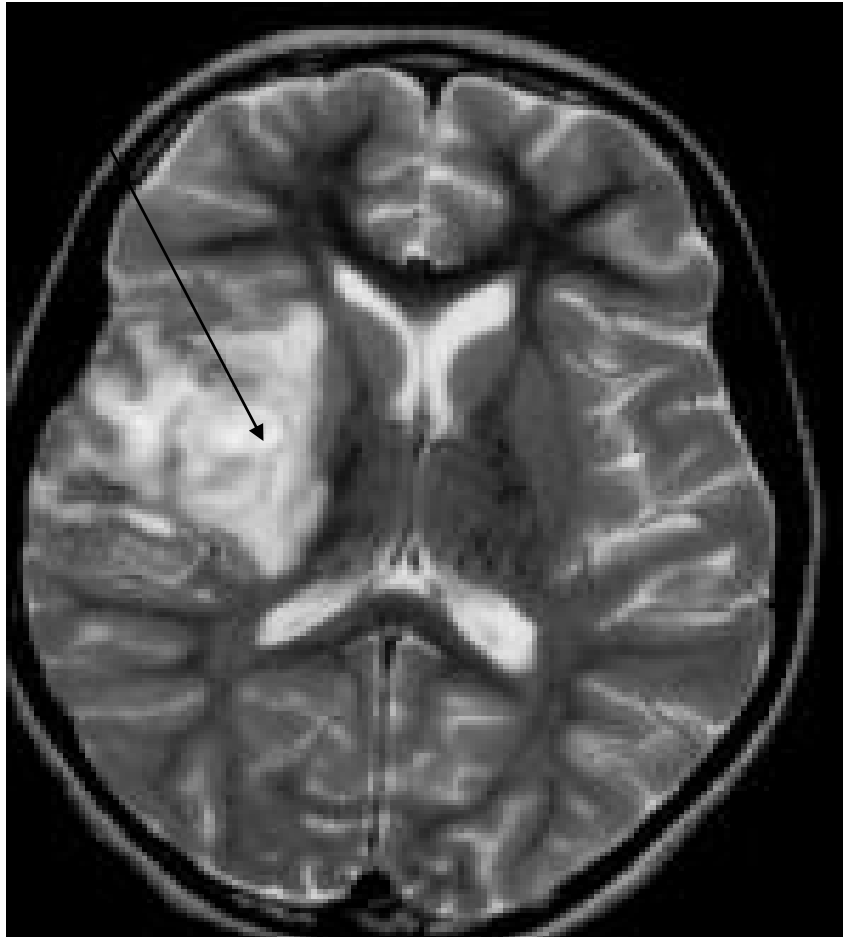
- Adenosin deaminasa: sugiere el diagnóstico cuando es mayor de 9 UI, positivo cuando es mayor de 12 UI (S:90% y Esp. 90%)
- PCR: sensibilidad 63%-100%, Especificidad 89%- 100%
- Rx de tórax
- Neuroimágenes: RMN y TAC

TB/SIDA : Hallazgos radiológicos

- Reforzamiento de meninges (36%-61%)
 - (Kioumehrtal et al., 1994, Tayfuh et al., 1995)
- Adelgazamiento y Obstrucción Vascular e infartos (ACM y Art. pequeñas perforantes)
 - (Grupta et al., 1994)
- Imágenes Difusas de Infartos pequeños (36%)
 - (Grupta et al., 1994)
- Epididimitis
- Hidrocefalia (51%)
 - (rovira et al., 1980)(Villoria et al., 1992)
- Lesiones Parenquimatosas
 - Tuberculomas (Lesión Reforzada en anillo)
 - Absceso Tuberculoso
 - Cerebritis tuberculosa

REVISION DE ENERO 2001-JULIO 2004 TB/SIDA SERVICIO DE INFECTOLOGIA

TUBERCULOMA CEREBRAL



REVISION DE ENERO 2001-JULIO 2004 TB/SIDA SERVICIO DE INFECTOLOGIA

TUBERCULOMA BASAL



Tratamiento

- Debe ser iniciado al momento de sospechar el diagnóstico
- Se debe utilizar esquema de 4 drogas por 12 meses
- El uso de esteroides es controversial, no se ha encontrado en los pacientes con HIV ningún beneficio con su uso

Tratamiento de la coinfección

- Al dar ambos tratamientos
 - Gran numero de píldoras
 - Adherencia
 - Toxicidad de las drogas
 - Interacciones entre las drogas: IP-rifampicina
 - Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica (SIRI)

Tratamiento

- Prioridad: comenzar tratamiento anti TB
- Controversia: cuando comenzar el TARV
- Conclusión: individualizar los casos

Recomendaciones OMS

Contaje de CD4	TARV	Tiempo luego del diagnóstico
<200	Recomendar	2-8 semanas
200-350	Recomendar	Después de 8 semanas
>350	Diferir	Reevaluar a las 8 semanas
No disponible	Recomendar	2-8 semanas

Original Article

Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy

Salim S. Abdool Karim, M.B., Ch.B., Ph.D., Kogieleum Naidoo, M.B., Ch.B., Anneke Grobler, M.Sc., Nesri Padayatchi, M.B., Ch.B., Cheryl Baxter, M.Sc., Andrew Gray, M.Sc. (Pharm.), Tanuja Gengiah, M.Clin.Pharm., M.S. (Epi.), Gonasagrie Nair, M.B., Ch.B., Sheila Bamber, M.B., Ch.B., Aarthi Singh, M.B., Ch.B., Munira Khan, M.B., Ch.B., Jacqueline Pienaar, M.Sc., Wafaa El-Sadr, M.D., M.P.H., Gerald Friedland, M.D., and Quarraisha Abdool Karim, Ph.D.

N Engl J Med
Volume 362(8):697-706
February 25, 2010



**The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE**

Mortalidad, Estratificados Y Riesgos de Acuerdo a cuenta de células CD4

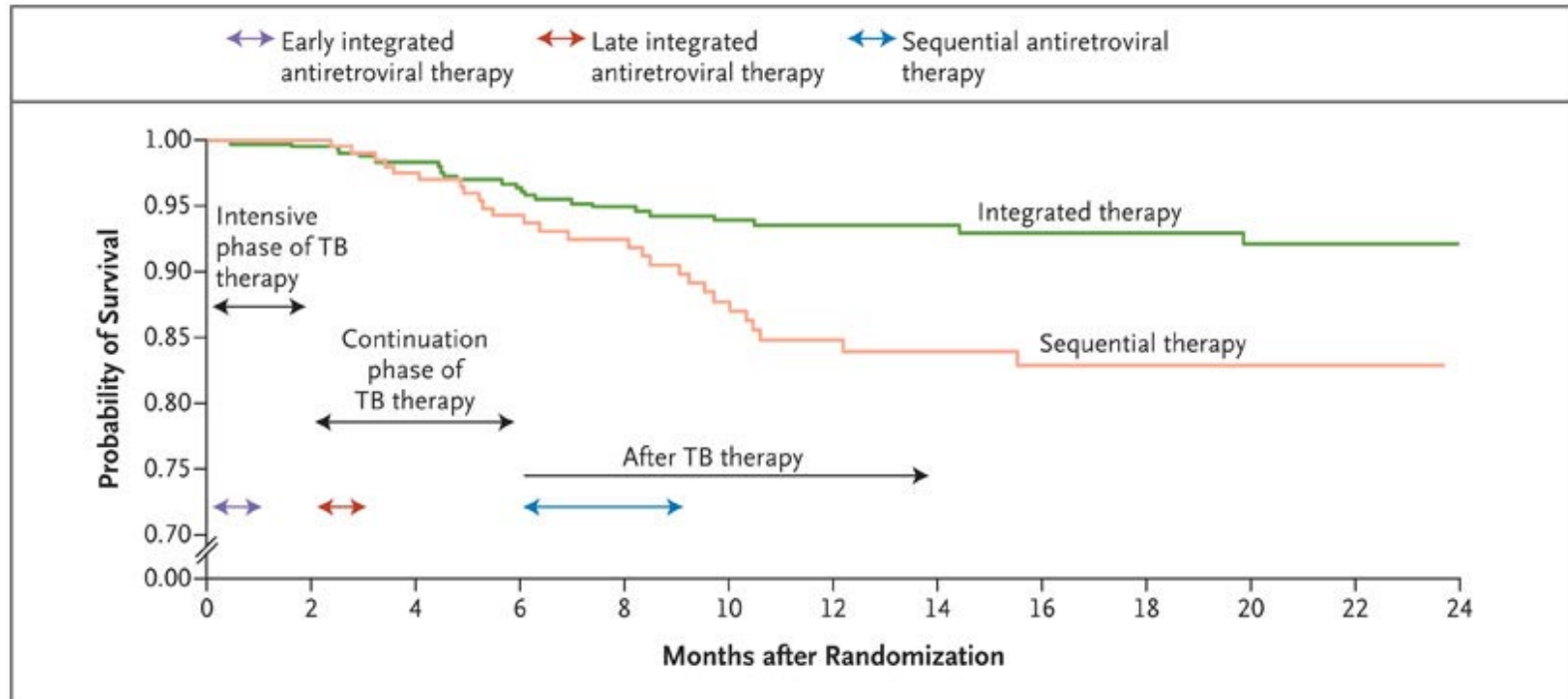
Table 2. Death Rates and Hazard Ratios, Stratified According to CD4+ Cell Count.

CD4+ Count	Integrated Therapy				Sequential Therapy				Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
	No. of Patients	No. of Person-Yr	No. of Deaths	Death Rate/100 Person-Yr (95% CI)	No. of Patients	No. of Person-Yr	No. of Deaths	Death Rate/100 Person-Yr (95% CI)		
All patients	429	467	25	5.4 (3.5–7.9)	213	223	27	12.1 (8.0–17.7)	0.44 (0.25–0.79)	0.003
≤200 cells/mm ³	273	281	23	8.2 (5.2–12.3)	138	137	21	15.3 (9.6–23.5)	0.54 (0.30–0.98)	0.04
>200 cells/mm ³	156	186	2	1.1 (0.1–3.9)	75	86	6	7.0 (2.6–15.3)	0.16 (0.03–0.79)	0.02

* Hazard ratios are for the integrated-therapy group, as compared with the sequential-therapy group.

N Engl J Med
Volume 362(8):697-706
February 25, 2010

Probabilidad de Sobrevida e Inicio de TARV



N Engl J Med
Volume 362(8):697-706
February 25, 2010

- **El inicio de la terapia antiretroviral durante la terapia antituberculosa mejora significativamente la supervivencia y provee una mayor fuerza a la integración de servicios médicos de tuberculosis y VIH**

**N Engl J Med
Volume 362(8):697-706
February 25, 2010**

Secuelas Neurológicas

- Ocurren en 25% de los casos, por retardo en el diagnóstico
 - Ceguera
 - Oftalmoplejia
 - Hemiparesia
 - Hidrocefalia

Muchas Gracias