



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

PREVALENCIA DE ENTEROVIRUS COMO AGENTE CAUSAL
DE NEUROINFECCIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
EN EL SERVICIO DE URGENCIAS
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

URGENCIAS PEDIÁTRICAS

P R E S E N T A

DRA. ISIS NELVY PÉREZ HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. VÍCTOR B. OLIVAR LÓPEZ



Ciudad de México, Febrero 2018



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.

HOJA DE FIRMAS

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**DR. VÍCTOR OLIVAR BALTAZAR LÓPEZ
JEFE DEL SERVICIO DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**M EN C. PATRICIO ACOSTA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	5
MARCO TEÓRICO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
JUSTIFICACION	13
OBJETIVOS	15
MÉTODOS	16
CONSIDERACIONES ÉTICAS	18
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
DESCRIPCION DE VARIABLES	19
RESULTADOS FINALES	23
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIÓN	32
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	33
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	34
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	35
ANEXOS	36

RESUMEN

La neuroinfección es un proceso infeccioso que involucra el sistema nervioso central, específicamente encéfalo y en ocasiones las meninges cuya etiología puede ser viral o bacteriana.

En este sentido, siendo una patología frecuente en pediatría es una de las causas más importantes de ingreso al servicio de urgencias pediátricas.

Los enterovirus se han descrito como el agente viral más importante causal de neuroinfección, pues hasta el 85% de los casos a nivel mundial se atribuyen a esto. Sin embargo no existe información actual de su epidemiología en nuestro país y nuestra institución.

El presente tuvo como objetivo identificar la prevalencia de enterovirus en los pacientes con diagnóstico de neuroinfección en nuestra institución.

Los resultados mostraron que enterovirus como agente causal es poco frecuente, solo 1 caso reportado en 12 meses de estudio de 30 casos analizados. El enterovirus reportado fue E68 con un lactato medido en el líquido cefalorraquídeo infectado de 1.2 mmol/L,

La pobre prevalencia de las infecciones por enterovirus en nuestro medio no nos permite emitir alguna recomendación respecto a ello, pues con solo 1 paciente no es posible caracterizar la clínica ni con los niveles de lactato medidos, emitir alguna recomendación al respecto.

INTRODUCCIÓN

El término neuroinfección es un concepto que define la infección del sistema nervioso central, específicamente del encéfalo y sus meninges.

La meningoencefalitis es una infección bacteriana o viral del sistema nervioso central frecuente en la edad pediátrica en la que la instauración temprana del tratamiento es vital para mejorar el pronóstico y disminuir las secuelas ocasionadas por la misma.

De los agentes virales, los enterovirus causan hasta el 85% de los cuadros de meningitis viral según reportes publicados, sin embargo no existe una estadística actual en nuestro medio que nos permita conocer el comportamiento epidemiológico de dicho agente.

El diagnóstico es clínico apoyado en la muestra de líquido cefalorraquídeo, siendo ideal la identificación del agente causal mediante algún método de aislamiento, cuya finalidad será la instauración adecuada y oportuna del tratamiento.

En la actualidad las pruebas biomoleculares son las ideales para la identificación de agentes virales como causantes de neuroinfección, especialmente la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha demostrado ser efectiva.

De igual manera la determinación de otros biomarcadores como la concentración de lactato en líquido cefalorraquídeo ha surgido como nueva herramienta diagnóstica que permite la orientación hacia el agente causal de acuerdo a los valores obtenidos y que facilitan al clínico la toma de decisiones frente al paciente.

El presente estudio tiene como objetivos describir la prevalencia de enterovirus como agente causal de neuroinfección y de manera secundaria determinar las características clínicas observadas en los pacientes que resulten positivos así como medir el valor de lactato en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes infectados con la finalidad de que los resultados brinden una herramienta más al clínico que le permitan incrementar su sospecha diagnóstica y por ende instaurar el tratamiento.

ANTECEDENTES

El término neuroinfección es un concepto que define la infección del sistema nervioso central y sus meninges. Particularmente la meningitis o meningoencefalitis es la inflamación de las meninges que puede o no involucrar al parénquima cerebral.

La etiología generalmente es infecciosa y los principales agentes en la edad pediátrica son las bacterias, encontrándose en segundo lugar los virus.

En cuanto a la epidemiología, la meningitis viral representa aproximadamente 26.000 a 42.000 hospitalizaciones cada año en los Estados Unidos, afectando principalmente a los niños menores de un año y los niños de 5 a 10 años de edad.¹

A nivel mundial, se notifican de 150 a 3,000 casos nuevos por año.²

Dentro de los virus más frecuentemente reportados como responsables de meningitis viral en huéspedes inmunocompetentes se encuentran los herpes virus, arbovirus y enterovirus.

Sin embargo a nivel mundial hasta el 90% de todas las encefalitis se atribuyen a enterovirus¹

Los enterovirus son virus RNA que pertenecen a la familia Picornaviridae la cual a su vez está integrada por 4 grupos: 1. Aphthovirus. 2. Cardiovirus. 3. Enterovirus. 4. Rinovirus. Los 2 primeros grupos son virus patógenos únicamente de animales.²

En cuanto a los enterovirus, habitan principalmente el tracto gastrointestinal y cuentan con serotipos animales y humanos. Estos últimos se subclasifican en :

- a) Poliovirus: tipos 1 - 3
- b) Coxsackievirus A: A1- A24 (el número 23 actualmente es clasificado como Echovirus 9).
- c) Coxsackievirus B: tipos B1-B6

d) Echovirus: 31 tipos 1-34 (Echovirus 10 fue reclasificado como reovirus y Echovirus 28 fue reclasificado como rinovirus).

e) Enterovirus 68-71.

En *Viral meningitis: Epidemiology, pathogenesis, and etiology in children* se menciona que en Norteamérica los enterovirus son responsables de 85 a 95 por ciento de los casos de meningitis viral siendo los coxsackievirus A9, B5 y B1 y los ecovirus 6, 9, 13, 18 y 30 los serotipos más comunes aislados en los Estados Unidos entre 2000 y 2005*.

En este mismo artículo se menciona que la meningitis aséptica en lactantes menores de tres meses de edad se ha asociado principalmente con coxsackievirus del grupo B y paraechovirus.⁴

En este sentido, en la publicación *Encefalitis viral* de la *Revista Mexicana de enfermedades infecciosas en Pediatría del 2005*, se menciona que - en México, 85 a 90% de casos de neuroinfección de etiología viral corresponden a enterovirus, y los grupos más susceptibles son lactantes y preescolares.* Sin embargo no existe una estadística actualizada en México sobre número de casos anuales, edad más frecuentemente afectada, época del año en la que más frecuentemente se presenten los brotes, serotipos más prevalentes y toda la información epidemiológica necesaria que sirva al clínico para normar su conducta ante un paciente con sospecha de neuroinfección con probable etiología viral.

MARCO TEÓRICO

Los enterovirus son RNA virus que se incluyen dentro de la familia Picornaviridae (pico: pequeño, RNA virus), que consta de cuatro géneros. Dos de éstos afectan sólo a los animales (Cardiovirus y Aftovirus) y los otros son importantes patógenos humanos: Rinovirus y Enterovirus.⁶

Los enterovirus comparten gran número de características clínicas, epidemiológicas y ecológicas, así como ciertas propiedades físicas y químicas. Difieren entre sí por el distinto comportamiento en cultivo, antigenicidad y ciclo replicativo aunque, en todos los casos, el hábitat común y el lugar de replicación es el tracto intestinal humano.

Se conocen más de 70 serotipos que causan infecciones, muchas veces clínicamente inaparentes, pero que, en un pequeño porcentaje de casos, dan lugar a enfermedades graves del sistema nervioso central, como la meningitis aséptica, encefalomiелitis, meningoencefalitis, ataxia cerebelar, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa y poliomiелitis, entre otras.⁵

Los enterovirus representan una causa considerable de infecciones del SNC cuyas complicaciones pueden ser sordera, epilepsia secundaria, crisis convulsivas secundarias y retraso en el desarrollo psicomotor en los casos más graves de ahí la importancia de la identificación oportuna y el tratamiento inmediato.

PATOGÉNESIS

La infección neurológica puede ocurrir después de una viremia, de una inoculación directa del virus o después del contacto con terminaciones nerviosas libres en sitios especializados (sistema olfatorio, mucosa entérica, labios, córnea, entre otros).

La vía hematogena es la que está implicada más frecuentemente. Mientras que el tracto respiratorio puede ser la vía de entrada para otros tipos de virus, el tracto gastrointestinal es vía de entrada para enterovirus.

Los virus que penetran al SNC por vía periférica, ruta intraneuronal, poseen la capacidad de replicarse de manera local. Los viriones son transportados por los axones y, antes de alcanzar la médula espinal, son llevados al hipotálamo y tallo cerebral.

Una vez que ingresa el virus al SNC provoca cambios inflamatorios, degenerativos, vasculitis, infartos cerebrales y obstrucción del flujo del LCR, provocando el cuadro clínico característico.

CUADRO CLÍNICO

El inicio es agudo, característico de una enfermedad febril. Los signos y síntomas más frecuentes son: cefalea, alteración en el estado de conciencia, desorientación, trastornos de la conducta y del lenguaje. Los signos neurológicos pueden ser focales; a menudo son difusos e incluyen hemiparesia o crisis convulsivas, lo que distingue a la encefalitis de la meningitis viral, en la que se encuentra rigidez de nuca y fiebre.⁷

Los síntomas pueden ser escasos en los neonatos y en los pacientes inmunocomprometidos, en quienes se manifiestan con cualquier cambio en el estado de alerta (letargo o somnolencia), fiebre o hipotermia, pérdida del apetito, succión débil, convulsiones, apnea o dificultad respiratoria.

En los lactantes, los síntomas y signos característicos de la meningitis son difíciles de obtener por la historia y el examen. Las manifestaciones clínicas más comunes son fiebre e irritabilidad. En la práctica, la meningitis viral se diagnostica a menudo durante la evaluación clínica de los lactantes febriles sin un foco evidente.

En el niño mayor y adulto, la clínica varía y puede observarse claramente el compromiso meníngeo. Igualmente se presenta fiebre, dolor de cabeza, rigidez del cuello, náuseas y vómitos. La faringitis y otros síntomas respiratorios superiores son comunes. Los signos y síntomas de la encefalitis complican el curso de la meningitis aséptica en hasta 5 a 10 por ciento de los pacientes, que desarrollan conciencia disminuida o convulsiones.

DIAGNÓSTICO

En la evaluación inicial se debe realizar una historia clínica completa. El área geográfica y el periodo estacional brindan indicios importantes.

Ciertos virus neurotrópicos son propensos a afectar áreas focales específicas del sistema nervioso central. Las alteraciones focales que se refieren más a menudo son: hemiparesia, afasia, ataxia, signos piramidales, déficit de pares craneales, movimientos involuntarios y convulsiones parciales. Sin embargo, lo anterior no es suficiente para

establecer la etiología, ya que hasta en un 30% de los casos, ningún agente etiológico específico puede ser establecido.

En general, los pacientes con meningitis o encefalitis viral presentan pleocitosis en LCR por lo que el examen del LCR es esencial para confirmar el diagnóstico. La celularidad habitualmente está elevada o puede ser normal (10-1,000 leucocitos/mm³), es común encontrar predominio de mononucleares, sin embargo en el curso inicial de la enfermedad pueden predominar los polimorfonucleares con viraje a predominio de linfocitos en 12 h, las proteínas están elevadas (0.5-1.0 g/L), la glucosa es normal o discretamente reducida con una relación glucosa LCR/glucosa sérica de < 0.6.⁸

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

Los estudios de serología y aislamiento del virus son importantes para determinar la etiología de la infección, por lo que se recomienda que se deben enviar muestras de LCR, exudado faríngeo, orina y heces principalmente para búsqueda de adenovirus y enterovirus (echo y coxsackie).

Una prueba de diagnóstico disponible para acelerar el diagnóstico de neuroinfección viral lo constituye la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la prueba de PCR mediante el empleo de una enzima transcriptasa reversa (RT-PCR).

PCR es el método de elección para el grupo herpes virus y para enterovirus. Su sensibilidad se reporta entre un 95 a 100%. En el caso de sospecha de encefalitis por enterovirus, los estudios recomendados son RT-PCR en LCR y suero, así como el cultivo de LCR.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe incluir medidas de soporte como: empleo de analgesia y uso de antipiréticos. Es importante mantener un adecuado estado hidroelectrolítico, concentraciones óptimas de glucosa, apoyo nutricional, control de crisis convulsivas con medicamentos tales como fenitoína, benzodiazepinas o barbitúricos, monitoreo de la presión intracraneana y vigilancia del estado de coma entre. Ante la sospecha de encefalitis viral, es recomendable también iniciar el tratamiento de manera empírica con aciclovir y, una vez que se logre aislar el agente causal, modificar el tratamiento todo esto con el fin de reducir la mortalidad y las secuelas ocasionadas por esta enfermedad.

La mayoría de los autores recomiendan que si no se tiene la certeza de que se trata de un cuadro de encefalitis viral, se deberá de iniciar manejo antimicrobiano como si se tratase de un cuadro de meningoencefalitis bacteriana por lo menos 48 h hasta confirmar que el cultivo de LCR sea negativo.

SECUELAS Y COMPLICACIONES

Aproximadamente 10% de los niños hospitalizados con meningitis viral pueden presentar complicaciones, tales como: crisis convulsivas, aumento de la presión intracraneana y obnubilación. Los pacientes que cursan con encefalitis por enterovirus pueden desarrollar periodos de confusión, alteraciones en el nivel de conciencia, irritabilidad, e incluso llegar a un franco estado de coma. Quienes presentan infección por enterovirus en los primeros meses de vida presentan un riesgo elevado de desarrollar alteraciones en el desarrollo del lenguaje. Por lo cual la evaluación de tales niños a las edades de 3 y 6 años es importante.

LACTATO EN MENINGITIS VIRAL

Se ha sugerido que la determinación de la concentración de lactato de LCR es una prueba útil para diferenciar la meningitis bacteriana de la viral. Dos metaanálisis que incluyeron 25 estudios (1692 pacientes) y 31 estudios (1885 pacientes) concluyeron que la exactitud diagnóstica del lactato en LCR es superior que la glucosa y la concentración de proteínas en la diferenciación bacteriana de la meningitis aséptica. Los valores aparentemente encontrados en estos metaanálisis muestra una elevación discreta del lactato no mayor a 2 mmol/L.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neuroinfección es un motivo frecuente de consulta en el servicio de urgencias pediátricas. Si bien los principales agentes son bacterianos, el segundo grupo de agentes causales son los virus.

Las manifestaciones clínicas originadas por uno y otro agente no son claras por lo que se requieren mayores herramientas para orientar el diagnóstico hacia uno u otro para poder dirigir el tratamiento y prevenir las secuelas.

Dado que los enterovirus originan hasta el 90% de los casos de neuroinfección de etiología viral a nivel mundial, es indispensable el conocimiento de su comportamiento epidemiológico y caracterizar a los pacientes infectados con la finalidad de brindar al clínico la mayor información posible que le permita sospechar el diagnóstico y orientar el tratamiento.

En México y en nuestra institución no existe alguna revisión actual sobre la epidemiología de los enterovirus que nos permita impactar en el número de casos diagnosticados y modificar las secuelas que sobre todo producen dichos agentes a nivel del neurodesarrollo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de Enterovirus como agente causal de neuroinfección en pacientes pediátricos en el servicio de urgencias del Hospital Infantil de México de marzo 2016 a mayo 2017?

JUSTIFICACIÓN

En México la meningoencefalitis es una causa principal de procesos infecciosos del sistema nervioso central, cuya evolución puede culminar en importantes secuelas neurológicas que afectan la calidad de vida de los pacientes, por mencionar algunas se encuentran la sordera, la epilepsia o crisis convulsivas secundarias y retraso en el desarrollo psicomotor con discapacidad intelectual importante, en el peor de los casos.

Los enterovirus representan un gran porcentaje como agente causal de la meningitis viral siendo los principales el virus de la polio, coxsackie (tipos A y B) y los virus ECHO (*enteric-citopathogenic-humanorphan*), por lo que, lograr su identificación permitirá en primer lugar el tratamiento oportuno y adecuado de los pacientes afectados disminuyendo de esta manera el riesgo de secuelas asociadas permitiéndoles posterior a la recuperación de su estado de enfermedad reintegrarse a la sociedad de manera económicamente activa y en segundo; contar con un acervo epidemiológico en cuanto al paciente pediátrico se refiere pues en nuestro país e institución no existe información actual al respecto.

Por otro lado, la neuroinfección es un motivo de consulta frecuente en el servicio de urgencias cuyo origen bacteriano o viral puede ser difícil distinguir con solo la clínica y exploración física mayormente en el paciente pediátrico por lo que; si conocemos la epidemiología y prevalencia de los casos en nuestra población e institución nos permitirá caracterizar a los pacientes pediátricos que resulten confirmatorios de infección por enterovirus de acuerdo a los signos y síntomas que presenten así como determinar el

periodo estacional en el que se presenta el mayor número de casos, la edad y sexo más frecuentemente afectados y otras variables que brindarían las herramientas al clínico para incrementar la sospecha diagnóstica y finalmente otorgar el tratamiento oportuno.

Además, uno de los objetivos secundarios de este estudio será la medición de lactato como marcador biológico que permita distinguir entre meningitis viral y bacteriana de acuerdo al valor de corte encontrado en los líquidos cefalorraquídeos reportados como positivos, lo cual constituirá una herramienta más y mayormente objetiva para confirmar el diagnóstico y cambiar el rumbo de los pacientes pediátricos con neuroinfección.

OBJETIVOS

General

- Describir la prevalencia de Enterovirus como agente causal de neuroinfección en el servicio de urgencias del Hospital Infantil de México

Particulares

- Describir las características clínicas mayormente observadas en los pacientes con sospecha de meningitis viral
- Describir la edad y sexo más frecuentemente afectados
- Identificar la época del año con más número de casos de meningitis viral
- Medir los niveles de lactato en líquido cefalorraquídeo de pacientes con sospecha de neuroinfección
- Identificar el valor de lactato medido en líquido cefalorraquídeo de los pacientes confirmados con infección por enterovirus

MÉTODOS

DISEÑO

Transversal prospectivo.

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, prospectivo, transversal.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F.

POBLACIÓN

Pacientes que ingresen al servicio de urgencias pediátricas del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de neuroinfección en el periodo de estudio establecido y que cumplan con los criterios de selección.

PERIODO DE ESTUDIO

1º de mayo del 2016 a 1º de mayo del 2017.

MUESTRA

La muestra está conformada por 30 pacientes que contaban con el diagnóstico de neuroinfección con sospecha de etiología viral que ingresaron al servicio de urgencias en el periodo de estudio establecido.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de cero a 18 años que ingresaron al servicio de urgencias pediátricas del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de estudio mencionado con diagnóstico de neuroinfección a quienes se les realizó punción lumbar como parte de su abordaje diagnóstico y quienes contaron con expediente clínico completo, biometría hemática y la prueba para la identificación de enterovirus mediante PCR.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes en los que se descartó neuroinfección y por lo tanto no se realizó punción lumbar.

Pacientes en los que se contraindicó de manera absoluta la punción lumbar.

Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo y/o biometría hemática.

Pacientes en los que no se realizó identificación de enterovirus.

MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

El diagnóstico de neuroinfección se estableció en pacientes con cuadro clínico y bioquímico compatible como:

- Crisis convulsivas o alteración del estado neurológico referido como irritabilidad, somnolencia o alteración en el estado de ánimo acompañado o no de signos meníngeos o de afección del sistema nervioso asociados a fiebre.
- Biometría hemática con leucocitosis, bandemia o leucopenia que apoyen el diagnóstico infeccioso.

A estos pacientes que se les integró el diagnóstico de neuroinfección y se les realizó como parte de su abordaje punción lumbar con obtención de líquido cefalorraquídeo (previo consentimiento informado) para su estudio bioquímico y molecular fue a quienes

se les incluyó en el protocolo. No se realizó ninguna punción lumbar con propósito del estudio, sino se analizaron las muestras que se obtuvieron en el área hospitalaria con fines diagnósticos).

Se utilizó 1 ml de líquido ceforraquídeo el cual se almaceno en un frasco estándar disponible en el área de urgencias identificándose la muestra con una etiqueta con los datos del paciente. De manera inmediata se realizó la medición de lactato, mediante método amperométrico incorporado en el gasómetro del área de urgencias y posteriormente se envió la muestra a laboratorio clínico de bacteriología para realización de PCR para enterovirus. En caso de no lograr enviar la muestra de manera inmediata para la realización de PCR se mantuvo en refrigeración y se procesó al día siguiente.

La recolección de datos de los pacientes que se incluyeron en el estudio se llevó a cabo diariamente en la hoja de recolección de datos que se encuentra en el anexo 1 en base a la información encontrada en el expediente clínico.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio incluyó pacientes atendidos en el departamento de urgencias pediátricas del Hospital Infantil de México Federico Gómez a quienes se les diagnosticó Neuroinfección en el periodo previamente mencionado, todas las muestras de líquido ceforraquídeo procesadas para este estudio se realizaron como parte del abordaje diagnóstico del paciente; ninguna de ellas se realizó sólo con propósito de este estudio.

Las punciones lumbares efectuadas se realizaron previo consentimiento informado.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 20) se realizó el análisis de los datos del estudio.

Para responder a los objetivos se hizo una estadística descriptiva de todas las variables por medio de las frecuencias, proporciones y mediana cuando fue pertinente.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido la persona desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Se obtendrá información del expediente a partir de la fecha de nacimiento registrada en el mismo.	Cuantitativa discreta	Meses
Sexo	Conjunto de características fenotípicas, genéticas y conductuales que definen a una persona como hombre o mujer.	Se obtendrá información del expediente en base a las características fenotípicas registradas.	Cualitativa nominal	1=Femenino 0= Masculino
Neuroinfección	Procesos infeccioso del encéfalo y sistema nervioso central por agentes bacterianos o virales	Datos clínicos y bioquímicos de sepsis caracterizados por : fiebre, leucocitosis o bandemia y alteración del estado neurológico referida como crisis convulsivas, irritabilidad, etc.	Cualitativa Nominal	1= si 2=no
Signos meníngeos	Datos clínicos que sugieren irritación meníngea	Se expresará como positivo la presencia de cualquiera de los siguientes	Cualitativa Nominal	1=Positivo 0= Negativo

		documentando en el expediente clínico: 1. Rigidez de nuca: resistencia muscular a la flexión del cuello 2. Signo de kerning: se considera positivo cuando existe rigidez de nuca en respuesta a la flexión de la cadera. Signo de Brudzinski: se considera positivo cuando al realizar la flexión de la cabeza se observa flexión refleja de caderas y rodillas. Se define como negativo la ausencia de los previamente mencionados.		
Crisis convulsivas	Son descargas eléctricas neuronales anormales que tienen manifestaciones clínicas variables.	Se define como positiva alguno de los siguientes: Mioclonías son sacudidas breves e involuntarias, únicas o en serie, de uno o más grupos musculares, con duración de segundos a minutos. Crisis tónicas: contracciones musculares sostenidas que comprometen simultáneamente varios grupos musculares, tanto agonistas como antagonistas, con duración de segundos a minutos. Crisis clónicas: son sacudidas bruscas y rítmicas, casi siempre simétricas que comprometen de manera alterna grupos musculares flexores y extensores, con duración de segundos a minutos. Crisis tónico-clónico generalizadas: pérdida de conciencia, con posturas alternantes en extensión o flexión, acompañada de fenómenos vegetativos como midriasis, sudoración y taquicardia, con	Cualitativa Nominal	1=Positivo 0= Negativo

		duración de segundos a minutos. Crisis atónicas: pérdida súbita y brusca del tono muscular con duración de segundos a minutos.		
Fiebre	Se define como una elevación de la temperatura del cuerpo acompañado por un aumento del ritmo cardíaco y respiratorio, y se manifiesta como la reacción del organismo frente a alguna enfermedad.	Se expresará como positivo una temperatura axilar, oral o rectal mayor a 38.3°C registrada en el expediente.	Cualitativa Nominal	1= Sí 0= No
Leucocitosis	Se define como un aumento en el número de glóbulos blancos circulantes en sangre periféricas secundario a causas fisiológicas o patológicas, generalmente infecciones.	Se expresará como positivo un valor por encima del límite superior esperado para la edad del paciente de acuerdo a tablas de referencia pediátricas.	Cualitativa Nominal	1= Sí 0= No
Presión de apertura	Medición que se realiza durante la punción lumbar que tiene como objetivo medir la presión en el espacio donde se encuentra contenido el líquido cefalorraquídeo.	Tras penetrar en el espacio subaracnoideo y retirar el mandril, se conectará un manómetro directamente o a través de una llave de 3 vías, a la aguja de punción permitiendo que el LCR suba a través de la luz del manómetro de tipo columna de agua. El LCR ascenderá por la columna de agua hasta pararse (con oscilaciones según los movimientos respiratorios). Leer la columna de LCR en cm; el 0 se situará en la línea de las apófisis espinosas. El resultado se expresará en cmH ₂ O.	Cuantitativa continua	cmH ₂ O
Lactato	Es un ácido hidroxicarboxílico que existe en el ser	El lactato en LCR se produce por metabolismo bacteriano	Cuantitativa continua	mmol/L

	huano en dos formas de esteroisómero, D-lactato y L-lactato.	anaerobio o tejido cerebral isquémico. Los niveles de lactato en LCR no se afectan por la concentración de lactato sanguíneo ya que se ha demostrado producción intrarraquídea del mismo.		
--	--	---	--	--

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y se registró la información en una hoja de recolección de datos diseñada para este estudio. (Anexo 1) realizándose una base de datos con las variables previamente descritas.

SEXO.

En cuanto al sexo se encontraron 11 pacientes masculinos y 19 femeninos con la siguiente proporción:

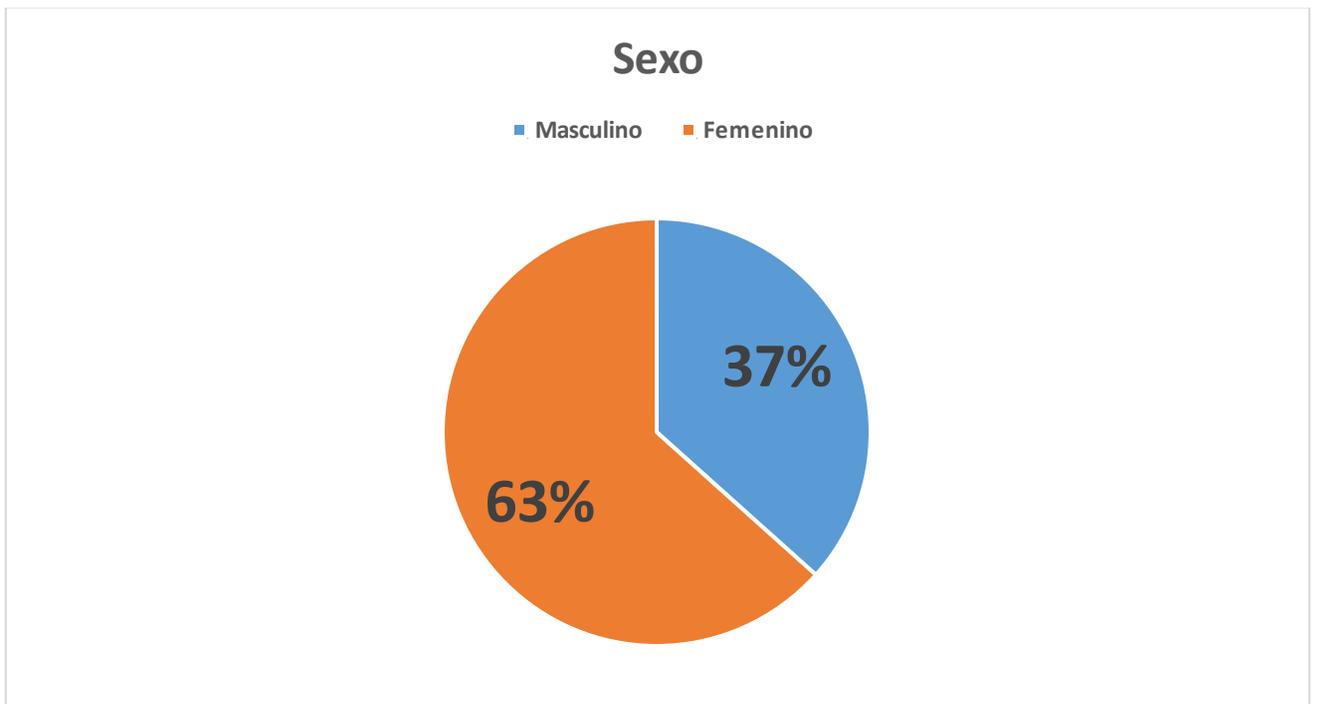


Gráfico 1. Distribución de la población de estudio de acuerdo al sexo.

EDAD.

El rango de edad de los pacientes al momento de la revisión de expedientes fue de 0 a 168 meses (0 a 14 años) con una mediana de 48 meses.

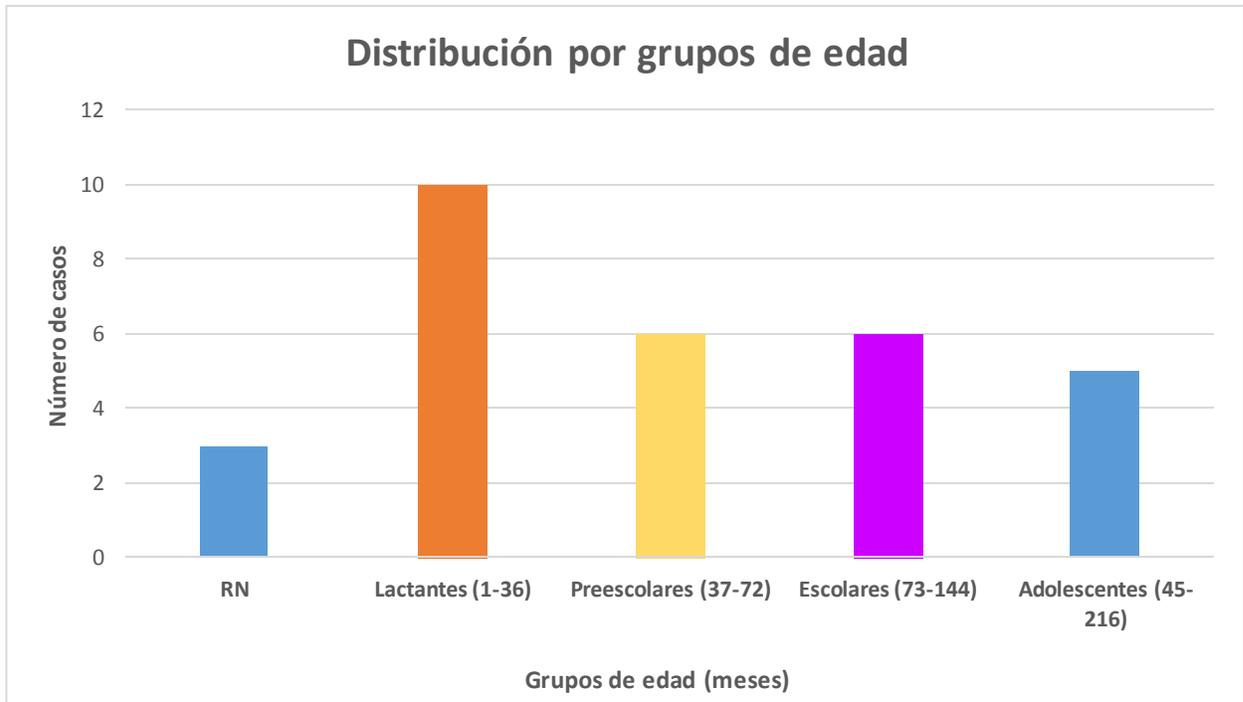


Gráfico 2. Distribución de los 30 casos por grupos etarios.

Durante el año el registro de punciones lumbares de acuerdo a los meses se comportó de la siguiente manera:

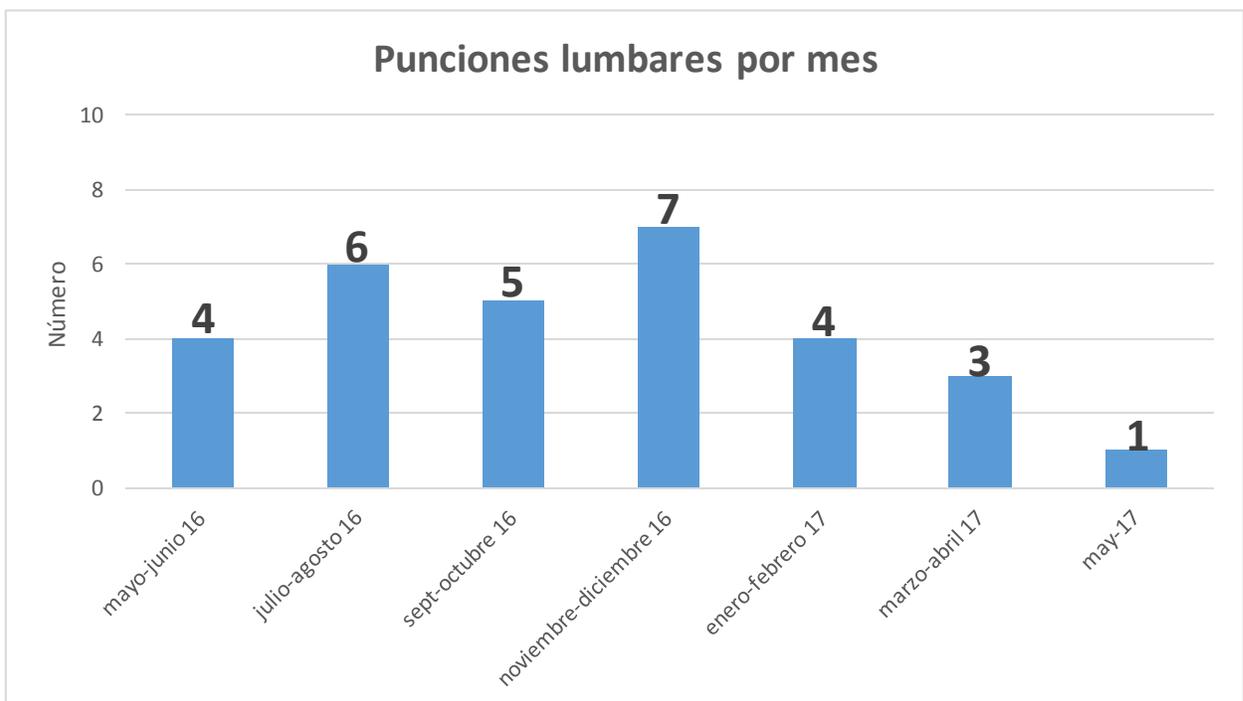


Gráfico 3. Descripción gráfica del número de punciones lumbares realizadas durante los meses de estudio.

FIEBRE

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron fiebre. De acuerdo a los grados de temperatura se distribuyeron en:

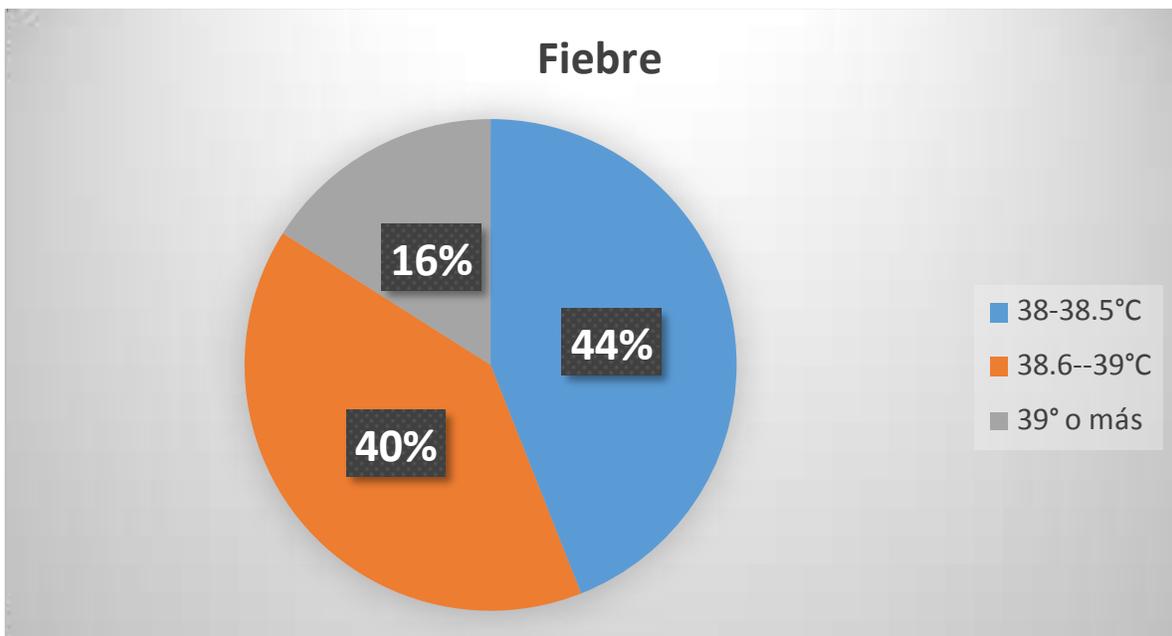


Gráfico 4. Distribución de la fiebre de acuerdo a los grados de temperatura medida.

CRISIS CONVULSIVAS

Los pacientes estudiados se presentaron con diferentes tipos de crisis convulsivas las cuales de acuerdo a sus características clínicas tuvieron la siguiente distribución:



Gráfico 5. Distribución de pacientes de acuerdo al tipo de crisis convulsivas presentadas.

LEUCOCITOSIS.

De acuerdo al valor encontrado de glóbulos blancos en la biometría hemática encontramos lo siguiente:

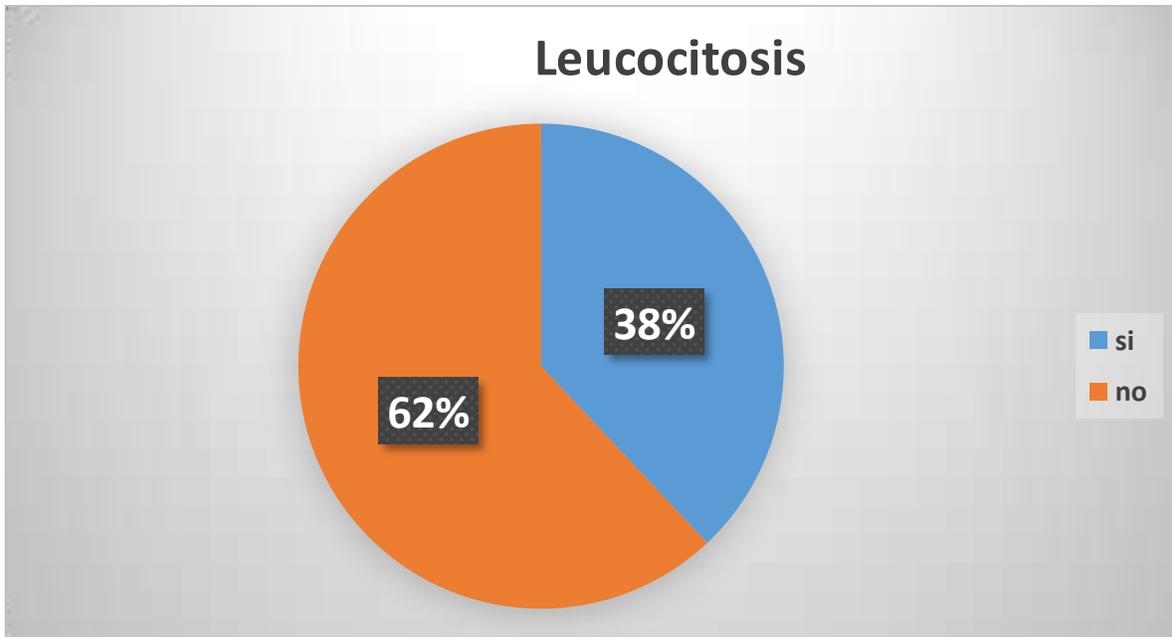


Gráfico 6. Distribución de pacientes de acuerdo a la presencia o no de Leucocitosis.

De los 30 pacientes incluidos en el estudio se obtuvo una medición de lactato en el 90% de los casos. A continuación se muestran los valores medidos:

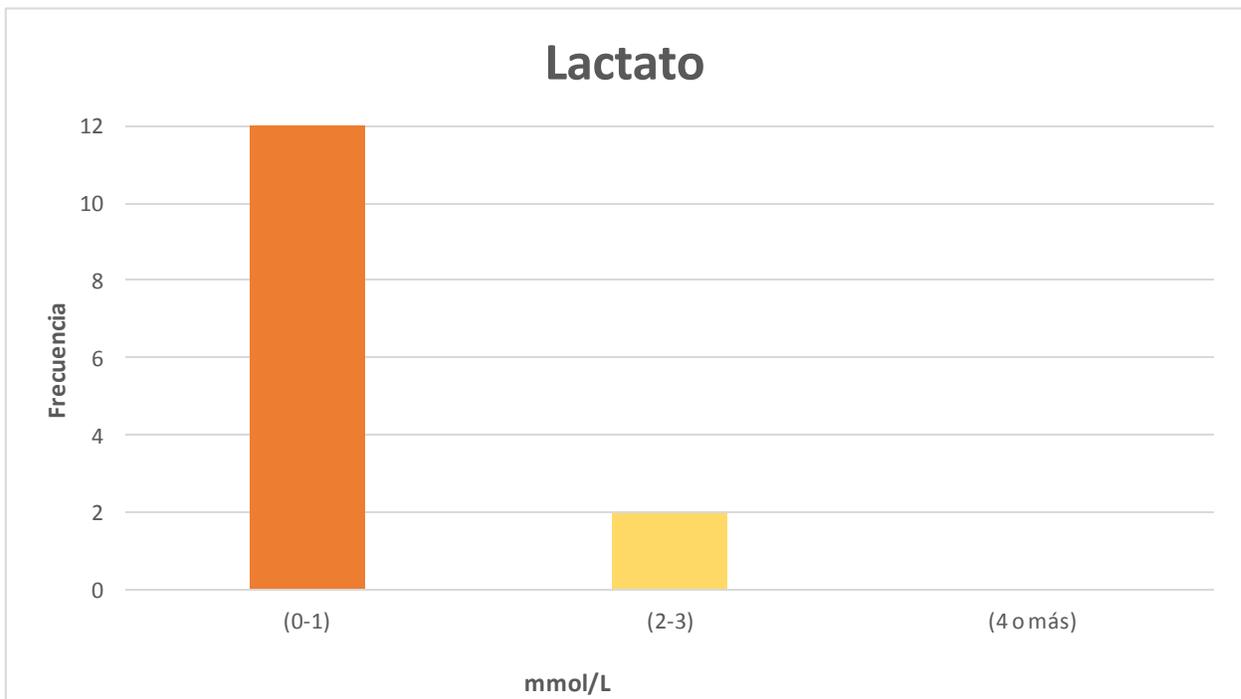


Gráfico 7. Valores de lactato medidos en LCR.

De todas las PCR realizadas en búsqueda de enterovirus sólo se reportó 1 positivo para enterovirus, es decir solo el 3.33% del total de las muestras procesadas. El método realizado fue PCR en tiempo real GeneXpert encontrando detección cualitativa presunta de ADN correspondiente a Enterovirus 68.

DISCUSIÓN

Durante el periodo de estudio y posterior a la revisión de expedientes se encontraron 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para su estudio. De todos ellos se obtuvo líquido cefalorraquídeo y se realizó la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en el 100% de los casos en búsqueda de ADN cualitativo correspondiente con enterovirus, no así en cuanto a la medición del lactato el cual solo se midió en el 90% de las muestras.

Entre los datos encontrados en la población estudiada, el periodo etario en el que se presentó el mayor número de casos de Neuroinfección fue el de los lactantes con un promedio de edad de 2 años, lo cual coincide con la literatura universal pues es este grupo etario donde se presentan el mayor número de casos, siendo los de más riesgo los menores de un año. Si bien en cuanto a etiología viral se refiere, en algunos artículos se reporta que los enterovirus pueden afectar a todas las edades, con un mayor riesgo en menores de un año y mayores de 55 años, los picos de incidencia observados se presentan en recién nacidos y posteriormente entre los cinco a nueve años de edad. Llama la atención que los escolares y adolescentes fueron un grupo importante también en el que se integró neuroinfección y que a pesar de que en estos grupos los agentes virales son una causa más frecuente de encefalitis o meningoencefalitis, no fuese en este grupo etario en el que se reportó el único caso positivo, pues este perteneció al grupo de los lactantes teniendo 21 meses de edad.

En cuanto al sexo, encontramos un predominio del sexo femenino con un 63% frente al masculino contando solo 37% de casos de neuroinfección reportados. En este sentido en cuanto a infección viral del sistema nervioso central se refiere no encontramos predominio de sexo reportado sin embargo si se menciona en la literatura que el índice de mortalidad puede llegar a ser de 50% a 75%, siendo dos a cinco veces más frecuente en el sexo masculino que en el femenino, sin embargo no se describen los factores que puedan favorecer al sexo masculino. En nuestro estudio el caso positivo se presentó en un paciente femenino quien no presentó deterioro clínico durante su hospitalización sin embargo desconocemos presencia de secuelas secundarias por falta de seguimiento de caso.

En cuanto al periodo estacional en el que se realizó el mayor número de punciones lumbares encontramos que los meses con mayor frecuencia de dicho evento fueron julio -

agosto y noviembre - diciembre, es decir verano e invierno; épocas en las que se ha descrito un mayor número de infecciones respiratorias incrementándose el riesgo de complicaciones de estas, una de ellas la neuroinfección, de igual manera se menciona que la mayoría de casos de infección por enterovirus tanto respiratorios como neurológicos documentados ocurre en climas templados sobre todo en verano y otoño. El caso que documentamos con enterovirus se presentó en el mes de agosto es decir, verano.

En cuanto a las características clínicas encontradas se ha descrito en la literatura que las crisis convulsivas presentadas por los pacientes infectados por virus pueden ser focales, además otros hallazgos clínicos comunes en la mayoría de las encefalitis incluyen: cefalea, alteración en el estado de conciencia, desorientación, trastornos en conducta y lenguaje y dado que los virus tienen tropismo por diferentes regiones cerebrales, por ejemplo el lóbulo temporal y frontal la clínica nos permite encontrar datos característicos como afasia, anosmia, crisis convulsivas del lóbulo temporal y focalizaciones. En los pacientes estudiados con sospecha de neuroinfección no encontramos alguna crisis convulsiva focal, ni datos de encefalitis previamente mencionados, en la mayoría de los pacientes se presentó irritabilidad y crisis convulsivas tónico clónico generalizadas incluso el paciente positivo no presentó ningún dato focal en la exploración neurológica.

Específicamente en cuanto a enterovirus se refiere el inicio puede ser gradual o abrupto, predominando fiebre, cefalea y malestar general y acompañarse de diferentes síndromes clínicos, incluyendo gastroenteritis, infecciones respiratorias, conjuntivitis, procesos exantemáticos, etc. Con nuestro estudio debido a que solo contamos con 1 caso reportado no es posible caracterizar un patrón clínico específico de infección por enterovirus pues el paciente presentó fiebre de alto grado y crisis convulsivas tónico clónico generalizadas lo cual puede ser común a la neuroinfección causada por cualquier otro agente etiológico además de que no se registró si existían otros síndrome clínicos acompañantes que pudieran agregarse como punto fuerte para el diagnóstico.

En cuanto al patrón bioquímico, no hubo diferencia importante en cuanto al porcentaje de pacientes que presentaron leucocitosis o no, el caso positivo tenía una cuenta de leucocitos dentro de valores normales para la edad por lo que podríamos decir que no debe ser un punto que en caso de estar ausente, descarte la posibilidad de infección. En la literatura se ha descrito que algunos enterovirus producen linfocitosis en sangre

periférica, leucopenia y trombocitopenia sin embargo pueden no estar acompañando el cuadro clínico siempre, hallazgo que no se encontró en nuestro paciente.

Finalmente en cuanto a la medición de lactato, la mayoría de las muestras medidas tuvieron un valor menor a 2 mmol/L, incluso nuestro caso positivo. Lo descrito en la literatura es que los pacientes con meningoencefalitis viral el promedio de lactato medido en LCR es de 2.2 mmol/L con intervalos que van desde 1.6 hasta 2.9 mmol/L. Con nuestro estudio no podemos establecer un valor de corte de lactato para poder establecer que se trata de meningitis viral pues solo contamos con 1 caso en el cual el valor reportado fue de 1.2mmol/L sin embargo dicho valor se acerca a los límites inferiores de corte reportados en otros estudios. Sería necesario un mayor número de casos para poder correlacionar los valores de lactato medidos con meningitis de etiología viral y aún más específico, aquella provocada por enterovirus.

CONCLUSIONES

- La neuroinfección es una causa frecuente de consulta en el servicio de urgencias pediátricas cuyo tratamiento dependerá de la etiología sospechada : bacteriana o viral y cuyo tratamiento oportuno impacta ampliamente en el estado de salud y calidad de vida de los pacientes si se tratan oportunamente.
- La meningitis, encefalitis o meningoencefalitis viral en la población pediátrica es poco frecuente. De acuerdo a nuestro estudio durante un año solo se presentó en un 3.3%.
- La frecuencia de enterovirus como agente causal de neuroinfección es muy baja por lo que ante un paciente con sospecha de neuroinfección debe sospecharse de manera inicial en etiología bacteriana.
- No es posible determinar un patrón clínico característico de meningoencefalitis viral pues la fiebre, crisis convulsivas y leucocitosis son síntomas y signos comunes a infecciones del sistema nervioso central de otra etiología.
- No hay predisposición de sexo que se considere como factor de riesgo para adquirir infección por enterovirus, sin embargo nuestro único caso pertenece al sexo femenino.
- La época del año donde se presentan mayor frecuencia de neuroinfección es verano e invierno, siendo mayormente la etiología viral encontrada en verano de acuerdo a nuestro estudio.
- No es posible determinar un valor de lactato útil para identificar meningitis viral debido a que solo contamos con un caso positivo lo cual no es suficiente evidencia para realizar alguna recomendación.
- La reacción en cadena de la polimerasa es útil para la determinación de enterovirus en líquido cefalorraquídeo

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dentro de las limitaciones del estudio se encontró que sólo un paciente resultó con PCR positiva para enterovirus, lo cual no permite realizar la caracterización clínica de los pacientes con neuroinfección causada por dicho agente etiológico. De la misma manera ocurre con los niveles de lactato en líquido cefalorraquídeo, que si bien se acercan a los valores descritos en estudios previos que se han tomado como puntos de corte para meningitis viral, solo contamos con un valor que no nos permite hacer una recomendación de manera fiable. Este estudio es meramente descriptivo, por lo tanto se requiere un estudio durante mayor tiempo para captar mayor número de pacientes que cumplan los criterios de inclusión y de esta manera observar el verdadero comportamiento epidemiológico de los enterovirus como agentes causales de neuroinfección.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	MAR	MAY	JUL	SEP	NOV	ENE	MAR	MAYO	JUN
	ABRIL	JUN	AGOS	OCT	DIC	FEB	ABRIL		
Revisión de literatura									
Elaboración de protocolo									
Recolección de datos									
Captura de datos en base									
Análisis de datos									
Redacción de resultados									
Entrega del proyecto									

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARMENTA SOLÍS ADAKATIA; DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LAS INFECCIONES VIRALES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL; BIOQUIMIA, VOL. 25, NÚM. 4, 2000, PP. 109-115
2. CORIA LORENZO JOSÉ ET AL.; MENINGOENCEFALITIS VIRAL. ENFOQUE CLÍNICO; REVISTA MEXICANA DE PEDIATRIA; VOL. 68, NÚM. 6; NOV.-DIC. 2001 PP 252-259
3. DI PENTIMA CECILIA ET AL; VIRAL MENINGITIS: EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, AND ETIOLOGY IN CHILDREN; UP TO DATE, MAYO 2017.
4. ROTBART HA; VIRAL MENINGITIS. SEMIN NEUROL 2000; 20:277.
5. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). OUTBREAKS OF ASEPTIC MENINGITIS ASSOCIATED WITH ECHOVIRUSES 9 AND 30 AND PRELIMINARY SURVEILLANCE REPORTS ON ENTEROVIRUS ACTIVITY-UNITES STATES, 2003. MMWR MORB MRTAL WKLY REP 2003: 52:761.
6. ROSETE SANDOVAL EDGAR ET AL.; ENCEFALITIS VIRAL, REVISTA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN PEDIATRIA; MEDIGRAPHIC; Vol. XIX Núm. 74; 2005.
7. OOSTENBRINK R, ET AL; SIGNS OF MENINGEAL IRRITATION AT THE EMERGENCY DEPARTMENT HOW OFTEN BACTERIAL MENINGITIS. PEDIATR EMERG CARE 2001; 17: 161-164.
8. TILMAN, O KLEIN; ET AL; NEW AND OLD DIAGNOSTIC MARKERS OF MENINGITIS IN CEREBROSPINAL FLUID (CSF); BRAIN RESEARCH BULLETIN. 2003; 61; 287-297.
9. CORDONE GABRIELLA ET AL.; MENINGITIS IN CHILDREN. DIAGNOSIS AND TREATMENT FOR THE EMERGENCY CLINICIAN VOL4. NO2.
10. CHEM ZENGGIANF; THE CLINICAL DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CEREBROSPINAL FLUID D-LACTATE FOR BACTERIAL MENINGITIS. CLINICAL CHIMICA ACTA. 2012, 413: 1512-1515.
11. FRANCO-PAREDES CARLOS; ET AL. EPIDEMIOLOGY AND OUTCOMES OF BACTERIAL MENINGITIS IN MEXICAN CHILDREN: 10 YEAR EXPERIENCE (1993-2003) INTERNATIONAL JOURNAL INFECTIOUS DISEASES. 2008; 12: 380-386.
12. JUAREZ ARAGON G; ET AL.; ASESMENT OF FIVE LABORATORY TEST FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN BACTERIAL AND VIRAL MENINGOENCEPHALITIES. ARCH INVST MED MEX 1979; 10: 111-119.

Nombre del paciente: _____

Registro: _____

Género: _____

Edad: _____

Fecha de ingreso a urgencias: _____

Diagnóstico de ingreso a urgencias: _____

Fecha y hora de punción lumbar: _____

- Presencia de signos menígeos
- Punción lumbar traumática
- Recibió tratamiento antibiótico
previo a la punción lumbar.

Dosis de antibiótico: _____

Lactato			
Fecha de procesamiento	Hora de procesamiento	Tiempo en refrigeración	Resultado

Citológico/Citoquímico de líquido cefalorraquídeo

Parámetro	Resultado
Presión de apertura	
Coagulación	
Color/Apariencia	
Proteínas	
Leucocitos	
Eritrocitos	
Gram	