

Sesión clínica

22/02/2023

Dra. Saray Suárez García

Dra. Charo Pérez Simón

Medicina Interna

Varón de 33 años...

Acude a Urgencias por alteraciones del comportamiento



ANTECEDENTES PERSONALES

- Alérgico a beta-lactámicos y a aminoglucósidos.
- Hábitos tóxicos: Fumador de 40 paquete/año. Bebedor de una botella de whisky + varias cervezas al día (en el último mes ha disminuido la ingesta alcohólica). Consumidor de cocaína por vía nasal. Niega UDVP.

Varón de 33 años...

Acude a Urgencias por alteraciones del comportamiento

ENFERMEDAD ACTUAL

- Presenta desde el último mes alteraciones del comportamiento, le encuentran más irascible y no es capaz de mantener una conversación racional. Los últimos siete días presenta una marcha tambaleante y se queja de cefalea frontal, vomitando en alguna ocasión. En los 3-4 últimos días se objetiva fiebre.
- Astenia, anorexia y pérdida de peso no cuantificada, aunque, según su familiar, importante.
- No otra clínica en la anamnesis por aparatos.



Varón de 33 años...

Acude a Urgencias por alteraciones del comportamiento

EXPLORACIÓN FÍSICA

TA 90/50. Tª 38,8°C. FC 76 lpm. FR 22 rpm. Delgado. Bien perfundido e hidratado. Buen color de piel y mucosas.

- Cabeza y Cuello: **muguet**. No lesiones cutáneas. LCS. **Adenopatías laterocervicales bilaterales**, blandas, rodaderas, no dolorosas 0,5 X 0,5 cm. No bocio, no ingurgitación yugular.
- Tórax: configuración normal. Sonido claro a la percusión, hipofonesis global. Cor: rítmico 76 lpm. No soplos. Tonos normales.
- Abdomen: blando, no doloroso, no se palpan masas. **MH: 5 cm**. Peristaltismo intestinal presente. PPRB negativa. EEl: no edemas ni signos de TVP.
- Exploración neurológica: Consciente, **confuso y desorientado T/E**. Frecuentes bostezos. **Rigidez de nuca y signos meníngeos+**. **Marcha atáxica**. **Limitación en la abducción ocular bilateral**. No déficits motores. ROT simétricos.

Varón de 33 años...

Acude a Urgencias por alteraciones del comportamiento

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

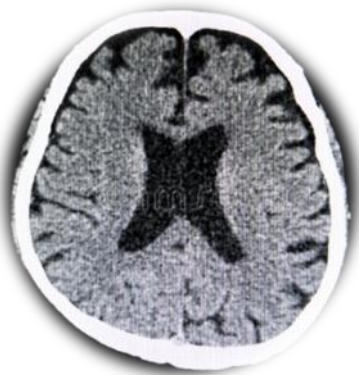
- Hemograma: Leucocitos 4700 (**517 L**, 611 M, 3534 N, 9.4 Eo 23.5 B), Hb 14.9 **VCM 101.8**. Plaquetas 201. 000, **VSG 84**.
- Coagulación: sin alteraciones.
- Bioquímica: Glucosa 106, Urea 24, Cr 0.8 AU 2.7, GOT 33, GGT 65, FA 120, **GGT 122**, **amilasa 256**, lipasa 128, **CPK 225**, **LDH 372**, PT 8,49. Col 150, TG 97, Ca²⁺ 9.41, P 4.09, BT 0.98, K⁺ 5, **Na⁺ 128.6**, **OSM 254.1**
- Orina de 24 horas: **Na⁺ 74.4**, **OsmU 969**.
- Rx de tórax y ECG normales.



Varón de 33 años...

Acude a Urgencias por alteraciones del comportamiento

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS



TAC CEREBRAL:

Aumento de tamaño de los surcos cerebrales con disminución moderada del grosor del parénquima cerebral. Sustancia blanca en polos frontales con disminución de densidad. Con la administración de contraste, no se observan zonas de captación anómala.



PUNCIÓN LUMBAR

Leucocitos 320 cels/uL (70% PMN, 30%MN) Glucosa 18 mg/dL, proteínas 115 mg/dl.

RESUMEN



1. Meningoencefalitis ¿subaguda?
2. Hiponatremia moderada (*SIADH*)
3. Inmunosupresión (*linfopenia, alcoholismo...*)
4. Síndrome general (*adenopatías laterocervicales*)

Meningoencefalitis

PUNCIÓN LUMBAR

Leucocitos 320
cels/uL (70% PMN,
30%MN) Glucosa 18
mg/dL, proteínas 115
mg/dl.



	Glucose (mg/dL)		Protein (mg/dL)		Total white blood cell count (cells/microL)		
	<10 [¶]	10 to 40 ^Δ	100 to 500 [◇]	50 to 300 [§]	>1000	100 to 1000	5 to 100
More common	Bacterial meningitis	Bacterial meningitis	Bacterial meningitis	Viral meningitis Nervous system Lyme disease (neuroborreliosis) Encephalitis Neurosyphilis TB meningitis [¥]	Bacterial meningitis	Bacterial or viral meningitis TB meningitis	Early bacterial meningitis Viral meningitis Neurosyphilis TB meningitis
Less common	TB meningitis Fungal meningitis	Neurosyphilis Some viral infections (such as mumps and LCMV)		Early bacterial meningitis	Some cases of mumps and LCMV	Encephalitis	Encephalitis

Meningoencefalitis



Organism	Site of entry	Age range	Predisposing conditions
<i>Neisseria meningitidis</i>	Nasopharynx	All ages	Usually none, rarely complement deficiency
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Nasopharynx, direct extension across skull fracture, or from contiguous or distant foci of infection	All ages	All conditions that predispose to pneumococcal bacteremia, fracture of cribriform plate, cochlear implants, cerebrospinal fluid otorrhea from basilar skull fracture, defects of the ear ossicle (Mondini defect)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gastrointestinal tract, placenta	Older adults and neonates	Defects in cell-mediated immunity (eg, glucocorticoids, transplantation [especially renal transplantation]), pregnancy, liver disease, alcoholism, malignancy
Coagulase-negative staphylococci	Foreign body	All ages	Surgery and foreign body, especially ventricular drains
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bacteremia, foreign body, skin	All ages	Endocarditis, surgery and foreign body, especially ventricular drains; cellulitis, decubitus ulcer
Gram-negative bacilli	Various	Older adults and neonates	Advanced medical illness, neurosurgery, ventricular drains, disseminated strongyloidiasis
<i>Haemophilus influenzae</i>	Nasopharynx, contiguous spread from local infection	Adults; infants and children if not vaccinated	Diminished humoral immunity

*****N. meningitidis***: 60% cursa con purpura. En el 10% se complica con artritis (séptica o inmunocomplejos).

*****S. pneumoniae***: foco contiguo (otitis), malnutrición, alcoholismo, hipogammaglobulinemia, VIH, esplenectomía.

*****Listeria***: alcoholismo, inmunosupresión. Puede producir cuadros subagudos. Rombencefalitis y afectación de PC. El LCR puede tener predominio linfocítico.

Meningoencefalitis



Tuberculosis
Partially treated bacterial meningitis
Listeria meningitis (occasionally)
Spirochetal infection (syphilis, Lyme disease, leptospirosis)
Rocky Mountain spotted fever
Fungal infection (cryptococcosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis)
Mycoplasma pneumoniae
Parameningeal infection (brain abscess, epidural or subdural abscess)
Amebic infection
Trypanosomiasis
Toxoplasmosis
Cerebral malaria (<i>Plasmodium falciparum</i>)
Disseminated cat-scratch disease (<i>Bartonella henselae</i>)
Whipple's Disease (<i>Tropheryma whipplei</i>)
Legionellosis

**Tuberculosis:

Varias formas de afectación: meningitis serosa, tuberculoma, abscesos.. Afectación de pares craneales. 5-15% de las formas extrapulmonares. Extensión hematógica. Curso subagudo (semanas-meses). 3 estadios progresivos. LCR: predominio de linfocitos, consumo de glc. ADA elevado.

** Criptococosis:

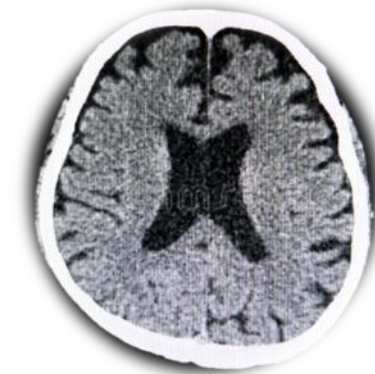
Inmunodepresión severa. Cuadro subagudo. Diferentes formas de presentación: meningoencefalitis, criptococomas, hidrocefalia, trombosis venosa.... LCR con predominio linfocítico.

** Neurosífilis:

Casos de afectación aguda. LCR con predominio linfocítico y consumo de glucosa.

** Meningitis linfocítica por *Borrelia burgdorferi*

Meningoencefalitis



Aseptic meningitis	Viral encephalitis
- Enteroviruses: - Coxsackie - Echovirus - Poliovirus	- West Nile virus - St Louis encephalitis virus - Eastern equine encephalitis virus - California encephalitis viruses - Western equine encephalitis virus - Powassan virus
- Mumps - Lymphocytic choriomeningitis virus	- Measles - Mumps
- Herpes simplex virus type 2 - HIV infection	- Herpes simplex virus type 1 - HIV infection

**VHS 1 y 2.

**VVZ.

**Enterovirus, Coxsackie (rombencefalitis).

**CMV, VEB y VHH6.

**Primoinfección por VIH.

**Virus JC: LEMP. Lesiones desmielinizantes con afectación parcheada de predominio frontal o parieto-occipital.

**¿Complejo demencia-SIDA? -> descartar procesos agudos que lo justifiquen.

Meningoencephalitis

Noninfectious
Tumor (meningeal or parenchymal)
Dural venous sinus thrombosis
Sarcoidosis
Cerebral vasculitis
Behcet syndrome
Drug-induced meningitis
▪ Nonsteroidal antiinflammatory drugs
▪ Sulfa drugs
▪ Antithymocyte globulin
▪ Intravenous immune globulin
Migrainous syndromes with pleocytosis
Autoimmune or paraneoplastic diseases (eg, those associated with vasculitis or the anti-NMDA receptor)

SIADH

Patología neuropsiquiátrica

Vascular, neoplasia, meningitis, encefalitis, absceso cerebral, TCE, epilepsia, arteritis de la temporal, psicosis, porfiria.

Fármacos

Ciclofosfamida, cisplatino, vincristina, vinblastina, carbamazepina, haloperidol, fluoxetina, sertralina, bromocriptina, metoclopramida, trimetoprim-sulfametoxazol

Enfermedad pulmonar

Neumonía, tuberculosis, aspergilosis, insuficiencia respiratoria, asma, fibrosis quística, neumotórax, VM

Neoplasias

N de células pequeñas, duodenal, pancreática, neuroblastoma, prolactinoma

Otras

LES, Sjögren, varicela, listeriosis, mononucleosis, criptococosis, lepra, cirugías...

Impresión diagnóstica

Meningoencefalitis tuberculosa o listeriosis en paciente inmunodeprimido (posible VIH en situación de inmunodeficiencia severa)



Y ahora... ¿qué hacemos?

1. Estabilización del paciente, administración de sueroterapia y restricción hídrica

Déficit de Na= (Na deseado - Na medido) x 0.6 x Kg. Total 504 mEq -> 2000 cc SSF 0,9%/24h.

2. Extracción de HC x 2

3. Antibioterapia empírica en paciente inmunodeprimido y alérgico a beta-lactámicos

- *Aztreonam 2 g/6-8h IV + vancomicina 15-20 mg/Kg/8h IV o linezolid 600 mg/8-12h IV + cotrimoxazol 5 mg/Kg/6h.*
- *Indicado en casos de meningitis bacteriana aguda (S. pneumoniae y H. influenzae) administrar dexametasona 6-10 mg/6h 2-4 días (profilaxis edema cerebral).*

Pruebas complementarias

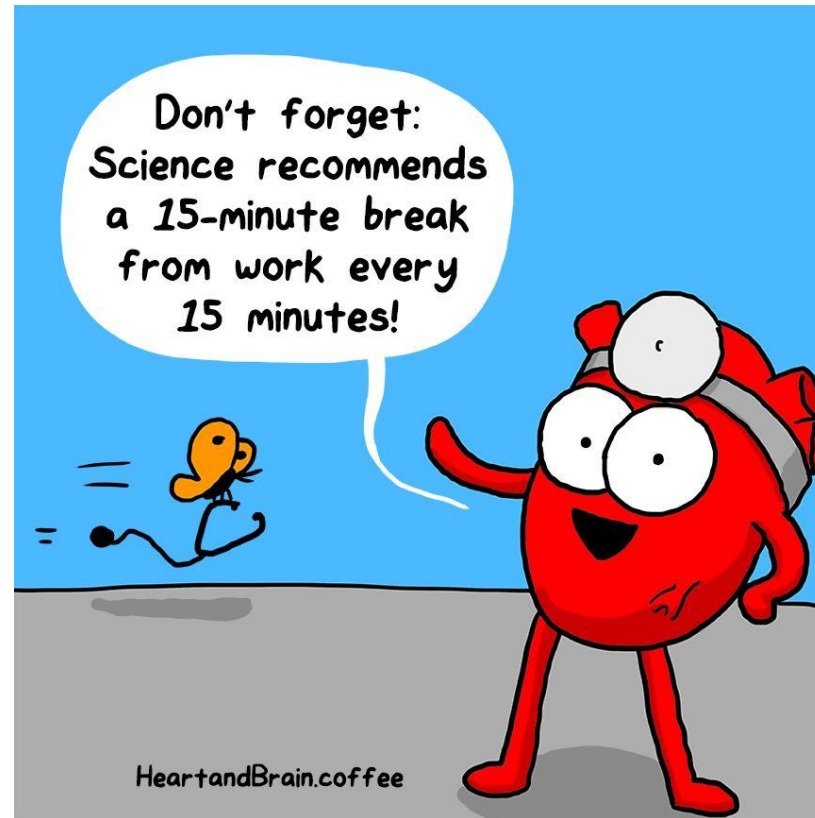
- LCR: Tinción de GRAM y Ziehl-Neelsen. ADA. PCR multiplex panel bacterias y virus en LCR. Incluir JC. Ag criptococo y PCR en LCR. VDRL.
- Serología VIH, VHB, VHC y Lúes. *Borrelia burgdorferi*.
- INF-gamma en sangre.
- Inmunoglobulinas y subpoblaciones linfocitarias.
- Completar estudio de hiponatremia hipoosmolar con ACTH y cortisol libre.
- RM cerebral.
- EEG en función de resultados previos.
- Completar estudio TC toraco-abdominal.



Listado de patógenos que detecta el kit

Bacterias	Virus	Levadura
<i>Escherichia coli</i> K1	Citomegalovirus (CMV)	<i>Cryptococcus neoformans/ gatti</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	Enterovirus	
<i>Listeria monocytogenes</i>	Virus Herpes simplex tipo 1 (HSV-1)	
<i>Neisseria meningitidis</i>	Virus Herpes simplex tipo 2 (HSV-2)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Virus Herpes human tipo 6 (HHV-6)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Parechovirus humano	
	Virus Varicella zoster (VZV)	

¡GRACIAS!





Sesión clínica 22/02/2023

Dra. Saray Suárez García
Dra. Charo Pérez Simón

Estudios microbiológicos

- ✓ Hemocultivos x 2 : negativos
- ✓ Mantoux : Negativo.
- ✓ Esputo x 3: Tinción de Auramina : Negativa
Cultivo en medios ordinarios y Löwenstein: Negativo
- ✓ Orina x 3: Tinción de Ziehl- Neelsen : Negativa.
Cultivo en medios ordinarios y Löwenstein: Negativo



Estudios microbiológicos

Serologías

- ✓ Marcadores de Hepatitis B: Negativos.
- ✓ Ac anti Hepatitis C: Negativos.
- ✓ Lúes: Negativa.
- ✓ Test de COOMBS y Ac anti Brucella: Negativos.
- ✓ Ac anti Borrelia Burgdorferi : Negativos.
- ✓ Ac anti Citomegalovirus IgG Positivos. IgM Negativos.
- ✓ Ac anti Toxoplasma gondii IgG e IgM Negativos.
- ✓ Ac anti VIH : Positivos.
- ✓ Western blot VIH : Positivo.

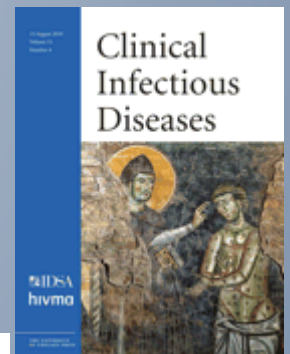
Inmunología

- › Recuento total de Linfocitos : 688 cél/ml.
- › Linfocitos CD4 : 30 cél/ml.
- › Linfocitos CD8 : 530 cél/ ml.
- › Cociente CD4/CD8 : 0.06
- › Carga viral VIH : 920.000 copias/ml.

Estudios microbiológicos

› Ag *Cryptococcus neoformans* en suero: Positivo Título 1/32

- › Prevalence, correlates and outcomes of cryptococcal antigen positivity among patients with AIDS United States, 1986–2012 .[Mckenney J](#), [Bauman S](#), [Neary B](#), et al. *Clin Infect Dis* 2015;60: 959–965.
- › Cost-Effectiveness of Serum Cryptococcal Antigen Screening to Prevent Deaths among HIV-Infected Persons with a CD4+ Cell Count 100 Cells/mL Who Start HIV Therapy in Resource-Limited Settings [Meza DB](#), [Manabe YC](#), [Castelnuovo B](#), et al. *Clin Infect Dis* 2010;51:448.



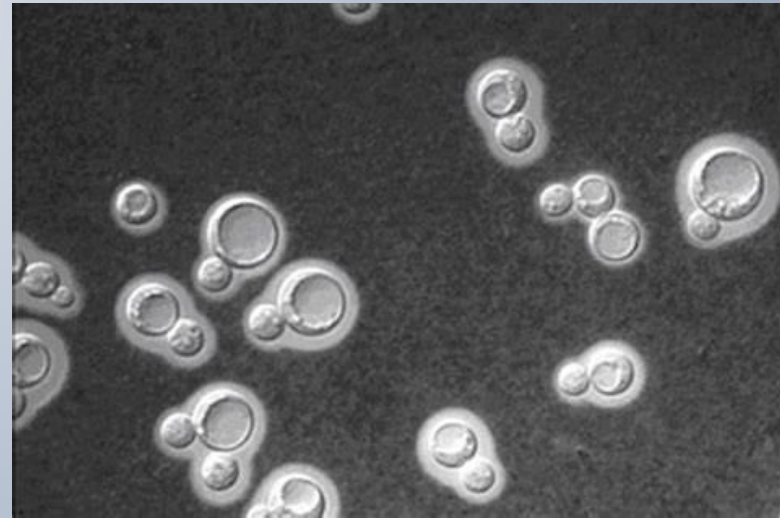
Estudios microbiológicos

Líquido cefalorraquídeo :

Tinción de Gram: No se observan Bacterias.

Ag *Cryptococcus neoformans* :1/1.064

Cultivo : *Cryptococcus neoformans*



Epidemiología

- ✓ 223000 casos al año en todo el mundo
- ✓ 181.100 muertes anuales.
- ✓ 19% de la mortalidad en pacientes con SIDA.

The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis

[Rajasingham R](#), [Govender NP](#), [Jordan A](#), [Loyse A](#), [Shroufi A](#), [Denning DW](#), et al. *Lancet Infect Dis* 2022; 12:1748.





Meningoencefalitis *C. neoformans*

Factores de mal pronóstico

- › ALTERACION DEL ESTADO MENTAL.
- › Ag L.C.R. $>1/1024$.
- › PLEOCITOSIS LCR <20 células/ml.

Tratamiento

Inducción: Anfotericina B liposomal + Flucitosina 2 semanas. iv.



Consolidación: Fluconazol 800mg/ día oral 8 semanas.



Mantenimiento: Fluconazol 200mg/día al menos 1 año y si CD4 > 100 cél/ml y CV VIH indetectable con TAR (3 meses).



Tratamiento



Dosis única de Anfotericina B liposomal en el tratamiento de la meningitis criptocócica (AMBITION Study).

Ensayo en fase 3 aleatorizado y abierto de no inferioridad realizado en 5 poblaciones africanas. 844 pacientes VIH +.

- Anfotericina B liposomal (10 mg/Kg peso) en dosis única iv en combinación con Flucitosina (100 mg /Kg peso/día) y Fluconazol (1200 mg/día) vo durante 14 días.
- O.M.S. Anfotericina B desoxicolato (1 mg/Kg/día) iv más Flucitosina (100 mg /Kg /día) durante 7 días seguido de Fluconazol (1200 mg/día) solo vo durante 7 días.
- End point primario: **mortalidad por cualquier causa a las 10 semanas.**

Single-dose Liposomal Amphotericin B. Treatment for Cryptococcal Meningitis.

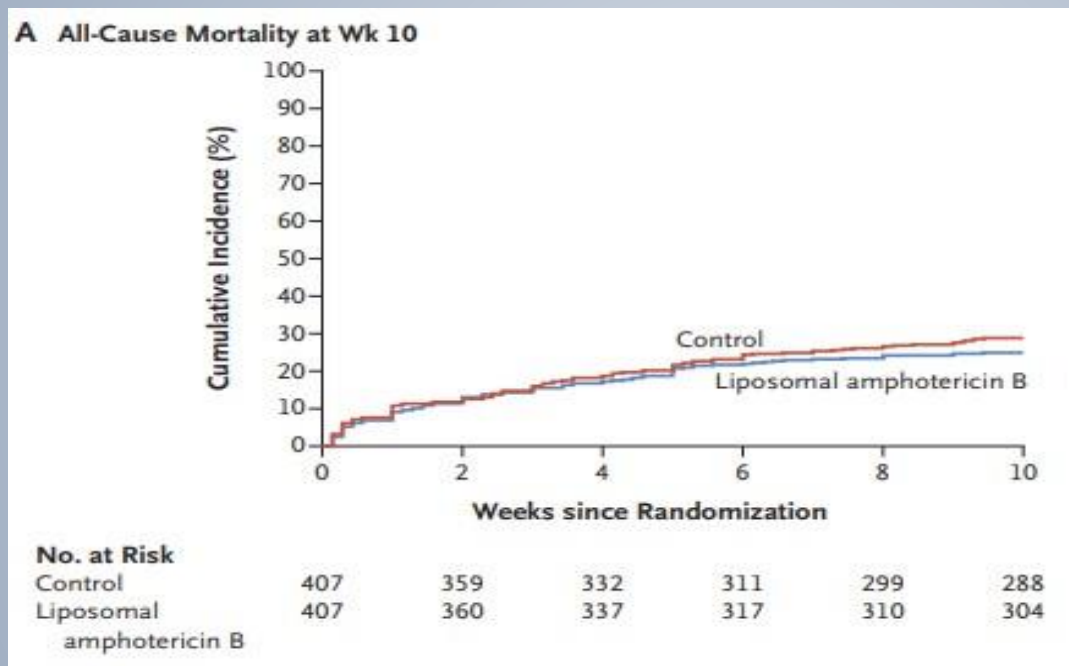
Jarvis J, Lawrence DS, Meya DB, et al. *N Engl J Med* 2022;386:1109.





Tratamiento

- › Dosis única de Anfotericina B liposomal en el tratamiento de la meningitis criptocócica (AMBITION Study).



28,7%

24,8%

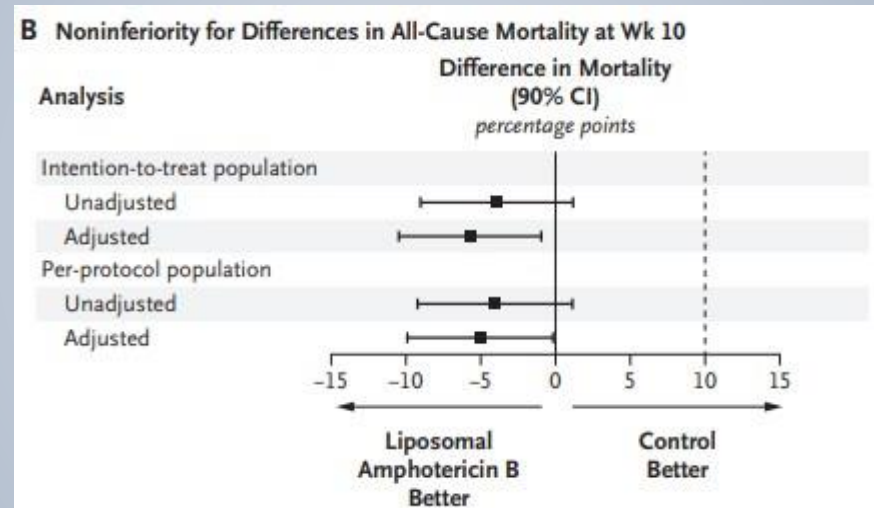
Single-dose Liposomal Amphotericin B. Treatment for Cryptococcal Meningitis.

Jarvis J, Lawrence DS, Meza DB, et al. *N Engl J Med* 2022;386:1109.



Tratamiento

- › Dosis única de Anfotericina B liposomal en el tratamiento de la meningitis criptocócica (AMBITION Study).



Single-dose Liposomal Amphotericin B. Treatment for Cryptococcal Meningitis.

Jarvis J, Lawrence DS, Mehta DB, et al. *N Engl J Med* 2022;386:1109.

Tratamiento

Table 3. Laboratory-Defined and Clinical Adverse Events Occurring within 21 Days after Randomization.*

Event	Liposomal Amphotericin B (N = 420)	Control (N = 422)	P Value†
Grade 3 or 4 adverse events — no. of events	382	579	
Any grade 3 or 4 adverse event — no. of participants (%)			
Grade 3 or 4	210 (50.0)	263 (62.3)	<0.001
Grade 3	173 (41.2)	225 (53.3)	<0.001
Grade 4	91 (21.7)	127 (30.1)	0.005
Anemia — no. of participants (%)‡			
Grade 3	44 (10.5)	108 (25.6)	<0.001
Grade 4	12 (2.9)	62 (14.7)	<0.001
Mean change in hemoglobin level from baseline to day 7 — g/dl§	-0.3±1.39	-1.9±1.8	<0.001
Receipt of blood transfusion — no. of participants (%)	32 (7.6)	76 (18.0)	<0.001
Neutropenia — no. of participants (%)¶			
Grade 3	27 (6.4)	21 (5.0)	0.36
Grade 4	20 (4.8)	16 (3.8)	0.49
Thrombocytopenia — no. of participants (%)			
Grade 3	9 (2.1)	17 (4.0)	0.11
Grade 4	4 (1.0)	6 (1.4)	0.75
Creatinine increase — no. of participants (%)**			
Grade 3	17 (4.0)	22 (5.2)	0.42
Grade 4	5 (1.2)	3 (0.7)	0.51
Mean relative increase in creatinine level from baseline to day 7 — %††	20.2±48.1	49.7±70.8	<0.001
Hypokalemia — no. of participants (%)‡‡			
Grade 3	6 (1.4)	27 (6.4)	<0.001
Grade 4	0	3 (0.7)	0.25
Elevated ALT — no. of participants (%)§§			
Grade 3	6 (1.4)	4 (0.9)	0.52
Grade 4	1 (0.2)	1 (0.2)	1.0
Thrombophlebitis requiring antibiotic therapy — no. of participants (%)	8 (1.9)	28 (6.6)	<0.001
Other grade 3 or 4 adverse event — no. of participants (%)¶¶	167 (39.8)	173 (41.0)	0.72

Single-dose Liposomal Amphotericin B. Treatment for Cryptococcal Meningitis.

Jarvis J, Lawrence DS, Meza DB, et al. *N Engl J Med* 2022;386:1109.

Meningoencefalitis *C. neoformans*

MANEJO DEL S.R.I.

- ✓ No iniciar el TAR hasta pasadas 2 semanas.
- ✓ Si la inducción se realiza sólo con FLUCONAZOL esperar 4-6 semanas.