



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

**DIFERENCIAS CLÍNICAS Y LABORATORIALES
ENTRE MENINGITIS Y VASCULITIS DEL SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO.**

T E S I S DE POSTGRADO.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. GERMÁN DELGADILLO MÁRQUEZ

DIRECTOR DE TESIS:
DR. ALFONSO GULIAS HERRERO



MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

Profesor Titular del Curso de Especialidad en Medicina Interna

Subdirector de Servicios Médicos

Director de Tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Con gratitud a mi familia, maestros, amigos y compañeros. Por su interés y su motivación.

ÍNDICE

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. MARCO TEÓRICO
 - 3.1 Epidemiología
 - 3.2 Fisiopatología
 - 3.3 Manifestaciones clínicas
 - 3.4 Paraclínicos
 - 3.5 Tratamiento
 - 3.6 Pronóstico y complicaciones
4. JUSTIFICACIÓN
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
6. HIPÓTESIS
7. OBJETIVOS
8. MATERIAL Y MÉTODOS
9. RESULTADOS
10. DISCUSIÓN
11. CONCLUSIONES
12. BIBLIOGRAFÍA
13. ANEXOS

Anexo 1: Criterios de clasificación de LEG

Anexo 2: Síndromes neuropsiquiátricos en LEG

Anexo 3: Dosis de antibióticos para tratamiento de meningitis

Anexo 4: Hoja de captura de datos

1. RESUMEN

DIFERENCIAS CLÍNICAS Y LABORATORIALES ENTRE MENINGITIS Y VASCULITIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO.

INTRODUCCIÓN:

Las infecciones se encuentran dentro de las principales causas de mortalidad en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG). Aunque la meningitis es poco común, su mortalidad es elevada y se asocia con complicaciones graves. Su presentación puede ser atípica, ya sea por los agentes infecciosos involucrados o por efecto de la terapia inmunosupresora; además el diagnóstico diferencial es amplio incluyendo actividad de la misma enfermedad. Debido a lo anterior es necesario diferenciar entre actividad de la enfermedad y procesos infecciosos, ya que el tratamiento de ambos procesos difiere y puede ensombrecer el pronóstico.

En la actualidad existe poca información en la literatura que nos ayude para el diagnóstico y tratamiento de estas infecciones en este grupo específico de la población.

OBJETIVOS:

Analizar las características clínicas y de laboratorio (incluida la microbiología) de los pacientes con lupus eritematoso generalizado con meningitis, definir las condiciones basales de este grupo de la población al momento de la infección por medio de las escalas SLEDAI y SLIC/ACR y conocer el desenlace final de estos eventos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio de casos y controles en pacientes que padecen LEG con meningitis y LEG con vasculitis del sistema nervioso central; de enero de 1998 a enero del 2006. Con información completa en archivo clínico y departamento de estadística. Se analizó presentación clínica, estudios de laboratorio y gabinete, complicaciones y respuesta a tratamiento.

RESULTADOS:

Se obtuvieron 25 episodios de meningitis y 6 de vasculitis en SNC. Teniendo un tiempo de evolución mas corto y mas datos de actividad de LEG aquellos pacientes con vasculitis que los que presentaron meningitis. Se aisló agente infeccioso en 14 de los episodios de meningitis. Representando *M. tuberculosis* el 35.7%, *L. monocytogenes* el 28.5% y *C. neoformans* el 21.4%. La ausencia de rigidez de nuca fué el dato de mayor utilidad para diferenciar entre vasculitis de meningitis, sin un examen de laboratorio de utilidad. Las complicaciones fueron mas frecuentes en pacientes con meningitis séptica (66%) que en episodios asépticos (11%), siendo las complicaciones más frecuentes en este grupo parálisis del sexto par y disminución en la agudeza visual. En los episodios de vasculitis solo el 16% presentó alguna secuela, manifestada por paresia izquierda.

CONCLUSIONES:

No existen manifestaciones clínicas o laboratoriales específicas para los episodios de meningitis o vasculitis en pacientes con LEG. Por lo que el abordaje diagnóstico deberá incluir estudios de imagen y/o una punción lumbar.

2. INTRODUCCIÓN

Las infecciones se encuentran dentro de las principales causas de mortalidad en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG). Aunque la infección de meninges no es muy común, tiene gran mortalidad y secuelas importantes, ocurriendo lo mismo con la vasculitis de SNC.

Un aspecto importante en la valoración de estos pacientes es que los agentes infecciosos involucrados difieren a los encontrados en la población general, esto tiene una repercusión directa en el espectro de manifestaciones clínicas y por ende en el tratamiento instaurado. Además la terapia inmunosupresora requerida en esta población de pacientes contribuye a que el cuadro de presentación inicial y la respuesta al tratamiento antimicrobiano sea distinto a otros grupos.

Debido a que el LEG es una enfermedad de afección multiorgánica, las manifestaciones pueden ser variadas y en el caso de afección en el sistema nervioso central no es la excepción; episodios de actividad a este nivel pueden presentarse desde cuadros sutiles de cefalea hasta episodios manifestados por pérdida del estado de alerta, convulsiones o incluso tener la misma presentación clínica que un episodio de neuroinfección, para el caso que nos interesa, de meningitis.

Aunque se han tenido grandes avances en la terapia inmunosupresora en el LEG, existen pocos estudios en la literatura que hablen de la presentación clínica de las infecciones en SNC; específicamente meningitis, de las complicaciones asociadas y la causa de muerte en estos pacientes.

3. MARCO TEÓRICO

El LEG es una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica de origen autoinmune cuyos desencadenantes no se conocen. Puede afectar cualquier órgano. Afecta más a mujeres, en una relación de 9:1. La incidencia se ha incrementando, sin embargo la sobrevida no ha mejorado desde la década de los 80's.¹ Aunque existen criterios de clasificación (Anexo 1), no siempre es posible integrar un diagnóstico.^{1,2} Estos pacientes tienen mayor predisposición a cursar con infecciones y una morbimortalidad elevadas.

Se le llama meningitis a la inflamación de las membranas que recubren el sistema nervioso central y puede tener un origen infeccioso o no relacionarse a este, denominándose meningitis aséptica, condición que puede presentarse en el LEG. Para considerar que un paciente tiene meningitis aséptica se requieren síntomas y signos compatibles con afección meníngea, sin alteración en parénquima cerebral, > 5 leucocitos en el examen citológico de LCR y cultivos negativos.³

En los pacientes con LEG la meningitis aséptica es un diagnóstico de exclusión que se considera después de haber eliminado infecciones, trastornos metabólicos y efecto de fármacos entre otras causa (Ver anexo 2).

3.1 Epidemiología.

La meningitis infecciosa es poco común en adultos inmunocompetentes, se estima en países desarrollados una incidencia de 0.5-6 casos/100 000 habitantes y para países en desarrollo una incidencia 10 veces mayor. *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* causan el 80% de los casos, aunque existen lugares donde *H influenzae* puede jugar un papel importante.⁴

La meningitis aséptica constituye uno de los 19 síndromes neuropsiquiátricos que define el American Collage of Rheumatology (ACR) para pacientes con LEG. Hasta un 37-95% de los pacientes puede presentar alguno de ellos. Pero la meningitis aséptica es uno de los síndromes raros (<1%).⁵ Recientemente se ha estudiado a pacientes con meningitis

aséptica y se han encontrado virus hasta en 66% de los casos, entre ellos *enterovirus* (26%), *virus del herpes simple* (17%) y *virus de la varicela zoster* (8%).³

Otras complicaciones infecciosas se presentan en el 14 a 45% de los pacientes con LEG, requiriendo UTI el 14% de ellos. Las infecciones del sistema nervioso central solo representan el 3% del total, con una gran mortalidad.^{6,7}

Los esteroides se han identificado como un factor de riesgo para infecciones, mas aun cuando se usan en bolos intravenosos, destacando la propensión a infección por *M. tuberculosis*, otro fármaco descrito es ciclofosfamida. Por otra parte las infecciones han sido descritas como un predictor de mortalidad a 10 años en pacientes con LEG; pero el tiempo de evolución de esta enfermedad no se ha identificado como factor de riesgo para presentar infecciones.⁸

3.2 Fisiopatología.

El tratamiento de los pacientes con LEG requiere de terapia inmunosupresora, con efectos adversos importantes como predisposición a infecciones. Hasta el 89% de los pacientes lúpicos se encuentran recibiendo esteroides en dosis variables, algunos autores sugieren que pequeñas dosis condicionan disfunción inmune mientras otros consideran que solo dosis mayores a 20 mg/día de prednisona o su equivalente tienen relevancia. El efecto inmunosupresor propuesto comprende disfunción de polimorfonucleares (PMN) alterando su adhesión, quimiotaxis y fagocitosis; también condicionan alteración en la inmunidad celular y en la citotoxicidad mediada por células, predisponiendo a infección.¹⁰ Otras alteraciones descritas son: asplenia funcional y anormalidades en el complemento (niveles bajos o mutación en los receptores).¹¹ Un 75% de pacientes con LEG presentan alteración en este sistema, más comúnmente niveles bajos de C4. La disfunción del complemento predispone a infecciones bacterianas *S. Pneumoniae* y *H. influenzae*.^{10, 11}

Los agentes descritos en neuroinfecciones de pacientes con LEG son: *C. neoformans* (59%), *Listeria monocytogenes* (23%) y *S. pneumoniae* (12%). Los factores identificados para los dos primeros agentes son enfermedad activa y dosis mayores a 15 mg/día de prednisona.⁶

Predictores de infección en lúpicos son: enfermedad activa (SLEDAI >4), actividad renal, IRC, proteinuria, hipoalbúminemia y terapias inmunosupresoras. La cifra de leucocitos y/o linfocitos es controversial, debido a que la leucopenia no ha sido un factor identificado de forma consistente.¹⁰

En cuanto a los mecanismos patogénicos descritos para el desarrollo de síndromes neuropsiquiátricos y considerando a la meningitis aséptica dentro de ellos, se menciona inflamación por mediadores citotóxicos, anticuerpos (antineuronales, antiribosomales, antifosfolípidos) y vasculopatía. La vasculitis (infiltrado inflamatorio de la pared vascular con necrosis de la muscular) se identifica solo en 12% de estudios postmortem en *neurolupus*.^{1, 5, 12}

3.3 Manifestaciones clínicas.

Clásicamente se ha descrito una triada que define la presentación de un paciente con meningitis, la cual se integra por fiebre, rigidez de nuca y alteración en el estado de alerta; sin embargo solo se presenta en dos terceras partes de los casos y la ausencia de los tres elementos arriba señalados excluye el diagnóstico con una sensibilidad del 95%. De forma aislada la fiebre es el dato más comúnmente encontrado, reportándose en el 77-95% de los pacientes. Los signos clásicos de afección meníngea también han sido estudiados, como el Kerning y Brudzinski, inicialmente considerados de alto valor diagnóstico, sin embargo se sabe que la sensibilidad llega a ser de solo el 5% y la especificidad del 95%; de igual forma ocurre con la rigidez de nuca cuya sensibilidad y especificidad se ha determinado en 30 y 68% respectivamente. Existen otras manifestaciones de menor especificidad que el paciente puede referir o pueden encontrarse durante la exploración física, como la presencia de malestar general, vómito, cefalea, etc., sin embargo se deberá puntualizar en datos que sugieran daño estructural intracraneal como son focalización o papiledema.⁴ A diferencia de un paciente sano, en los pacientes con LEG los signos y síntomas de meningitis y otras infecciones graves pueden estar enmascaradas por efecto de la terapia inmunosupresora o coexistir con síntomas y signos relacionados con la actividad de la propia enfermedad.¹³ Se ha descrito que hasta el 94% de los pacientes presentan algún grado de actividad al momento del

diagnóstico de neuroinfección. El dato clínico mas común en este grupo de pacientes es la cefalea (100%), seguido de fiebre (82%), vómito (65%), convulsiones (53%), alteraciones en el estado de alerta (41%), rigidez de nuca (29%) entre otros. El tiempo medio de evolución de los síntomas y el diagnóstico de meningitis es de 10 días, siendo un mayor cuando la infección es causada por un hongo.⁶

3.4 Paraclínicos.

Dentro de las alteraciones que podemos encontrar por medio del laboratorio en un paciente con meningitis de origen infeccioso podemos encontrar leucocitosis con desviación hacia la izquierda entre otros datos; sin embargo al igual que con las manifestaciones clínicas, podemos encontrar un traslape entre los datos relacionados con un proceso infeccioso y los datos que son consecuencia de actividad de la enfermedad y por ende dificultad al momento de realizar el diagnóstico. El estudio de elección para el diagnóstico de meningitis es la punción lumbar para la obtención de líquido cefalorraquídeo al que se le realiza estudio citológico, citoquímico, Gram, pruebas antigénicas, tinta china, cultivos (para hongos, bacterias y virus) y estudios especiales de acuerdo al contexto clínico. Aunque este es el estudio de elección se deberá tener en mente que existen contraindicaciones propias al procedimiento como son la coagulopatía, trombocitopenia, infección local o falta de experiencia al realizar el procedimiento entre otros. Sin embargo se ha descrito en pacientes con meningitis deterioro neurológico posterior a la realización de dicho procedimiento, sobre todo en los que se ha encontrado con elevación en la presión intracraneal, por lo que se han definido características clínicas que clasifican a un paciente en alto riesgo para el desarrollo de esta complicación, siendo los predictores clínicos más útiles la presencia de convulsiones de primera vez, pacientes inmunocomprometidos, signos de focalización, papiledema y deterioro en el estado de alerta.^{4,14}

En los pacientes con LEG y síntomas neurológicos se han encontrado niveles de proteína C reactiva elevados siendo más importantes en los pacientes con meningitis y aún mayores en el subgrupo de pacientes con infección de origen bacteriano, sin embargo este estudio carece de especificidad. El conteo celular del LCR es de suma importancia, los

criterios diagnósticos de neuroinfección se conservan para los pacientes lúpicos, sin embargo en el caso de infección por hongos hasta el 40% presenta celularidad normal, estableciéndose el diagnóstico por medio de cultivos, tinta china o pruebas especiales.⁶ En las meningitis bacterianas las cifras promedio de leucocitos reportadas son de 1390 células por microlitro y para infección por hongos de 19 células por microlitro. Otro dato encontrado frecuentemente es el aumento de proteínas, cuando la causa de meningitis es infecciosa.⁶ Sin embargo hasta el 33% de los pacientes con neurolupus presentan alteraciones no específicas en el líquido cefalorraquídeo, principalmente pleocitosis o hiperproteínorraquia.⁶ Los anticuerpos anti-RNP se encuentran frecuentemente elevados en pacientes con neurolupus, junto con otros anticuerpos.⁵ Los estudios de imagen (TAC o IRM) son importantes para descartar lesiones intracraneales en aquellos pacientes de alto riesgo, además de valorarse si existe reforzamiento meníngeo o afección vascular. En los pacientes con sospecha de vasculopatía el estudio de elección es la angioresonancia magnética o la angiografía selectiva, donde se podrán observar imágenes arrosariadas.¹²

3.5 Tratamiento.

Cuando se diagnostica meningitis o la sospecha clínica es grande, el tratamiento antimicrobiano deberá de iniciarse a la brevedad, manteniendo al paciente con cuidados neurológicos y medidas de soporte generales. Previo a la administración de antibióticos se debe de administrar dexametasona con la finalidad de disminuir la respuesta inflamatoria en las meninges, sobre todo cuando los agentes más probables son *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*. La dosis recomendada es de 0.15mg/kg cada 6 hrs por 2 a 4 días. Dentro del esquema antibiótico de primera línea en estos pacientes se incluye: ceftriaxona + vancomicina + ampicilina a dosis meníngeas, teniendo al meropenem y flouroquinolonas como antibióticos alternos. (Ver anexo 3). Sin embargo el tratamiento antibiótico deberá dirigirse a la sensibilidad del organismo aislado.¹⁴ Dependiendo del microorganismo identificado será la duración del tratamiento, así tenemos que las infecciones por *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* se

tratarán por 7 días, las ocasionadas por *Streptococcus pneumoniae* de 10-14 días, por *Streptococcus agalactiae* de 14-21 días, y los bacilos Gram negativos aerobios y *Listeria monocytogenes* durante 21 días o más.¹⁴

Cuando el diagnóstico establecido en el paciente con LEG es de actividad en el SNC secundario a vasculitis se utiliza una dosis que oscila entre 50-100 mg/día de prednisona o 1gr/día en bolo en 3 dosis de metilprednisolona o ciclofosfamida a dosis de 0.75gr/m2 mensualmente.¹²

3.6 Pronóstico y complicaciones.

Las infecciones se encuentran dentro de las tres primeras causas de mortalidad en lúpicos junto con muerte cardiovascular y asociada a actividad grave.¹⁰ En el lupus neuropsiquiátrico la mortalidad es del 7 al 19%, particularmente cuando se presentan convulsiones, evento vascular cerebral o estado confusional.¹⁵

La mortalidad para meningitis llega a ser del 27%,¹⁶ en pacientes con LEG esta no se conoce con precisión, sin embargo en infección por *C. neoformans* se reporta del 40 al 50 %⁶ sobre todo si hay cultivos de líquido cefalorraquídeo repetidamente positivos.⁶ La falta de esterilización del LCR a las 24 hrs de iniciar tratamiento implica mal pronóstico en meningitis bacteriana.¹⁷ Las complicaciones mas frecuentes son: choque séptico, falla respiratoria, déficit neurológico focal (28%), crisis convulsivas (23%), hipoacusia y alteración en el estado mental entre otras.¹⁶

4. JUSTIFICACIÓN

La vasculitis en SNC es una entidad poco frecuente en lúpicos que puede condicionar secuelas neurológicas importantes. Además puede tener diversas presentaciones, incluso puede ser muy similar a un episodio de meningitis, patología de la que debe diferenciarse por lo divergente del tratamiento.

Aunque existe información sobre el tratamiento de infecciones en el sistema nervioso central en pacientes previamente sanos e inmunosuprimidos, la información existente en pacientes con LEG es reducida y se requieren más datos sobre la presentación clínica, tiempo de evolución, agentes infecciosos y respuesta al tratamiento establecido.

El Instituto es un centro de referencia nacional que cuenta con una gran cantidad de pacientes con el diagnóstico de LEG (aproximadamente 2100 pacientes), una de las poblaciones más grandes del mundo, por lo que la información derivada de esta revisión pudiera tener relevancia en la descripción de la presentación clínica de los pacientes al momento de neuroinfección y las complicaciones ulteriores.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Problema general.

1. ¿Cuál es la frecuencia, características clínicas, evolución y desenlace de los episodios de meningitis y vasculitis en pacientes con LES?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo identificables?

Problema en específico.

1. ¿La presentación clínica es semejante a la reportada en la literatura?
2. ¿Qué microorganismos son aislados más frecuentemente?
3. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes?
4. ¿Cuál es la letalidad en estos pacientes?

6. HIPÓTESIS.

Hipótesis nula:

No existe diferencia en la presentación clínica y laboratorial entre pacientes con LEG que cursan con vasculitis del SNC de aquellos que cursan con meningitis.

Hipótesis alterna:

Existe diferencia en la presentación clínica y laboratorial entre los pacientes con LEG que cursan con vasculitis del SNC de aquellos que cursan con meningitis.

7. OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir las características clínicas y resultado de estudios paraclínicos de pacientes lúpicos con meningitis y vasculitis de SNC en un centro de tercer nivel, así como analizar las diferencias entre ellos.

Objetivos específicos:

Determinar las características clínicas del lupus (tiempo de evolución, tratamiento inmunosupresor, índice de actividad SLEDAI e índice de daño crónico SLICC/ACR asociados a la neuroinfección).

Determinar el desenlace final (vivo o muerto) y las complicaciones presentes en pacientes con LEG más vasculitis y pacientes con LEG más meningitis.

Determinar la frecuencia relativa de neuroinfecciones fúngicas y bacterianas en pacientes con lupus.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño:

Estudio de caso y controles.

Lugar de realización:

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. (INCMNSZ)

Población:

Todos los pacientes con diagnóstico de meningitis y LEG en la base de datos del INCMNSZ de 1998 al 2006.

Todos los pacientes con diagnóstico de vasculitis y LEG, en la base de datos del INCMNSZ de 1998 al 2006.

Periodo:

Enero de 1998 a enero del 2006.

Criterio de inclusión:

Pacientes con LEG que cumplieran criterios diagnósticos de la ACR de 1982.

Pacientes que durante el periodo de revisión hubieran cursado con un episodio de meningitis, definida clínica y laboratorialmente.

Pacientes que durante el periodo de revisión presenten un episodio de vasculitis del SNC demostrada por angiografía o IRM.

Criterio de exclusión:

Expedientes que no contaran con información completa.

Pacientes que no cumplieran criterios de la ACR para LEG.

Pacientes con diagnóstico de meningitis aséptica no acorde a criterios de la ACR.

Diagnóstico de meningitis séptica no demostrada por medio de cultivo de LCR.

Ausencia de un estudio adecuado (IRM y/o angiografía) para el diagnóstico de vasculitis en SNC.

Procedimiento:

Se revisó a aquellos expedientes que en archivo clínico y departamento de estadística se hubieran registrado con los diagnósticos de LEG, meningitis o vasculitis. Se realizó un pareo entre los diagnósticos para obtener a los pacientes que en algún momento

presentaron ambas entidades para obtener los grupos. Se obtuvo un grupo de casos (LEG + Vasculitis) y otro controles (LEG + Meningitis).

Se revisaron todos los expedientes y se seleccionaron aquellos que cumplieran criterios de inclusión. Se obtuvieron datos clínicos, de laboratorio y radiológicos, mismos que se registraron en un formato de captura. (Ver anexo 4). La información fue analizada por medio del programa SPSS v.13.

Con estadística descriptiva se obtuvieron las características clínicas e infectológicas de estos dos grupos de pacientes, con el fin de obtener las características generales de esta población.

Se utilizó la U-Mann-Whitney para el análisis de variables no paramétricas independientes y la prueba exacta de Fisher para comparar proporciones o aquellas variables cualitativas. Se estableció como significancia estadística valor de $p < 0.05$.

9. RESULTADOS

Características generales de los pacientes.

De enero de 1998 a enero del 2006 se obtuvieron un total de 25 episodios de meningitis (14 sépticas y 11 asépticas) y 6 episodios de vasculitis en sistema nervioso central. Se identificaron 4 pacientes que presentaron 2 episodios claramente separados de meningitis. Dos pacientes presentaron dos episodios de meningitis aséptica. Un paciente presentó dos episodios sépticos, el primero por *M. tuberculosis* y el segundo por *C. neoformans* y un último paciente que presentó una combinación, el primero fué aséptico y el segundo por *M. tuberculosis*. La edad promedio de los pacientes con meningitis fué de 26.6 años con un rango de 18 a 48 años de edad y en los pacientes con vasculitis de 20.83 años con un rango de 18 a 24 años de edad. El 9.6% de los episodios ocurrió en hombres. El tiempo de evolución del LEG para los pacientes con meningitis fué de 62.4 meses y de 27.3 meses para los pacientes con vasculitis. Se encontró un índice SLICC/ACR mayor en los pacientes con meningitis comparado con los pacientes de vasculitis (índice de 2.48 y 1.17 respectivamente).

En el grupo de los pacientes con meningitis sólo uno tenía el diagnóstico adicional de SAF a diferencia de 3 pacientes en el grupo de vasculitis.

Por otro lado el índice SLEDAI fué mayor (estadísticamente significativo) en los pacientes con vasculitis que en los pacientes con meningitis, 26.1 y 9.8 respectivamente, (Ver tabla1).

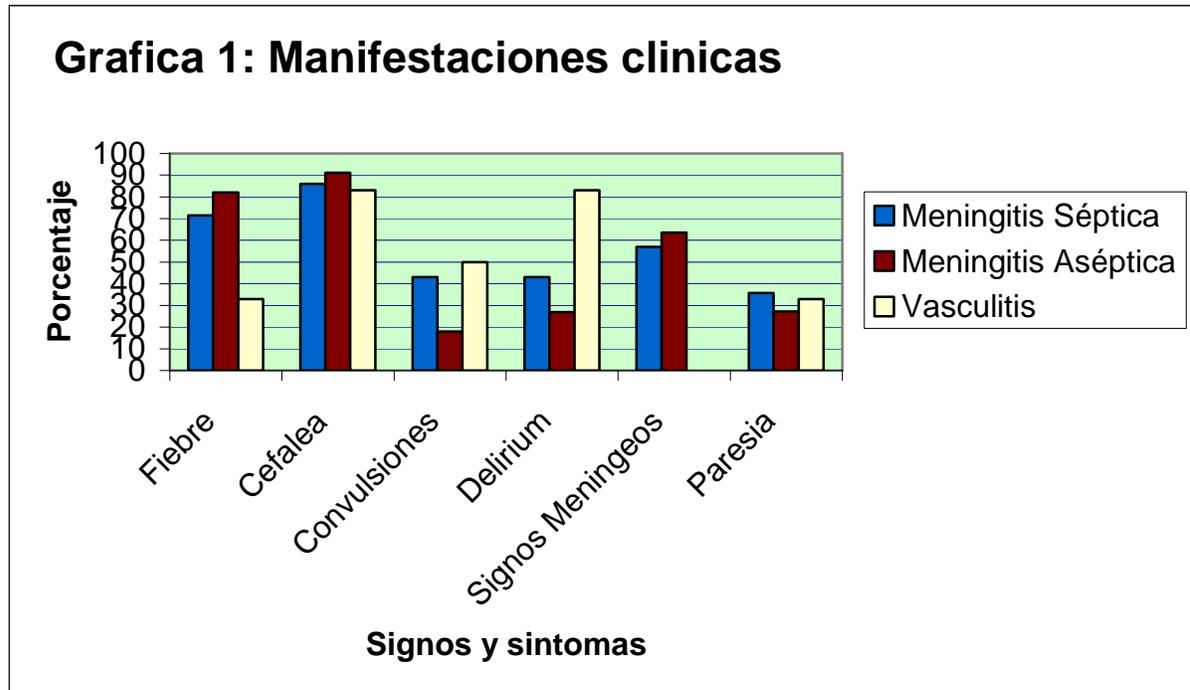
Los pacientes que presentaron meningitis (séptica y aséptica) se encontraba recibiendo esteroides en un 88% de los episodios y en los pacientes con vasculitis en un 33%, donde se encontró diferencia estadística. El uso de otros inmunosupresores fué de 52% y 20% para azatioprina (AZA) y ciclofosfamida (CFM) en pacientes con meningitis y del 33% para ambos fármacos en pacientes con vasculitis, sin alcanzar diferencia estadística.

Tabla 2: Características de pacientes con meningitis

	Meningitis séptica n=14	Meningitis aséptica n=11
Datos generales:		
Edad (años)	27.7 ± 8.3	26.2 ± 6.41
Sexo (Mujer)	100%	91%
Tiempo (LEG)	63.3 ± 35.6	61.2 ± 39.3
SLICC/ACR	2.5	2
SLEDAI	8	6
Tratamiento previo:		
PDN	13(92%)	9(82%)
Dosis promedio (mg/día)	31.7	15.5
CFM	2(14%)	3(27%)
AZA	6(43%)	7(63%)
Dosis promedio (mg/día)	104.1	75
Manifestaciones clínicas:		
Fiebre	10 (71%)	9 (82%)
Cefalea	12 (86%)	10 (91%)
Irritación meníngea	8 (57%)	7 (63%)
Convulsiones	6 (43%)	2 (18%)
Leucocitos sangre (células/mm ³)	6900	6100
Linfocitos sangre (células/mm ³)	483	446
Complemento bajo	11 (78%)	7 (63%)
Leucocitos en LCR (células/mm ³)	92	17
Glucosa en LCR (mg/dl)	25.5	31
Proteínas en LCR (mg/dl)	114.5	75
Estudio anormal (TAC o IRM)	13	8
* No se encontró diferencia estadística en los valores anteriores.		

Las crisis convulsivas se presentaron en el 43% de los pacientes con meningitis séptica, en 18.2% de meningitis asépticas y más frecuente para pacientes con vasculitis, donde se presentó en la mitad de los casos.

El déficit neurológico se encontró con similar frecuencia para vasculitis y procesos sépticos (un tercio de los casos) y en 27% de pacientes con meningitis aséptica (ver grafica 1).



Cuando se comparó meningitis (séptica + aséptica) con vasculitis se encontró a la rigidez de nuca como único dato clínico de significancia estadística. Ver tabla 3. Teniendo que la cefalea, fiebre y signos meníngeos como datos más frecuentes. Ver tabla 4.

Tabla 3: Manifestaciones clínicas de los pacientes			
	<i>Meningitis</i> n=25	<i>Vasculitis</i> n=6	<i>Valor de P</i>
Fiebre	19	2	0.067
Cefalea	22	5	NS
Irritación meníngea	15	0	0.018 **
Crisis convulsivas	8	3	0.63
Delirium	9	5	0.067
Paresia	8	2	NS

** Prueba exacta de Fisher.

Tabla 4: Signos y síntomas más frecuentes.					
Meningitis séptica		Meningitis aséptica		Vasculitis	
Cefalea	86%	Cefalea	91%	Cefalea	83%
Fiebre	71%	Fiebre	82%	Delirium	83%
Meníngeos	57%	Meníngeos	63%	Crisis convulsivas	50%

El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas neurológicos y el diagnóstico de meningitis fué de 9 días, con rango de 1 a 90 días. Dos pacientes en el grupo de meningitis aséptica y 4 en el grupo de meningitis séptica, habían recibido un ciclo corto de antibióticos (3 a 4 días) antes de su evaluación y diagnóstico. En el grupo de pacientes con vasculitis en SNC el tiempo de inicio de los síntomas neurológicos fué de 8 días en promedio con un rango de 1 a 20 días.

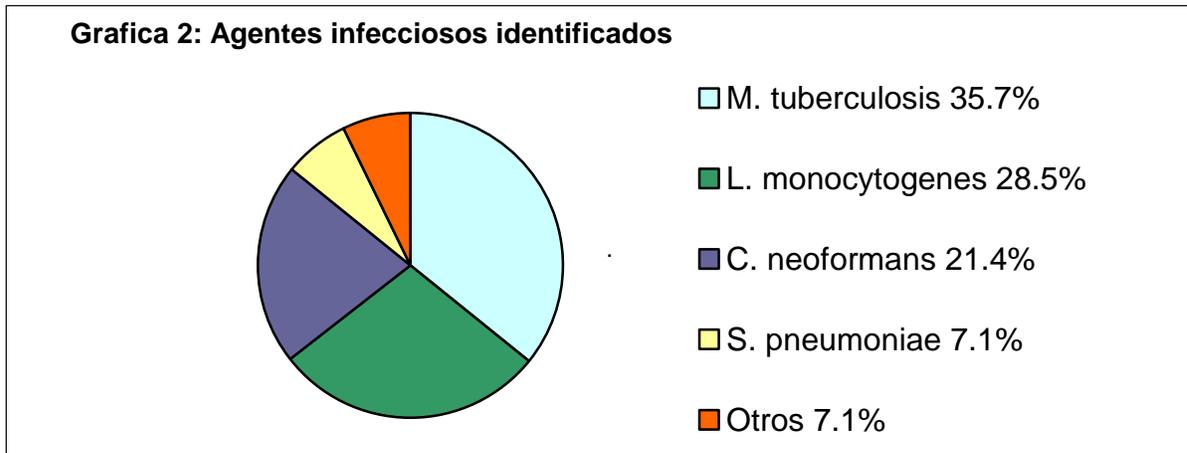
Paraclínicos.

Los pacientes con meningitis (séptica y aséptica) presentaron en sangre periférica 6836 leucocitos/mm³ y 576/mm³ linfocitos al momento del diagnóstico, conteo celular muy similar al observado en los pacientes con diagnóstico de vasculitis, estos presentaron 6100 leucocitos/mm³ y 691 linfocitos/mm³, no alcanzando diferencia estadística en el dato anterior. Ver tabla 2.

Los agentes infecciosos identificados con mayor frecuencia fueron: *Mycobacterium tuberculosis* (35.7%), *Listeria monocytogenes* (28.5%), *C. neoformans* (21.4%), *S. pneumoniae* (7.1%) y otros en el 7.1%. Los pacientes con afección por *M. tuberculosis* mostraron una cifra media de leucocitos en líquido cefalorraquídeo (LCR) de 163/mm³ (rango de 0 a 400 leucocitos/mm³) comparados con 288 leucocitos/mm³ (rango de 10 a 1041 leucocitos/mm³) de los pacientes con *L. Monocytogenes*, sin embargo debemos aclarar que en uno de los pacientes con *M. tuberculosis* no se encontraron leucocitos en LCR. Otro dato importante es que solo dos pacientes (14.2%) tuvieron un cultivo positivo en sangre periférica concomitantemente con cultivo positivo en LCR, reportando *Salmonella* y *S. pneumoniae*.

Se realizaron estudios de gabinete en todos los pacientes que presentaron vasculitis, en 5 pacientes se realizó IRM, 3/5 con datos de vasculitis por medio de este estudio, en los otros dos casos (2/5) se realizó angiografía donde se evidenciaron cambios compatibles con vasculitis en SNC. A un paciente solo se realizó angiografía, donde se encontró con datos compatibles con vasculitis. Se realizó TAC de cráneo en 12 de los episodios de meningitis e IRM en 13 de ellos, el dato mas frecuentemente descrito fué; engrosamiento meníngeo en 8 de 25 episodios, seguido de imagen normal en 6 episodios. 2 casos

presentaron imagen de absceso cerebral (ambos correspondientes a pacientes con infección por *C. neoformans*). Otros datos encontrados fueron: infarto cerebral antiguo (n=3), edema cerebral (n=1) y atrofia cerebral (n=1).



Tratamiento administrado.

De los 6 pacientes con vasculitis en SNC 3 recibieron bolos de MPD, 1 gr cada 24 hrs por 3 dosis, seguido de dosis altas de PDN. Uno fué tratado con AZA (75mg) + PDN a 1 mg/Kg, otro con dexametasona IV seguido de PDN 1mg/kg y uno mas con PDN 1 mg/Kg. Se observó mejoría clínica en todos los pacientes. Los pacientes con meningitis por *L. monocytogenes* se trataron por 22.7 días, con esquemas que incluyeron ampicilina y para *C. neoformans* el tratamiento promedio fué de 158 días (de 53 a 365 días), esquemas que utilizaron anfotericina y fluconazol. En meningitis por *M. tuberculosis* el tratamiento duro al menos 6 meses, con fármacos convencionales.

Complicaciones y mortalidad.

La mortalidad en los pacientes con meningitis fue del 16% (4/25), no se observaron diferencias entre los pacientes con meningitis séptica de aséptica. Sin embargo existió mayor déficit neurológico en los pacientes con meningitis séptica que en aquellos con meningitis aséptica 8/12 (66%) y 1/9 (11%) (p=0.024) respectivamente. Las complicaciones observadas en estos pacientes fueron parálisis unilateral del sexto par craneal (n=3), disminución en la agudeza visual (n=4), hipoacusia (n=1), deterioro cognitivo (n=1) y crisis convulsivas (n=1). En los pacientes que presentaron episodio de vasculitis no se presentaron defunciones y solo en un caso se reportaron secuelas neurológicas, que consistieron en paresia izquierda hemicorporal e incontinencia de esfínteres.

10. DISCUSIÓN

Con este estudio se tiene una descripción de las características clínicas y laboratoriales de la meningitis y vasculitis en pacientes que padecen LEG. Para los pacientes con meningitis destaca que en 44% de los casos no se aísla un agente infeccioso en cultivos. Y se observa que por medio de datos clínicos, índices de daño agudo o crónico y/o por medio del estudio de líquido cefalorraquídeo no es posible establecer una diferencia entre un proceso séptico de un proceso aséptico. Por otro lado se observa que los pacientes con vasculitis son de menor edad, muestran un índice de daño agudo más elevado, un índice de daño crónico más bajo y uso más frecuente de esteroides en relación a los casos de meningitis. Además los pacientes con vasculitis en SNC no presentaron signos de irritación meníngea por lo que la presencia de ellos nos debe sugerir la posibilidad de meningitis, sin embargo la ausencia de este dato no excluye infección, ya que solo se observó en 43% de los episodios de meningitis séptica.

Un dato adicional a resaltar es que en los pacientes que presentaron meningitis séptica se observó mayor aumento de leucocitos en LCR, hiperproteíorraquia e hipoglucorraquia que en pacientes con meningitis aséptica, sin tener significancia estadística. Lo que nos indica que por medio de este método no es posible diferenciar entre estas dos entidades.

La mortalidad fué muy similar en ambos grupos (14% vs. 18%), sin embargo el grupo de pacientes con meningitis séptica presentó daño neurológico residual de forma más frecuente.

Aunque se han descrito niveles bajos de leucocitos, linfocitos y del complemento como factores predisponentes a infección, en este estudio no se encontró una diferencia significativa entre los pacientes que presentaron meningitis infecciosa con aquellos que cursaron con procesos asépticos, esto pudiera estar relacionado con el hecho de que la propia actividad de LEG causa estas alteraciones y puede condicionar meningitis aséptica. Además existe en la literatura, una gran cantidad de etiologías asociadas a procesos asépticos y que pueden coexistir en estos pacientes, dentro de los más citados se encuentran algunos fármacos como los AINES, sin embargo en los pacientes aquí analizados no tenían registrado uso de estos fármacos. Una limitante para establecer con certeza la etiología en este grupo es que en el Instituto no se realizan de forma rutinaria

pruebas para detectar virus en LCR y estos pueden representar aproximadamente la mitad de los casos.

11. CONCLUSIONES

En base a los datos obtenidos en este estudio podemos considerar que no existen manifestaciones clínicas o laboratoriales específicas para episodios de meningitis o vasculitis en SNC de pacientes que padecen LEG, por lo que un alto índice de sospecha deberá mantenerse en los pacientes que presentan datos clínicos como fiebre, cefalea, rigidez de nuca o psicosis y será necesario realizar punción lumbar como parte del abordaje diagnóstico. Sin embargo si existen diferencias significativas en cuanto a que los pacientes con vasculitis en SNC tienen menor edad, menor tiempo de evolución de LEG, presentan mas datos de actividad al ingreso y tienen menor uso de esteroides. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la presentación clínica entre los pacientes que presentaron episodio de meningitis aséptica y séptica, excepto para déficit neurológico residual que fué mayor en los episodios de meningitis séptica.

Por los datos mencionados antes consideramos que se encuentra justificado realizar estudios especiales en búsqueda de etiologías virales y en aquellos pacientes con manifestaciones como psicosis, alteración en estado de alerta y ausencia de irritación meníngea, estará justificado el realizar IRM en búsqueda de actividad lúpica en SNC. Sin embargo no se justificará retraso en tratamiento antibiótico por una evaluación diagnóstica extensa.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Michelle Petri. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am*. 31. (2005). 245-254.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277.
3. L. Kupila, T. Vuorinen, et al. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology*: 66 (2006) 75- 80.
4. Michael T Fitch, Diederik Van de Beek. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *The Lancet Infection*. Vol 7 March 2007. 191-200.
5. John G. Hanly. Neuropsychiatric Lupus. *Rheum Clin N Am*. 31. (2005) 273-298.
6. Jeng-Juh Hung, Liang-Shiou Ou. Central Nervous System Infections in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 2005, 32:1.
7. Marcela Juarez. Richard Missichia. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheum Dis Clin N Am* 29 (2003) 162 – 184.
8. V Noel, O Lortholary, P Casassus. Et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60; 1141-1144.
9. Shakra Mahmoud Abu, et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I Causes od death. *J Rheumatol* 1995; 22: 1259-1254.

10. Michelle Petri. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am*. 24. (2). 1998. 423- 456.
11. Insoo Kang, Sung Hwan Park, et al. Infections complicatios in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2003. 15:528-534.
12. David S. Younger. Headaches and Vasculitis. *Neurol Clin N Am* 22 (2004) 207-228.
13. Kraus A. Fever in systemic lupus erythematosus. *Klippel of Rheumatolgy*. Editorial Mosby. Second Edition 1998. Pag 7.
14. Allan R. Tunkel, Barry J. Hartman, et al. IDSA Guidelines for management of bacterial meningitis. *CID* 2004;39 (1 November) 1267 – 1284.
15. Simone Appenzeller, Lilian T, et al. Neurolypus. *Arch Neurol*. Vol 63. Mar. 2006. 458-460.
16. Durand ML, Calderwood SB, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993 Jan 7;328(1):21-28.
17. Lebel MH, McCracken GH. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. *Pediatrics* 1989, 83, 161-167.

°13. ANEXOS

Anexo 1: Criterios de clasificación para LEG. Revisados de la ACR 1982.

1. *Eritema malar.*
 2. *Eritema discoide.*
 3. *Fotosensibilidad.*
 4. *Úlceras orales.*
 5. *Artritis.*
 6. *Serositis.*
 7. *Afección renal:*
 - 0.5 gr/día proteinuria, o
 - 3+ de proteinuria en dipstick, o
 - Cilindros granulosos.
 8. *Afección neurológica:*
 - Convulsiones
 - Psicosis (Sin otra condición asociada).
 9. *Afección hematológica:*
 - Anemia hemolítica,
 - Leucopenia,
 - Linfopenia (< 1500)
 - Trombocitopenia (<100,000)
 10. *Alteraciones inmunológicas:*
 - Células LE
 - Anticuerpos contra DNA nativo, o
 - Anticuerpos antiSm, o
 - VDRL falso positivo.
 11. *ANA positivos.*
- Un paciente se puede clasificar con lupus si presenta 4 de 11 criterios.

Anexo 2: Síndromes neuropsiquiátricos en el LEG de acuerdo a la ACR

Sistema nervioso central

- Meningitis aséptica
- Enfermedad cerebrovascular *
- Síndromes desmielinizantes
- Cefalea *
- Alteraciones del movimiento
- Mielopatía
- Crisis convulsivas *
- Estados confusionales
- Trastorno de ansiedad
- Disfunción cognitiva
- Psicosis
- Alteraciones en la conducta *

Sistema nervioso periférico

- Síndrome de Guillan-Barré
- Neuropatía autonómica
- Mononeuropatía
- Miastenia gravis
- Neuropatía craneal
- Plexopatía
- Polineuropatía *

* Síndrome encontrado frecuentemente

Anexo: 3 Dosis de antibióticos para el tratamiento de meningitis

<i>Agente</i>	<i>Dosis</i>
Amikacina	15 mg/kg/día
Ampicilina	12 gr/día
Cefepime	6 gr/día
Ceftriaxona	4 gr/día
Meropenem	6gr/día
Rifampicina	600mg/día
Vancomicina	30-45mg/kg/día

Anexo 4: HOJA DE CAPTURA DE DATOS.

DIFERENCIAS CLÍNICAS Y LABORATORIALES ENTRE VASCULITIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y MENINGITIS EN PACIENTES LUPICOS.

Fecha _____

Ficha de Identificación

Nombre _____ Edad (Al diagnóstico) _____ Sexo _____
Escolaridad _____ Registro (expediente) _____ Tel. _____

Descriptorios del LEG

Duración del LEG al momento de la neuroinfección o vasculitis (meses)

Fecha aprox. del diagnóstico _____

Manifestaciones del LEG _____

Serología (ANA, Anti DNA, C3 C4)

Leucocitos (Al ingreso) _____

Linfocitos (Al ingreso) _____

Polimorfonucleares (Al Ingreso) _____

Síndrome Antifosfolípido (manifestaciones) _____

Anticuerpos antifosfolípidos _____ Fecha _____

Anticoagulante Lúpico _____ Fecha _____

Anti-B2 Glicoproteína _____ Fecha _____

Tratamiento actual (para el SAF) _____

Ventilación mecánica (si / no) _____

Comorbilidades y tiempo de evolución _____

SLEDAI (Al ingreso) _____

SLICC/ACR _____

Tratamiento para el Lupus al momento de la neuroinfección:

Prednisona _____ Dosis _____

Azatioprina _____ Dosis _____

Metotrexate _____ Dosis _____

Ciclofosfamida _____ Bolos (Total) _____ Dosis _____

Cloroquina _____ Dosis _____

Hidroxicloroquina _____ Dosis _____

Otros _____ Dosis _____

DESCRIPTORES DEL EPISODIO.

Manifestaciones clínicas (Tiempo de evolución) al diagnóstico de meningitis o vasculitis

LCR (1)

Inicial _____ Fecha _____

LCR(2) _____

LCR (3) _____

Microorganismo (s) aislado (s) _____

Sensibilidad _____

Criptococo Neoformans: Tinta china _____ Antígeno _____

Cultivo _____

No se aisló _____

Serología del LCR _____

Tratamiento (s) recibidos (dosis y tiempo) _____

Morbilidad (Definir) _____

Desenlace final (Vivo / Muerto)

En el episodio agudo: _____

A los 6 meses: _____

Al año: _____

Déficit neurológico residual _____

Meningitis Séptica _____

Meningitis Aséptica _____

No. Total de Episódios _____

Episodio No. _____

IRM o TAC o Angiografía Cerebral.

Fecha _____

Hallazgos _____

Uso previo de AINES?

Esplenectomía previa?

Historia de plasmáferesis?

Niveles de C3 y C4 al diagnóstico de neuroinfección?

Historia de ATB previo al diagnóstico de meningitis?

Presento mielitis durante el evento?

Conclusión diagnóstica de acuerdo a IC del experto:

ND: En caso de no existir información o no aplicar.