





UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
MEDICINA INTERNA

Tema:

***EPIDEMIOLOGÍA DE LA MENINGITIS DIAGNOSTICADA POR TÉCNICAS MOLECULARES  
EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS EN PERÍODO DE  
JULIO 2018 A JUNIO 2019***

Trabajo Final de Graduación sometido a consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna para optar al grado de Especialidad.

Estudiante:

*Dra. Catalina Conejo Vargas*

Rodrigo Facio, Costa Rica 2020

## **Dedicatoria**

A mis padres José Manuel Conejo y Carmen Vargas Vargas, mis hermanos José, Marianela y María José, a mi ahijado José Manuel y a mi cuñado Pablo por todo su apoyo y ayuda incondicional a lo largo de este proceso desde que comencé mis estudios en Medicina.

## **Agradecimientos**

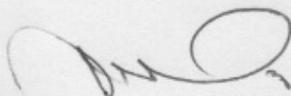
Al Dr. Danilo Serrano Ramírez por transmitirme sus conocimientos, por toda su ayuda a lo largo de mi carrera.

Al Dr. Manuel Ramírez Cardoce por ser mi tutor de tesis, por su apoyo , paciencia y guiarme en este proceso.

Al señor Jose Castro Cordero por su ayuda incondicional para la conclusión de este proyecto.

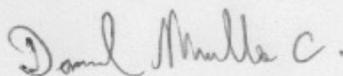
A mi amiga de residencia Raquel Brenes Nuñez por todo su apoyo y amistad desde el inicio de la especialidad.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.



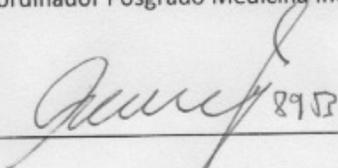
---

**Dra. Flory Morera González**  
Directora del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



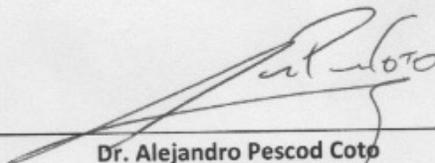
---

**Dr. Daniel Murillo Castro**  
Coordinador Posgrado Medicina Interna



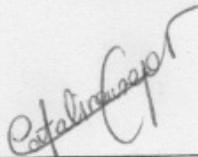
---

**Dr. Manuel Ramírez Cardoce**  
Tutor académico



---

**Dr. Alejandro Pescod Coto**  
Lector



---

**Catalina Conejo Vargas**  
Sustentante

## Contenido

1.1 Identificación del Problema .....	¡Error! Marcador no definido.
2.1 Marco Referencial .....	2
2.1.1 Antecedentes históricos.....	4
1.2.4. Neuro 9®.....	7
1.3. Problema de Investigación.....	7
Criterios de Inclusión y Exclusión .....	8
1.4. Objetivos.....	8
1.4.1 Objetivo General .....	8
1.4.2 Objetivos Específicos .....	9
1.5. Alcances y Limitaciones.....	9
1.5.1 Alcances .....	9
1.5.2 Limitaciones.....	9
CAPÍTULO II.....	10
PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO .....	10
2.1 Tipo de Investigación .....	11
2.1.1 Finalidad de la Investigación.....	11
2.1.2 Delimitación espacial y temporal.....	11
2.1.2.1 Delimitación espacial.....	11
2.1.2.2 Delimitación temporal.....	11
2.1.3 Marco de la Investigación .....	11
2.1.4 Enfoque de la Investigación. ....	12
2.2 Sujetos y Fuentes de información.....	12
2.2.1 Sujetos .....	12
2.2.2 Muestreo .....	13
2.2.3 Variables estudiadas .....	13
2.2.4 Fuentes de Información.....	14
2.2.5. Técnicas e Instrumentos para recolectar datos e información .....	15
CAPÍTULO III.....	16
RESULTADOS .....	16
Tabla 5.....	27

<b>Distribución de los factores asociados a mortalidad .....</b>	<b>27</b>
<b>.....</b>	<b>27</b>
<b>CAPÍTULO IV .....</b>	<b>28</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>28</b>
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>31</b>
<b>4.1.1 Conclusiones.....</b>	<b>32</b>
<b>4.1.2 Recomendaciones .....</b>	<b>33</b>

## Resumen

### **“Epidemiología de la Meningitis diagnosticada por técnicas moleculares”**

**Propósito de la revisión:** Conocer la epidemiología de los pacientes que ingresan al SEM y Hospitalización del HSJD con síntomas y signos compatibles con meningitis a los cuales se les realizó una punción lumbar con el fin de lograr identificar tempranamente los pacientes que pueden presentar complicaciones y manejarlos de forma oportuna en un futuro.

**Metodología:** Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos PubMed, Up To Date, Dynamed y SIBDI, en los sitios web Continuum Lifelong Learning infection diseases, Medscape , así como en la bibliografía recomendada por el Posgrado de Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica. La técnica utilizada en este estudio para obtener la información es la hoja de recolección de datos, que consta de 26 ítemes. Estos están diseñados y enfocados para responder a los cuestionamientos que surgen en dicho trabajo de investigación. Esta hoja de recolección de datos contempla distintas variables que son parte del expediente clínico de cada paciente, con el objetivo de hacer una recopilación de datos amplia, ágil y de una forma eficiente, que ayudará a entender mejor la temática propuesta por el trabajo de investigación.

**Conclusión:** La rápida disponibilidad de los resultados en comparación con los métodos de cultivo tradicionales podría tener un impacto significativo en el manejo del paciente, mejorando las decisiones respecto a su tratamiento, y a la implementación de planes de prevención para dila transmisión, sumado a la posibilidad de cubrir un amplio espectro de patógenos en una sola prueba.

**Palabras clave:** meningitis, líquido cefalorraquídeo, técnicas moleculares.

## Índice de tablas y gráficos

Gráfico 1.....	17
Distribución por sexo de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019.....	17
Tabla 1.....	18
Distribución de la edad, tiempo a diagnóstico, tiempo a PL y estancia hospitalaria de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019.....	18
Tabla 2.....	19
Características clínicas de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019.....	19
Gráfico 2.....	20
Distribución de las manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019.....	20
Tabla 3.....	21
Distribución de las comorbilidades de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019.....	21
Tabla 4.....	23
Características de los estudios realizados a los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019.....	23
Gráfico 3.....	25
Distribución de los resultados del FilmArray de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019.....	25
Gráfico 4.....	26
Distribución de los resultados del Neuro9 de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019.....	26
Tabla 5.....	27
Distribución de los factores asociados a mortalidad.....	27



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Catalina Conejo Vargas, con cédula de identidad 1117 20380, en mi condición de autor del TFG titulado Epidemiología de la Meningitis diagnosticada por técnicas moleculares en 105 pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios en período de julio 2018 a junio 2019

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Catalina Conejo Vargas

Número de Carné: 669633 Número de cédula: 1117 20380

Correo Electrónico: mcatoconejo@gmail.com

Fecha: Agosto 2020 Número de teléfono: 88727225

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Manuel Ramirez Cardoche

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

# **CAPITULO I**

## **INTRODUCCION**

## **1.1 Identificación del problema**

Las infecciones del sistema nervioso central presentan una elevada mortalidad y morbilidad. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, estos valores continúan siendo altos. Pueden ser causadas por diferentes microorganismos, incluyendo bacterias, virus, hongos y protozoos. Su presentación clínica puede ser en forma de meningitis, encefalitis, abscesos cerebral o epidural, o infecciones de las derivaciones de líquido cefalorraquídeo <sup>(1)</sup>

El curso clínico puede ser agudo, subagudo o crónico, dependiendo del organismo causal y de la localización de la infección. Los viajes suponen un riesgo de infección por agentes no autóctonos como robovirus y arbovirus, y se necesitan nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos. Para mejorar el pronóstico de estos pacientes se necesitan métodos de diagnóstico rápido, así como tratamiento antimicrobiano temprano y dirigido <sup>(1)</sup>

## **2.1 Marco Referencial**

La muestra clínica y el procedimiento de su recogida, así como su transporte al laboratorio varía según el tipo de infección; existen excelentes revisiones generales sobre este aspecto.

El LCR de un paciente con sospecha de meningitis es una muestra clínica prioritaria en un laboratorio de microbiología y debe procesarse de manera inmediata. Siempre que sea posible, el LCR debe obtenerse antes de la instauración del tratamiento antibiótico, si bien los procedimientos diagnósticos no deben retrasar jamás su comienzo. La toma debe realizarse con las máximas condiciones de asepsia para evitar su contaminación, y no debe ponerse nunca en contacto con antisépticos o desinfectantes <sup>(2)</sup>.

La evaluación por el laboratorio es compleja, en parte porque el diagnóstico diferencial es amplio y los signos y síntomas clínicos no son organismo-específicos según los antecedentes, el examen físico y los hallazgos del líquido cefalorraquídeo

(LCR), los pacientes pueden clasificarse en meningitis bacteriana probable, meningitis viral probable o indeterminada <sup>(2)</sup>.

Muchos pacientes entran en la categoría indeterminada, debido a la falta de especificidad de presentar síntomas y signos y porque cada hallazgo de LCR tomado de forma aislada, a menudo muestra una superposición significativa entre los pacientes con meningitis viral y bacteriana.

Siempre que sea posible, la muestra se repartirá en dos tubos estériles, uno para el análisis bioquímico y otro para el estudio microbiológico, seleccionando siempre el más turbio para microbiología <sup>(3)</sup>.

Las muestras obtenidas por punciones traumáticas o las procedentes de pacientes con hemorragia subaracnoidea pueden coagularse, debido al alto contenido hemático, dificultando el recuento celular.

Otras muestras para el diagnóstico de infecciones del SNC son el pus obtenido de abscesos cerebrales y más infrecuentemente el tejido obtenido por biopsia de lesiones nodulares o granulomatosas <sup>(3)</sup>.

Es muy importante especificar claramente, las determinaciones que se solicitan: bacterias convencionales, micobacterias, hongos, virus o parásitos. Debe tenerse en cuenta que cada una de ellas precisa técnicas específicas y consume una parte de la muestra. Para el estudio de bacterias o virus se necesita 1 ml en cada caso, y si además se quieren investigar hongos o micobacterias es necesario disponer de 2 ml adicionales para cada uno de estos estudios e idealmente llegar a los 10 ml en total. Sin embargo, dada la dificultad y riesgo que comporta la obtención del LCR, cualquier cantidad debe ser aceptada. <sup>(3)</sup>

### **2.1.1 Antecedentes históricos**

Su incidencia anual reportado en otras latitudes ronda al menos 4-6 casos por cada 100 000 adultos (mayores de 16 años); hay estudios más recientes que señalan cifras de menor incidencia, de hasta 2 por cada 100 000<sup>(2)</sup>

En cuanto a la realidad nacional en el 2013 se reportó un total de 281 casos en la población general, con incidencia de 5.96 casos por cada 100 000 habitantes, y si se analiza únicamente en adultos (sujetos mayores de 15) se obtienen un total de 105 casos, con incidencia de 2.22 casos por cada 100 habitantes; cifras similares a las reportadas por Bhimraj en EEUU<sup>(2)</sup>.

Históricamente, a inicios de 1900s se reportaron tasas de muerte de 8 a 10 por cada 10 personas, es decir la mortalidad fue de hasta el 100%; en las primeras dos decenas del siglo anterior previo a la utilización de los antibióticos, se describió el uso de anticuerpos equinos contra meningococo vía intratecal; sin embargo, fue hasta mediados de los 1930s que se empleó el uso de antibacterianos, lo cual mejoró la tasa de sobrevivencia de los pacientes.

En Costa rica se reportó para el 2013 mortalidad de 0.45 por cada 100 000 habitantes<sup>(2)</sup> .

### 2.1.2 Técnicas moleculares

Los métodos moleculares son particularmente adecuados para el diagnóstico de infecciones del sistema nervioso central (SNC) porque el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el tejido espinal y cerebral son sitios corporales normalmente estériles, donde cualquier evidencia de un microorganismo es probable que presente infección e infecciones, cuando presenta, son típicamente monomicrobianos <sup>(4,5,6)</sup>.

Además, el LCR generalmente carece de inhibidores comunes de los métodos de amplificación de ácido nucleico (p. Ej., Reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) como el hemo, las endonucleasas y las exonucleasas que pueden conducir a resultados falsos negativos <sup>(6)</sup>.

El diagnóstico por los métodos convencionales, que incluyen tinción de Gram, cultivos, detección de antígenos y PCR patógeno-específicas del LCR, se ve obstaculizado por el tiempo de obtención de resultados y la baja sensibilidad o especificidad, además de la necesidad de contar con un volumen de muestras significativo para poderlos llevar a cabo. Esto puede provocar un retraso en la administración de una terapia efectiva y, por otro lado, a la administración de terapia empírica innecesaria<sup>(6)</sup>.

### 2.1.3. FilmArray®

Las infecciones del Sistema Nervioso Central incluyendo meningitis y encefalitis, llevan a una significativa morbilidad, mortalidad y altos costos en salud. La evaluación por el laboratorio es compleja, en parte porque el diagnóstico diferencial es amplio y los signos y síntomas clínicos no son organismo-específicos<sup>(5,6,7)</sup>.

El Panel de Meningitis FilmArray® (Panel ME FilmArray) de BioFire Diagnostics – BioMérieux, es un ensayo aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos en octubre de 2015, que permite una detección rápida y simultánea de los 14 agentes patógenos más comunes (6 bacterias, 7 virus y 1 levadura) responsables

de la meningitis o encefalitis adquirida en comunidad, por biología molecular, en aproximadamente una hora y a partir de una única muestra de LCR (200µl)<sup>(7)</sup>.

Se lleva a cabo en el equipo FilmArray®, el cual es un sistema cerrado automatizado de PCR en tiempo real múltiple, el cual utiliza un cartucho plástico de uso único con diferentes compartimientos, estos incluyen todos los reactivos para realizar la extracción de los ácidos nucleicos, una PCR múltiple inicial seguida por reacciones de PCR específicas para la detección de diferentes patógenos <sup>(7)</sup>

**Listado de patógenos que detecta el kit**

<b>Bacterias</b>	<b>Virus</b>	<b>Levadura</b>
<i>Escherchia 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)	

La rápida disponibilidad de los resultados en comparación con los métodos de cultivo tradicionales podría tener un impacto significativo en el manejo del paciente, mejorando las decisiones respecto a su tratamiento, y a la implementación de planes de prevención para la transmisión, sumado a la posibilidad de cubrir un amplio espectro de patógenos en una sola prueba <sup>(6,7)</sup>.

#### **1.2.4. Neuro 9®**

FTD Neuro 9® es el test in vitro para la detección ácidos nucleicos virales y es de gran ayuda en la evaluación de infecciones como adenovirus, cytomegalovirus, virus Epstein Barr, virus herpes simple 1 y 2, virus varicela zoster, enterovirus, virus herpes 6 y 7 y parvovirus B19 <sup>(8)</sup>

### **1.3. Problema de Investigación**

**¿Cuál es el perfil epidemiológico, clínico y microbiológico de los pacientes con diagnóstico confirmado de meningitis a través de técnicas moleculares FilmArray® y Neuro9®?**

El procesamiento de las muestras de LCR siempre debe ser considerado como una urgencia clínica y microbiológica <sup>(8,9)</sup>. Se deben realizar los procedimientos microbiológicos que proporcionen información clínica relevante en el menor tiempo posible. El diagnóstico precoz y el tratamiento de la meningitis son muy importantes para reducir su mortalidad y morbilidad. En pacientes con sospecha de meningitis, la detección temprana de los agentes responsables puede ser posible con métodos moleculares, como la PCR. <sup>(7,8)</sup>

El diagnóstico temprano de la misma, continúa siendo vital para la evolución de los pacientes” <sup>(9)</sup>. Y esto se basa en una buena historia clínica y un examen físico adecuado, elementos vitales para cualquier diagnóstico médico, la punción lumbar, aunque rudimentaria continúa siendo la norma ideal para la confirmación del diagnóstico de esta patología, por lo cual no se debe dudar en utilizarla si el caso lo amerita.

Se pueden obtener importantes beneficios económicos al evitar el uso innecesario de antibióticos y las hospitalizaciones mediante la detección temprana de los agentes microbianos <sup>(9)</sup>.

## **Criterios de Inclusión y Exclusión**

Criterios de inclusión:

- Mayores de 12 años.
- Sexo: sin distinción de género
- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: no se realizará distinción por grupo especiales, pues el objetivo es incluir a la totalidad de pacientes que hayan sido estudiado por meningitis en el periodo de análisis.
- Pruebas de laboratorio y gabinete: pacientes estudiados por meningitis a quienes se les haya realizado punción lumbar y panel molecular (FilmArray y Neuro9) de julio 2018 a junio 2019.
- Otros: pacientes estudiados por meningitis que hayan sido atendidos en los Servicios de Hospitalización y Emergencias del Hospital San Juan de Dios en el período de julio 2018 a junio del 2019.

Criterios de exclusión:

- Que no se tenga acceso al expediente o información incompleta.

## **1.4. Objetivos**

### **1.4.1 Objetivo General**

Caracterizar el perfil epidemiológico, clínico y microbiológico de los pacientes estudiados con diagnóstico confirmado por meningitis a través de FilmArray y Neuro9 en los Servicios de Hospitalización y Emergencias del Hospital San Juan de Dios en el período de julio 2018 a junio del 2019.

### **1.4.2 Objetivos Específicos**

- a) Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en los Servicios de Hospitalización y Emergencias del Hospital San Juan de Dios en el período de julio 2018 a junio del 2019.
  
- b) Caracterizar valores de los diferentes parámetros medidos en el análisis del líquido cefalorraquídeo de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en los Servicios de Hospitalización y Emergencias del Hospital San Juan de Dios en el período de julio 2018 a diciembre del 2018.
  
- c) Detallar los resultados obtenidos a partir del perfil de FilmArray y Neuro9 realizado a líquido cefalorraquídeo de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en los Servicios de Hospitalización y Emergencias del Hospital San Juan de Dios en el período de julio 2018 a junio del 2019.

## **1.5. Alcances y Limitaciones**

### **1.5.1 Alcances**

Conocer la epidemiología de los pacientes que ingresan al SEM y Hospitalización del HSJD con síntomas y signos compatibles con meningitis a los cuales se les realizó una punción lumbar con el fin de lograr identificar tempranamente los pacientes que pueden presentar complicaciones y manejarlos de forma oportuna en un futuro.

### **1.5.2 Limitaciones**

La mayor limitación del estudio es que al ser retrospectivo los datos deben tomarse del expediente clínico y en muchas ocasiones no están completos. Así mismo la información se consigna de manera diferente de acuerdo al médico que valoró al paciente.

# **CAPÍTULO II**

## **PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO**

## **2.1 Tipo de Investigación**

Es un estudio retrospectivo y observacional de pacientes con sospecha de meningitis sometidos a pruebas moleculares tempranas de la ang, el fin de diagnóstico temprano del agente causante de meningitis, mediante la realización de punción lumbar en el Servicio de Emergencias y Hospitalización del Hospital San Juan de Dios. El estudio se basó en la revisión de expedientes clínicos.

### **2.1.1 Finalidad de la Investigación**

Interesa conocer los diferentes parámetros de los resultados de la punción lumbar, mediante las técnicas moleculares FilmArray y Neuro9. y las características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados por meningitis en el Servicio de Emergencias y Hospitalización del HSJD con la finalidad de mejorar el abordaje, el tratamiento oportuno y el desenlace.

### **2.1.2 Delimitación espacial y temporal**

#### **2.1.2.1 Delimitación espacial.**

Esta investigación se realizó en el Servicio de Emergencias y Hospitalización del Hospital San Juan de Dios, de la provincia de San José.

#### **2.1.2.2 Delimitación temporal.**

Los datos de los pacientes estudiados en la investigación proceden del segundo semestre de 2018 y primer semestre de 2019. Mientras que la recolección y análisis de la información se realizó en febrero de 2020 y junio de 2020.

### **2.1.3 Marco de la Investigación**

**Mega:** Mayores de 12 años de área de adscripción del HSJD.

**Macro:** Mayores de 12 años que ingresaron al Servicio de Emergencias y Hospitalización del HSJD.

**Micro:** Mayores de 12 años que se les realizó punción lumbar en el Servicio de Emergencias y Hospitalización del HSJD

#### **2.1.4 Enfoque de la Investigación.**

Es una investigación de tipo cuantitativa, ya que interesa medir y definir las características de los resultados de las pruebas moleculares FilmArray y Neuro9 para el diagnóstico de meningitis, al igual que la forma en como actuó el servicio en dicho espacio de tiempo, y el abordaje de los pacientes durante su estancia en emergencias y hospitalización. *"El enfoque cuantitativo utiliza la recolección y análisis de los datos para contestar preguntas de investigación y probar hipótesis establecidas previamente y confía en la medición numérica..."*<sup>1</sup>

De esto se desprende que la investigación está dirigida a la epidemiología de los pacientes ingresados con sospecha clínica de meningitis; las características encontradas en dichos pacientes.

## **2.2 Sujetos y Fuentes de información**

### **2.2.1 Sujetos**

#### **Criterios de inclusión:**

- Rango de edad: a partir de los 12 años
  - Sexo: sin distinción de sexo.
  - Etnia: sin distinción de etnia.
-

- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: No se realizará distinción por grupo especiales, pues el objetivo es incluir a la totalidad de pacientes que hayan sido estudiado por meningitis en el periodo de análisis.
- Pruebas de laboratorio y Gabinete: pacientes estudiados por meningitis a quienes se les haya realizado punción lumbar y panel de Filmarray en el período julio 2018 a junio del 2019.
- Otros: Pacientes estudiados por meningitis que hayan sido atendidos en los Servicios de Hospitalización y Emergencias del Hospital San Juan de Dios en el período de julio 2018 a junio del 2019.

#### **Criterios de exclusión:**

- Que no se tenga acceso al expediente.

#### **2.2.2 Muestreo**

No se realiza muestreo, ya que se realiza sobre el total de la población, según los criterios de inclusión y exclusión establecidos e ingresados al servicio de emergencias y hospitalización, a quienes se les realizó punción lumbar.

#### **2.2.3 Variables estudiadas**

- Fecha de nacimiento
- Género
- Edad
- Fecha de inicio de síntomas
- Fecha de diagnóstico
- Tipo de cuadro
- Presentación
- Enfermedades asociadas
- Fecha de punción lumbar

- Tiempo estimado para realización de punción lumbar
- Lugar de realización de la punción lumbar
- FilmArray
- Fecha de FilmArray
- Resultado del FilmArray
- Neuro9
- Fecha de Neuro9
- Resultado del Neuro9
- Cultivos
- Tipo de infección
- Realización de TAC
- Resultado del TAC
- Fecha de ingreso
- Fecha de egreso
- Presencia de complicaciones
- Complicaciones
- Condición de egreso

#### **2.2.4 Fuentes de Información.**

La información para la investigación ha sido recopilada de múltiples y distintas fuentes; de forma principal los expedientes clínicos de los pacientes a quienes se les realizó punción lumbar en el servicio de emergencias y hospitalización.

Estos, brindan la información necesaria de las características asociadas. De igual forma se hizo uso de fuentes secundarias, como lo son registros de las bases

microbiológicas y moleculares de las divisiones de Biología Molecular y Microbiología del Laboratorio Clínico del HSJD.

### **2.2.5. Técnicas e Instrumentos para recolectar datos e información**

La técnica utilizada en este estudio para obtener la información es la hoja de recolección de datos, que consta de 26 ítemes. Estos están diseñados y enfocados para responder a los cuestionamientos que surgen en dicho trabajo de investigación.

Esta hoja de recolección de datos contempla distintas variables que son parte del expediente clínico de cada paciente, con el objetivo de hacer una recopilación de datos amplia, ágil y de una forma eficiente, que ayudará a entender mejor la temática propuesta por el trabajo de investigación.

### **2.2.6 Análisis de resultados**

Los resultados se analizan en el paquete de Excel, se realizan de acuerdo con los datos porcentuales obtenidos de los registros utilizados.

# **CAPÍTULO III**

## **RESULTADOS**

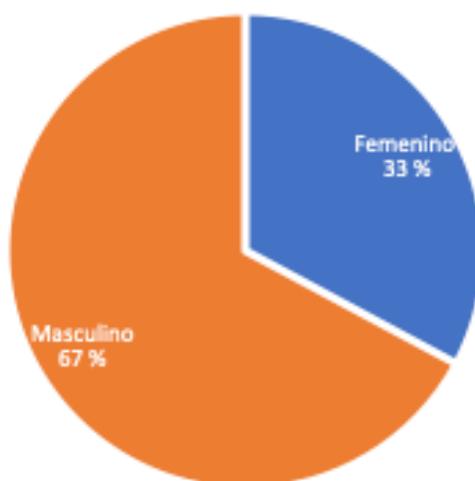
### 3.1 Resultados

Se obtuvo una población de 134 pacientes.

**Gráfico 1.**

**Distribución por sexo de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019.**

**(N=134)**



Fuente: Elaboración propia, Expedientes Clínicos HSJD

En cuanto a la distribución del sexo al que pertenecen los pacientes, se evidencia que los hombres superan en porcentaje a las mujeres con una relación de 2:1.

**Tabla 1.**

**Distribución de la edad, tiempo a diagnóstico, tiempo a PL y estancia hospitalaria de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019.**

**(N=134)**

	<b>Edad en años.</b>	<b>Tiempo al diagnóstico en horas</b>	<b>Tiempo a la PL en horas</b>	<b>Estancia en días</b>
Media	49,5	14,2	14,1	23,7
Desv Std	19,3	36,7	33,4	44,6
Mínimo	13,3	0,0	0,0	-22,0
Máximo	97,3	362,0	240,0	323,0
P25	34,7	1,0	2,0	9,0
P50	49,2	4,5	3,5	14,0
P75	65,6	12,5	13,8	24,5

Fuente: Elaboración propia, Expedientes Clínicos HSJD

En la tabla 1 se muestra que los pacientes tienen una media de edad que se encuentra entre los 49,5 años, y que un 75% de la población es mayor o menor a 65,6 años.

Tabla 2.

**Características clínicas de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019. (N=134)**

Variable	Cantidad (n=134)	%
<b>Tipo de cuadro</b>		
Agudo	77	57%
Subagudo	16	12%
Crónico	26	19%
Sin datos	15	11%
<b>Tipo de infección</b>		
Comunitaria	63	47%
Nosocomial	6	4%
Sin datos	65	49%
<b>Complicaciones de la meningitis</b>		
No	132	99%
Sí	2	1%
<b>Condición de egreso</b>		
Vivo	108	81%
Fallecido	26	19%

Fuente: Elaboración propia, Expedientes Clínicos HSJD

Según la distribución como se ve en la tabla 2 la mayoría de los pacientes antes de consultar presentaron cuadro agudo, seguido de cuadro crónico y finalmente subagudo.

Un porcentaje importante de la población corresponde a infección comunitaria, mientras que la minoría es de origen nosocomial.

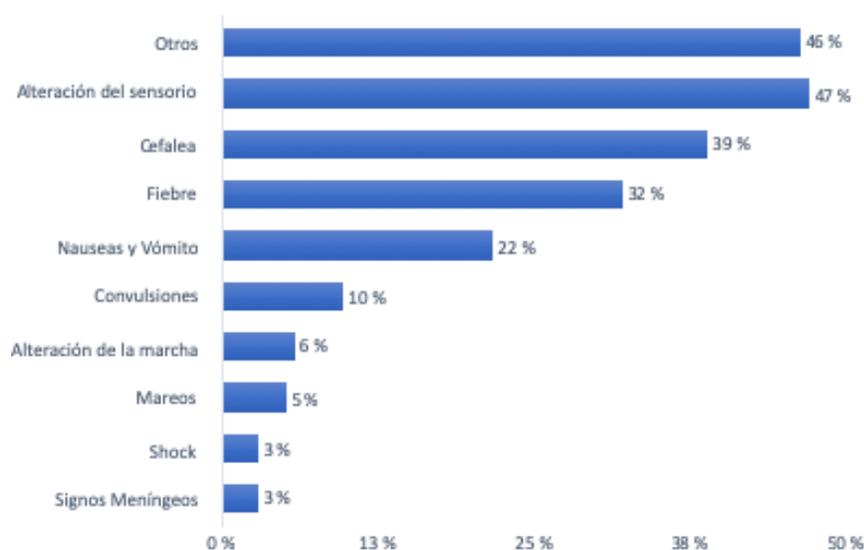
En un alto porcentaje no se logró establecer el origen o tipo de infección.

En el 99% de los pacientes no se presentaron complicaciones, dos pacientes sí presentaron complicaciones y estas fueron: estatus epiléptico y recaída.

Finalmente cabe destacar que la mortalidad apenas es de un 19%

### Gráfico 2.

**Distribución de las manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019. (N=134)**



Fuente: Elaboración propia, Expedientes Clínicos HSJD

Tal y como se muestra la alteración del sensorio representa un porcentaje significativo en cuanto a manifestaciones clínicas de los pacientes, seguido de cefalea y fiebre.

**Tabla 3.**

**Distribución de las comorbilidades de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019. (N=134)**

<b>Comorbilidades</b>	<b>Cantidad (n=134)</b>	<b>%</b>
HTA	42	31%
DM	33	25%
HIV	28	21%
Sin tratamiento	22	16%
Con tratamiento	6	4%
Posquirúrgico	6	4%
Farmacológico	3	2%
Neoplasia	3	2%
Inmunocompromiso	2	1%
Trasplante	0	0%
Otro	46	34%

Fuente: Elaboración propia, Expedientes Clínicos HSJD

Se describe la distribución de las comorbilidades donde se evidencia más frecuente la HTA y la DM, siendo las menos frecuentes las correspondiente a eventos complicaciones posquirúrgicas, en orden de presentación son: exposición de cateter de DVP distal, drenaje de hematoma epidural, fistula dural.

La presencia en la población de tratamiento farmacológico corresponde con quimioterapia, siguiendo con la minoría de comorbilidades en cuanto a neoplasias estas corresponden a: dos neoplasias sólidas cerebrales y una lesión litíca.

Y con dos pacientes inmunocomprometidos, los cuales corresponden con patologías de tipo vasculítico.

Además, como otras comorbilidades entre ellas: Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, enfermedades psiquiaticas.

Tabla 4.

**Características de los estudios realizados a los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019. (N=134)**

<b>Variable</b>	<b>Cantidad (n=134)</b>	<b>%</b>
<b>Lugar de realización de la PL</b>		
Emergencias	52	39%
Hospitalización	76	57%
Consulta externa	1	1%
No indica	5	4%
<b>FilmArray</b>		
No se realizó	104	78%
Sí se realizó	30	22%
Negativo	20	67%
Positivo	10	33%
<b>Neuro 9</b>		
No se realizó	25	19%
Sí se realizó	109	81%

Negativo	80	73%
Positivo	29	27%
<b>Cultivo</b>		
Bacteriano	49	37%
Viral	124	93%
Otro	1	1%
<b>TAC</b>		
No se realizó	20	15%
Sí se realizó	114	85%
Normal	73	64%
Con lesiones	41	36%

Fuente: Elaboración propia, Expedientes Clínicos HSJD

En un alto porcentaje de pacientes la realización de la punción lumbar fue en el servicio de Hospitalización.

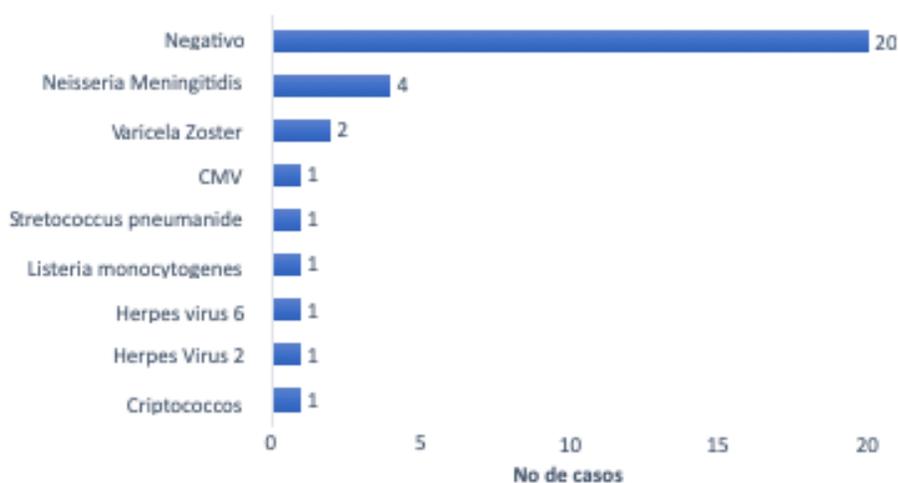
En cuanto a la revisión de punción lumbar la variable característica con un alto porcentaje orientado hacia un proceso viral, inclinándose hacia un proceso bacteriano la minoría.

En la población la realización de la prueba Film Array fue menos frecuente que la Neuro9. Cabe destacar que ambas pruebas fueron aplicadas a los pacientes el porcentaje oscila alrededor del 30%.

A la mayoría de los pacientes se les realizó TAC, 2/3 de la población no presentaron lesiones.

**Gráfico 3**

**Distribución de los resultados del FilmArray de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019. (N=30)**

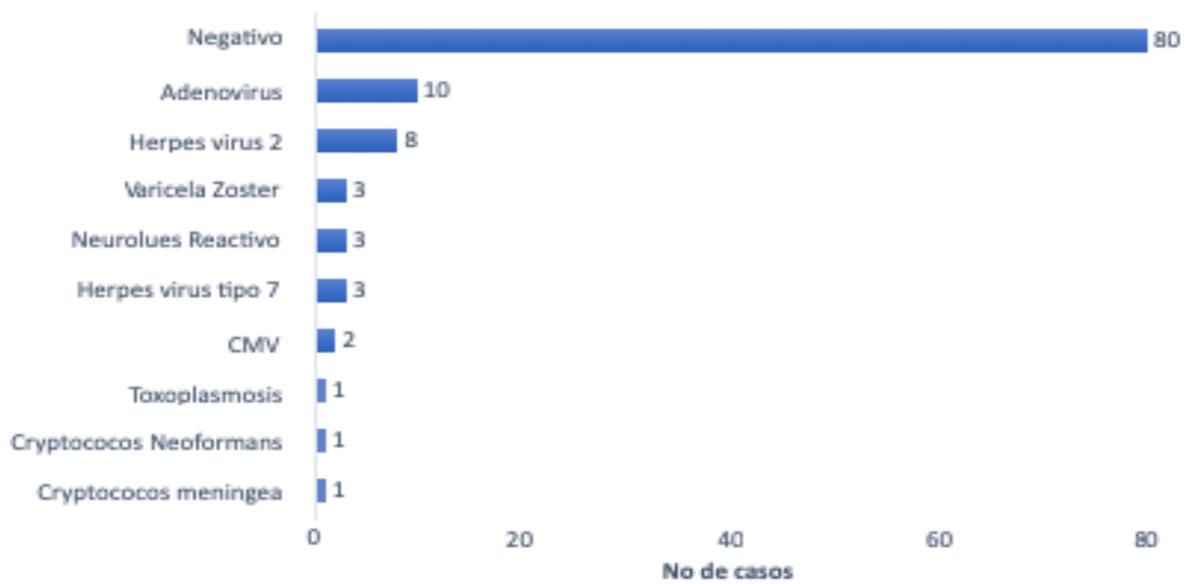


Fuente: Elaboración propia, Expedientes Clínicos HSJD

En el gráfico 3 se muestran los resultados de la realización de la prueba FilmArray®, hubo gran variedad alrededor de 8 posibles gérmenes, siendo el más frecuente Neisseria Meningitidis. seguido de Varicela Zoster, le siguen en conjunto CMV, Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes, Herpes virus 6, Herpes Virus 2 y Criptococcus.

Gráfico 4.

**Distribución de los resultados del Neuro9 de los pacientes estudiados por meningitis, atendidos en el Hospital San Juan de Dios, en el período de julio 2018 a junio del 2019. (N=134)**



Fuente: Elaboración propia, Expedientes Clínicos HSJD

El Gráfico anterior muestra los gérmenes detectados los más frecuentes Adenovirus y Herpes Virus tipo 2.

Pese a los datos anteriormente recolectados, no se puede establecer la concordancia de los dos métodos en relación con los gérmenes detectados, ya que, no todos los pacientes tenían las dos pruebas.

**Tabla 5**  
**Distribución de los factores asociados a mortalidad (N=134).**

Variable	Odds ratio	IC 95%	Valor de p
Alteración del sensorio (+)	4,67	1,67 13,04	0,003
DM (+)	3,47	1,31 9,14	0,012
Cultivo bacteriano (+)	0,26	0,08 0,81	0,020

Fuente: Elaboración propia, Expedientes Clínicos HSJD

Se realizó la regresión logística multivariada para evaluar los factores asociados a mortalidad, siendo asociados de forma estadísticamente significativa la alteración del sensorio, la DM y PL con características bacterianas.

En el caso de la presencia de alteración del sensorio, la probabilidad es de un 4,67%, seguida de DM con 3,47% y en el caso de obtener un cultivo bacteriano hay un riesgo reducido, ya que, el Odds ratio es de apenas un 0,26% en comparación de las demás variables.

# **CAPÍTULO IV**

## **DISCUSIÓN**

Después de analizar los resultados antes expuestos, extraídos de la tabla de recolección de datos, se puede mencionar, como puntos importantes los siguientes:

El mayor número de pacientes presentaron una condición clínica compatible con cuadro agudo, concordante con lo descrito en estudios<sup>(9)</sup>.

En cuanto a las manifestaciones clínicas la alteración del sensorio ocupa el primer lugar, presentándose en el 47% de los pacientes, es importante señalar que los pacientes en su mayoría consultaron con signos inespecíficos y no síntomas pivotaes, tales como los describe la literatura<sup>(9)</sup>. Además, los signos meníngeos se presentan en poco porcentaje, coincidiendo con la literatura<sup>(9)</sup>.

Llama la atención que en la totalidad de los pacientes las comorbilidades asociadas prevalecieron HTA y DM, siendo las que ocupan primer y segundo lugar respectivamente en dicha población. En este estudio en concordancia con la literatura se evidenció como dichas enfermedades son factores que pueden predisponer a la meningitis y se ha observado más en caso de meningitis de origen nosocomial.<sup>(9)</sup>

También es importante señalar la presencia del HIV, ocupando un 21%, sin dejar de lado el hecho de que la mayoría de los pacientes se encontraban sin tratamiento antiretroviral, aquí es muy importante recordar que la gran mayoría de los casos de meningitis criptocócica se detectan en pacientes con SIDA y un recuento de CD4<100 células/microL<sup>(10,11)</sup>. En el año 2008 se estimó un aproximado de casi un millón de casos de meningoencefalitis criptocócica en todo el mundo, actualmente ha disminuido con la amplia disponibilidad de medicamentos antiretrovirales. Sin embargo, la enfermedad criptocócica sigue siendo una causa principal de mortalidad en el mundo. El diagnóstico y tratamiento tempranos pueden ayudar a reducir la mortalidad<sup>(12,13,14)</sup>.

Se documentó un alto porcentaje de la realización de la punción lumbar en el Servicio de Hospitalización del HSJD, este fenómeno se da por varias razones detectadas en el presente estudio tales como: historia clínica incompleta lo que lleva a solicitar estudios clínicos de laboratorio y gabinete antes que la punción lumbar; los hallazgos de laboratorio, los cuales muchas veces son inespecíficos, se ingresa al paciente para así finalizar con los estudios. Determinándose en esta población una duración de aproximadamente 14 horas para realizar la PL.

En la prueba FilmArray® cuatro pacientes obtuvieron resultados positivos para Neisseria Meningitidis, dicha incidencia a nivel mundial ha disminuido asociada probablemente con la vacunación, en el 2018 la incidencia fue de 0,10 por 100,000m personas.<sup>(15,16)</sup>

Con respecto a las complicaciones suscitadas en la población, se presentan en 2 pacientes, las cuales correspondieron a estatus convulsivo y recaída de la infección, en ambos pacientes no se constató la presencia de virus del herpes simple, el cual se asocia con tasas altas de meningitis aséptica de hasta un 25%.<sup>(17,18)</sup>

En cuanto a los resultados de la prueba Neuro9 el Adenovirus sobresale como diagnóstico principal con un total de 10 pacientes, con respecto a dichos resultados, según los estudios la afectación neurológica puede ser una manifestación primaria o asociada con cuadros de neumonía severa, cabe destacar que se presenta de manera ocasional<sup>(19)</sup>

# **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **4.1.1 Conclusiones.**

La información recopilada sobre la edad, el género, diagnóstico de ingreso, tiempo de síntomas y tiempo para realizar la punción lumbar, comorbilidades agregadas con o sin tratamiento, estudios realizados permiten tratar el tema de diagnóstico temprano e instauración de tratamiento en los pacientes con diagnóstico de meningitis. Con base en ello, se llega a las siguientes conclusiones:

- La principal molestia que aquejan los pacientes al ingreso del Servicio de Emergencias es alteración del sensorio, muy por encima de otra sintomatología.
- La principal tipología es viral (tomando en consideración ambos páneces)
- Más del 90% de los pacientes que consultaron fueron diagnosticados en el Servicio de Hospitalización. Esto se puede explicar, debido a que, la presentación de los síntomas fue inespecífica.
- Dentro de los principales resultados en las pruebas realizadas los virus Adenovirus y Neisseria Meningitis ocupan primer y segundo diagnóstico en la población.
- La principal etiología infecciosa es de origen nosocomial.

#### 4.1.2 Recomendaciones

Con base en las conclusiones y en la experiencia desarrollada con el estudio, se proponen las siguientes recomendaciones:

- Implementar algoritmo diagnóstico en el Servicio de Emergencias que especifique la ruta por seguir en el abordaje de pacientes con sospecha de meningitis.
- Priorizar la realización de la punción lumbar en los dichos pacientes y enviar prontamente panel viral ante la clínica sugestiva de dichas etiologías.
- Conocer los distintos métodos diagnósticos hoy disponibles en nuestros centros, esto con el fin de brindar una atención de calidad a los pacientes.
- Conocer la serie de exámenes que se pueden realizar y hacer uso de ellos adecuadamente tanto en tiempo de realización, como en dar uso adecuado de los recursos.
- El HSJD cuenta con:
  - LCR compatible con meningitis bacteriana: se le realiza -sin solicitud médica expresa- panel de FilmArray
  - LCR compatible con meningitis linfocitaria o aséptica: se le realiza -sin solicitud médica expresa- panel N9
  - LCR acelulares, pero con diagnóstico o clínica de meningitis y factores de inmunosupresión o a solicitud médica expresa, se realiza alguno de los 2 paneles (principalmente N9)

- Se debe realizar una tomografía computarizada de la cabeza, antes de la punción lumbar en pacientes adultos con sospecha de meningitis bacteriana que tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo como estado inmunocomprometido, antecedentes de enfermedad del sistema nervioso central (SNC), nueva convulsión de inicio (dentro de una semana de la presentación), papiledema, nivel anormal de conciencia, déficit neurológico focal.
- Se recomienda profundizar en la historia clínica y en conocer los posibles factores de riesgo, para identificar pacientes con riesgo aumentado de complicaciones.
- Los signos y síntomas de presentación de la meningitis de etiología viral no son distintivos.
- Finalmente el retraso de la instauración del tratamiento aumentaría la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

## 5. Bibliografía de consulta

1. Bhimraj, A. (2012). Acute community-acquired bacterial meningitis in adults: An evidence-based review. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 79, 6, 393-400.
2. Debiassi RL, Tyler KL. Métodos moleculares para el diagnóstico de encefalitis viral. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 903.
3. Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Mylonakis E. Actualización sobre la epidemiología y el tratamiento de la meningitis criptocócica. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 783.
4. Detección por PCR en tiempo real de las bacterias y virus más comunes que causan meningitis. 1 de abril de 2017; 63 (4): 827-832. doi: 10.7754 / Clin.Lab.2016.160912
5. FDA allows marketing of the first nucleic acid-based test to detect multiple pathogens from a single sample of cerebrospinal fluid- FDA press release, October 8, 2015
6. Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N. y Aster, J. (2010). *Robbins y Cotran: Patología Estructural y funcional*, (8o ed). Barcelona, España: Elsevier. Pp 1299-1301.
7. Lazoff M. Meningitis. *E-medicine.com*. 25 de julio de 2005
8. Lazoff M. Meningitis. *E-medicine.com*. 25 de julio de 2005
9. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, et al. Evaluación multicéntrica de BioFire FilmArray Panel de meningitis / encefalitis para la detección de bacterias, virus y levaduras en muestras de líquido cefalorraquídeo. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2251.
10. Lee SC, Dickson DW, Casadevall A. Patología de la meningoencefalitis criptocócica: análisis de 27 pacientes con implicaciones patogénicas. *Hum Pathol* 1996; 27: 839.

11. Microbiological diagnosis of central nervous system infections, DOI: 10.1016/j.eimc.2010.10.003
12. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, et al. La epidemiología cambiante de la criptococosis: una actualización de la vigilancia activa basada en la población en 2 grandes áreas metropolitanas, 1992-2000. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 789.
13. NINDS. Meningitis and Encephalitis Fact Sheet. Updated November 24, 2014. Accessed January 6, 2015.
14. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, et al. Estimación de la carga global actual de meningitis criptocócica entre las personas que viven con VIH / SIDA. *SIDA* 2009; 23: 525.
15. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Carga global de la enfermedad de la meningitis criptocócica asociada al VIH: un análisis actualizado. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 873.
16. Swartz MN. Meningitis bacteriana: una visión de los últimos 90 años. *N Engl J Med* 2004; 351: 1826.
17. Van de Beek D, Brouwer M, Hasbun R, et al. Meningitis bacteriana adquirida en la comunidad. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16074.
18. Xiaoyan Lu, Joshi A, Flomenberg P. Adenovirus. En: *Infecciones virales de los humanos*, 5ª ed, Kaslow RA, Stanberry LR, LeDuc JW (Eds), Springer, Nueva York 2014. p.99.
19. Yang S, Rothman RE. Diagnóstico basado en PCR para enfermedades infecciosas: usos, limitaciones y aplicaciones futuras en entornos de cuidados agudos. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 337.

