



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

INFECTOLOGÍA

**"IMPACTO DEL DIAGNOSTICO ETIOLOGICO TEMPRANO DE INFECCIONES
AGUDAS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN UN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL".**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. NESTOR AMARO GUTIERREZ
RESIDENTE DE SEXTO AÑO DE INFECTOLOGÍA**

ASESORES DE TESIS:

Dra. María Luisa Hernández Medel

PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN INFECTOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

<i>Agradecimientos</i>	3
<i>Introducción</i>	4,5
<i>Resumen</i>	4,5
<i>Antecedentes</i>	6,8
<i>Planteamiento del problema</i>	8
<i>Hipótesis</i>	8
<i>Justificación</i>	8
<i>Objetivos</i>	9
<i>Principal</i>	
<i>Secundarios</i>	
<i>Metología</i>	9,15
<i>Criterios de inclusión, exclusión y eliminación</i>	9
<i>Variables y escalas de medición</i>	10-15
<i>Procedimiento</i>	15
<i>Flujograma</i>	16
<i>Análisis estadístico</i>	16
<i>Aspectos éticos y de bioseguridad</i>	16
<i>Resultados</i>	17-21
<i>Discusión</i>	21,23
<i>Limitaciones del estudio</i>	23
<i>Conclusión</i>	24
<i>Anexos</i>	24,26
<i>Referencias</i>	27,28,29

AGRADECIMIENTOS

A mis padres

A mi novia

A mi asesor de tesis

NERVIOSO CENTRAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: Las infecciones agudas de sistema nervioso central como meningitis y encefalitis son un verdadero desafío y urgencia neurológica que pueden ser causa de discapacidad severa o muerte si no se diagnostican y reciben tratamiento óptimo oportuno. Si bien ciertos perfiles de líquido de LCR son altamente sugestivos de infección viral o bacteriana, hasta el 50 % de los casos comparten características entre estas, no permitiendo la identificación certera de la etiología. Aquí radica las pruebas moleculares (p. Ej., PCR) para establecer un diagnóstico y tratamiento específico.

Metodología: Estudio retrospectivo, de descripción de casos. Se incluirán los expedientes de los pacientes hospitalizados en el servicio de urgencias, infectología, neurología y medicina interna del Hospital General de México, mayores de 18 años, de sexo indistinto que tengan sospecha clínica infección aguda a nivel del sistema nervioso central y se les haya realizado PCR multiplex (Panel Meningitis/Encefalitis (ME) FilmArray®) para la identificación del agente etiológico. Se realizará estadística descriptiva de las variables cualitativas y cuantitativas de interés mediante el cálculo de frecuencias relativas y absolutas, se caracterizarán las variables bioquímicas y somato métricas de los sujetos incluidos; se hará registro del germen etiológico identificado. Se comparará identificación del cultivo y el estudio del PCR de los mismos expedientes.

Resultados

Se estudiaron 10 pacientes, 7 mujeres (70%) y 3 varones (30%). La mediana de edad fue de 47 años (R 18- 82). La mortalidad en UCI fue de 100% y la hospitalaria 11%. El tratamiento empírico con mayor frecuencia establecido fue el de un b-lactámico y vancomicina en el 60 % de los casos, seguido de aciclovir en el 40 % de los casos. El 50 % de los pacientes recibieron terapia antimicrobiana, previa a la punción lumbar. El cultivo, logro identificar el agente etiológico en el 20 % de los casos. El método diagnóstico de FilmArray®, se logró identificar el 40 % de las etiologías. El uso del método diagnóstico de FilmArray®, permitió el des-escalamiento antimicrobiano en un 70 % de los casos. El método diagnóstico, permitió reducir la estancia intrahospitalaria en un 20 % de los casos, para una reducción total aproximada de 28 días.

Conclusión: El método diagnóstico de FilmArray®, representa un cambio de paradigma para la microbiología médica y las enfermedades clínicas infecciosas por igual. Ha cambiado el abordaje diagnóstico en el servicio de infectología consiguiendo un diagnóstico seguro, rápido, fácil de

realizar y accesible las 24 horas. Aumento la identificación etiológica, junto con el desescalamiento antimicrobiano subsecuente. Es esencial se realice en asociación con los médicos de infectología para garantizar que haya una comprensión clara de las características de la prueba, la interpretación de los resultados y la utilización adecuada de la prueba.

Palabras clave:

Meningitis, encefalitis, LCR, PCR

Palabras clave:

Meningitis, encefalitis, LCR, PCR

TITULO: IMPACTO DEL DIAGNOSTICO ETIOLOGICO TEMPRANO DE INFECCIONES AGUDAS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Antecedentes

Las infecciones agudas de sistema nervioso central (SNC) como meningitis y encefalitis son un verdadero desafío y urgencia neurológica que pueden ser causa de discapacidad severa o muerte si no se diagnostican y reciben tratamiento óptimo oportuno.¹

La meningitis bacteriana, es más frecuente en los países en desarrollo, donde la incidencia promedio se aproxima a 50 casos por cada 100,000. La meningitis aguda está dada por microorganismos bacterias, virus y hongos. Las meningitis y encefalitis virales suelen ser menos graves, las causas más comunes enterovirus y el virus del herpes simple.²

La distinción inmediata entre las causas de la encefalitis aguda es esencial para el manejo adecuado directo. Los hallazgos clínicos están bien descritos para causas virales, bacterianas y micobacterianas. Sin embargo, ningún síntoma de presentación único, podría, solo o en combinación, separar con precisión un grupo de otro.³ Además se encuentran manifestaciones menos sospechadas, y raras tales como la enfermedad cerebro vascular y la vasculitis asociada al virus de varicela zoster, donde la clínica queda limitada para su sospecha.⁴ El espectro cambiante de las infecciones virales del SNC en su presentación clínica y etiológica es un fenómeno continuo que ya ha sido reconocido.⁵ Perjudicando más la sospecha etiológica.

En el abordaje diagnóstico, de ambas patologías, es presuntivo con respecto a las características del líquido cefalorraquídeo.⁶ Sin embargo, sin poder discernir entre una y otra, así solo el 88% de los pacientes presentan hallazgos de LCR predictivos de meningitis bacteriana, y con parámetros con valores tanto predictivos negativos y positivos bajos.⁴ Para identificar el agente etiológico, se basa en cultivo microbiológico para las bacterias y hongos y en las pruebas moleculares (p. Ej., PCR) para las etiologías virales⁷. Bajo este contexto, el manejo inicial de ambas patologías es empírico, dando cobertura para todas las probables etiologías.⁸

La tentación de iniciar la terapia antimicrobiana puede anular el principio de obtener material de cultivo de pre tratamiento adecuado. La esterilización del LCR puede ocurrir rápidamente después del inicio de los antibióticos parenterales, incluso a las 4 horas de estos. La falta de material de

cultivo adecuado puede resultar en la incapacidad de adaptar la terapia a la susceptibilidad a los antimicrobianos o en un tratamiento prolongado innecesario si la presentación clínica y los datos de laboratorio no pueden excluir la posibilidad de meningitis bacteriana o viral.⁹

El cultivo del LCR se considera el patrón oro para el diagnóstico de la meningitis bacteriana a pesar de sus limitaciones. En el diagnóstico de las infecciones virales del SNC, los cultivos son lentos y de bajo rendimiento por lo que las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han ido desplazando al cultivo, pero su uso permanece infrautilizado por su complejidad y disponibilidad limitada. Estas limitaciones han contribuido a estimular el interés por sistemas comerciales de PCR-múltiple, que integran todo el proceso en sistemas cerrados, ofrecen resultados muy rápidos, tienen alta especificidad y sensibilidad al no requerir un patógeno viable, son fáciles de realizar y pueden estar disponibles en cualquier tipo de hospital.⁹

En octubre del año 2015 la FDA autorizó el primer panel para la detección de patógenos del SNC (FilmArray®) El FilmArray Meningitis/Encefalitis (ME) Panel es una prueba de diagnóstico multiplexada y cualitativa de ácido nucleico in vitro prevista para utilizarse con los sistemas FilmArray. El FilmArray ME Panel permite la detección e identificación simultáneas de múltiples ácidos nucleicos de bacterias, virus y levaduras directamente de especímenes de líquido cefalorraquídeo.¹⁰

El FilmArray ME Panel está indicado como una ayuda en el diagnóstico de agentes específicos de meningitis o encefalitis, de manera temprana (<1 hr.) y sus resultados deberá utilizarse junto con otros datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.¹¹

El atractivo de estas técnicas es la capacidad de evaluar múltiples patógenos a la vez. La evidencia de informes de casos y series de casos ejemplifica el beneficio potencial de estas técnicas para identificar patógenos tratables. Estos aspectos interesantes se ven contrarrestados por los altos costos de las nuevas plataformas de diagnóstico, los recursos locales necesarios para las pruebas, incluida la experiencia técnica y el soporte bioinformático para las técnicas de secuenciación profunda, y el desafío de interpretar los resultados.¹²

Los resultados clínicos y económicos, han sido discordantes entre instituciones, resaltado el sobreuso de la prueba diagnóstica siendo no rentable¹², y en otras series reportando un impacto

positivo en la terapia adecuada de los pacientes y en el ahorro de los recursos económicos de la institución.¹³ Las limitaciones de estos estudios es la mala inclusión de pacientes para realizar la prueba, y la utilización de antimicrobianos por parte de los médicos a pesar de los resultados negativos.¹⁴ Indicando que este recurso que solo puede interpretarse por el especialista en infecciones. La mancuerna entre el especialista en infecciones y la técnica de PCR es importante para los programas de administración de antimicrobianos, ya que disminuye el tiempo de tratamiento dirigido por patógenos. No solo afecta los costos sino que también puede afectar los resultados del paciente, duración de la estada e infecciones por *Clostridium difficile*.¹⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones del SNC representan un verdadero desafío diagnóstico, que cuando no se tiene un método diagnóstico oportuno, deriva en retraso en el diagnóstico y tratamiento dirigidos, contribuyendo a mayor morbi-mortalidad, utilización de antimicrobianos en muchas ocasiones no necesarios.

HIPOTESIS

La identificación de los microorganismos etiológicos de forma temprana e inmediata de los pacientes con infección aguda del sistema nervioso central, mediante PCR multiplex (sistema FilmArray) disminuirá la administración de los antimicrobianos y antivirales empíricos.

JUSTIFICACIÓN

Las infecciones del SNC agudas, ocupan los principales motivos de ingreso en los servicios de infectología, neurología y medicina interna. Debido al solapamiento de los síntomas, una rápida identificación de los agentes causantes no es posible basándose únicamente en parámetros clínicos. El diagnóstico de estas enfermedades se ven limitadas, en nuestra institución por la falta de recursos diagnósticos, con mayor impacto, cuando la sospecha etiológica es la viral. En cuanto a la etiología bacteriana, la identificación del agente etiológico, se ve limitada por múltiples factores, la sensibilidad intermedia del cultivo del líquido cefalorraquídeo además del retraso en el resultado de este, además de que la esterilización de este se ve afectada por la administración prematura de los agentes antimicrobianos. Ante estas dos situaciones, el tratamiento empírico, se extienden hasta 14- 21 días, en muchas ocasiones sin contar con la base que los justifiquen.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Identificar el agente etiológico de las infecciones agudas a nivel del SNC de forma temprana y analizar el impacto del diagnóstico etiológico temprano en el desenlace o resultado del paciente y su tratamiento

Objetivo secundarios

Describir las características clínicas y demográficas de la población analizada, comparar resultados microbiológicos en LCR técnica habituales y el método de PCR (FilmArray), análisis de días de estancia hospitalaria y tratamientos administrados.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Estudio retrospectivo descriptivo de casos

Población

Expedientes de los pacientes que fueron hospitalizados con diagnóstico de infección aguda de SNC y hayan sido valorados y tratados por el servicio de Infectología del Hospital General de México, mayores de 18 años, de sexo indistinto por sospecha clínica infección aguda a nivel del sistema nervioso central, y que se les realizó la técnica de film array.

Tamaño de muestra

Para el presente estudio, se incluirán todos los expedientes de pacientes a los cuales se les realizo la técnica de PCR en LCR, en la institución, durante el presente año y hayan cumplido con los criterios de inclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión:

Expedientes de hombres y mujeres mayores de 18 años

Expedientes de pacientes hospitalizados con registro de sospecha diagnóstica de ingreso de infección aguda de sistema nervioso central aguda (< 7 días) adquirida en la comunidad

Expedientes que cuenten con resultado de la técnica de PCR en LCR, citológico de LCR de con pleocitosis ≥ 5 células / ml en líquido cefalorraquídeo y cultivo de LCR

Expedientes que especifiquen motivo de egreso y tratamiento hospitalario

Criterios de exclusión:

Expedientes con registro de diagnóstico de neoplasia en sistema nervioso central

Expedientes con registro de haber cursado con alguna infección nosocomial en sistema nervioso central

Expedientes que refieran haber administrado tratamiento empírico ,mayor a 48 horas, previo a realizar la técnica de PCR

Expedientes con mal registro de la terapéutica antimicrobiana recibida

Expedientes con registro del diagnóstico de traumatismo cráneo-encefálicos

Expedientes con registro de antecedente de infección por el virus de inmuno deficiencia humana

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Sexo	Fenotipo masculino o femenino de	Cualitativa	Dicotómica	Femenino

	la persona			/masculino
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento	cuantitativa	Continua	Años
Diagnóstico etiológico probable	Diagnóstico de ingreso probable de la infección del SNC, al servicio tratante	cualitativa	Nominal	Bacteriana /viral / micótica
Presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	Presencia de dos o más de los siguientes criterios; Temperatura: >38°C o <36°C. Frecuencia cardíaca >90/min. Frecuencia respiratoria >20/min o PaCO ₂ <32 mmHg. Leucocitosis >12.000/mm ³ o <4.000/mm ³ , o >10% de células inmaduras	cualitativa	Dicotómica	0=no 1=si
Antecedente de enfermedad viral gastrointestinal o respiratoria previa	Presencia de cuadro diarreico de características no inflamatorias ó sintomatología similar a la influenza en el mes previo	cualitativa	dicotómica	0=no 1=si
Tiempo de duración de la sintomatología previa al diagnóstico	Duración de la sintomatología, en días, previo al diagnóstico de la infección a nivel del sistema nervioso central	cuantitativa	continua	días
Score de Glasgow a su ingreso	Puntaje en la Escala de Coma de Glasgow	cuantitativa	continua	puntos
Fiebre	Temperatura corporal mayor de 38.3°C, de manera axilas u oral	Cualitativa	Dicotómica	0=no 1=si

Irritación meníngea	Presencia clínica de rigidez de nuca ó signos sucedáneos (Brudzinsk, Kérnigóbinda)	Cualitativa	dicotómica	0=no 1=si
bacteriemia	Presencia de crecimiento en dos series de hemocultivos del agente etiológico	cualitativa	dicotómica	0=no 1=si
cefalea	Presencia de sensación dolorosa en cualquier parte de la cabeza, que va desde un dolor agudo a un dolor leve	cualitativa	dicotómica	0=no 1=si
Crisis convulsiva	Descargas eléctricas neuronales anormales que tiene manifestaciones clínicas variadas de origen multifactorial y que se asocian a trastornos clínicos, como movimientos tónico y clónicos de repetición	cualitativa	dicotómica	0=no 1=si
Síndrome encefálico	Presencia de Signos corticales, alteraciones en el comportamiento, disminución del nivel de consciencia o coma, Hemiparesia/hemiplejía, Hemihipoestesia/hemianestesia	cualitativa	dicotómica	0=no 1=si
Celularidad en LCR	Número de células en liquido cefalorraquídeo	Cuantitativa	continua	Cel. /ml
Neutro filia en LCR	Porcentaje de neutrófilos en liquido cefalorraquídeo	Cualitativa	dicotómica	0=no 1=si
Grado de Proteinorraquia	Numero de proteínas en liquido cefalorraquídeo	Cuantitativa	continua	g/dl

Hipoglucorraquía	Glucosa < 40 mg/dl en líquido cefalorraquídeo o relación < 0.5 en relación a glucemia plasmática	Cualitativa	dicotómica	0=no 1=si
Concentración DHL en líquido cefalorraquídeo	Nivel de DHL en líquido cefalorraquídeo	Cuantitativa	continua	U/L
Identificación de bacteria por microscopia directa	Identificación de bacteria mediante tinción de Gram	cualitativa	dicotómica	0=no 1=si
Identificación de bacteria por método micro biológico	Identificación de bacteria mediante equipo de Maldi-tof	cualitativa	dicotómica	0=no 1=si
Concentración de Cloro en líquido cefalorraquídeo	Nivel de Cloro en líquido cefalorraquídeo	Cuantitativa	continua	mosm/l
Nivel sérico de procalcitonina inicial	Cifra registrado de procalcitonina al inicio del esquema antimicrobiano	cuantitativa	Continua	Ng/dl
Enfermedad crónica degenerativa	Tipo de enfermedad crónico degenerativa del paciente	cualitativa	Nominal	NA
Estado de inmunosupresión	Tipo de enfermedad ó medicamento que predisponga el estado de inmunosupresión	cualitativa	nominal	NA
Antimicrobiano /	Tratamiento empírico inicial antes	cualitativa	nominal	NA

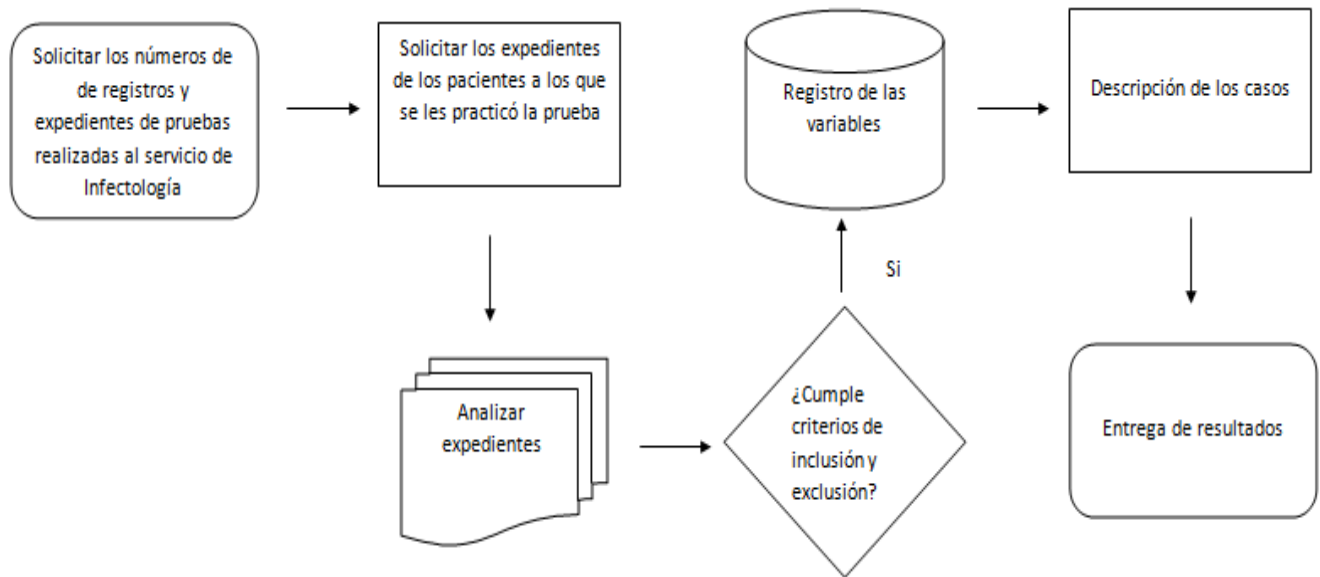
antiviral empírico inicial	de la identificación del patógeno			
Numero de dosis diarias	Numero de dosis diarias del tratamiento empírico inicial antes de la identificación del patógeno	cuantitativa	Continua	Numero ordinal
Decisión Medica tomada con base al resultado del panel ME	Cambio de la terapéutica, con respecto a la extensión, escalamiento, de-escalamiento de terapia , cambio de dosis, vía de administración	cualitativa	nominal	NA
Modificación al tratamiento posterior a recibir el resultado de Identificación y Susceptibilidad a antimicrobianos por método tradicional	Cambio de la terapéutica, con respecto a la extensión, escalamiento, de-escalamiento de terapia , cambio de dosis, vía de administración	cualitativa	nominal	NA
Estimado reducción estancia en UCI con resultado de FilmArray	Aproximación del número de días reducidos, al contar con el resultado del FilmArray	Cuantitativa	continua	días
Duración de estancia en UCI (Duración total de estancia en UCI (en días) - (si aplica)	Cuantitativa	continua	días
Tiempo de la reducción	Estimado reducción estancia hospitalización en piso (en días) con	Cuantitativa	continua	días

estancia hospitalización	resultado de FilmArray			
Motivo de la reducción de estancia	Justificación del egreso temprano, del paciente al que se le practico el estudio de FilmArray	cualitativa	nominal	NA
Tiempo total de hospitalización (días)	Tiempo total de hospitalización (días) - incluir tiempo de estancia en urgencias, hospitalización, UCI, etc.	Cuantitativa	continua	días
Motivo del egreso	Mejoría clínica / Referencia a otra institución / Defunción	cualitativa	nominal	NA

PROCEDIMIENTO

Se identificaron a los expedientes de los pacientes con sospecha de infección aguda en el sistema nervioso central, y se les haya practicado la técnica de PCR en LCR, en los servicios de neurología, urgencias, medicina interna e infectología. Se seleccionaron aquellos que cumplieron con criterios de inclusión y exclusión, y se recabaron las variables a analizar en la hoja de captura de datos

FLUJOGRAMA



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva de las variables cualitativas y cuantitativas de interés mediante el cálculo de frecuencias relativas y absolutas, se caracterizarán las variables bioquímicas y somatométricas de los sujetos incluidos; se hará registro del germen etiológico identificado por métodos habituales y de la técnica de pcr.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El desarrollo del proyecto de investigación titulado “IMPACTO DEL DIAGNOSTICO ETIOLOGICO TEMPRANO DE INFECCIONES AGUDAS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL “Se basó en la identificación de los pacientes, en los respectivos servicios del Hospital General de México. Los datos recabados fueron de uso confidencial.

Cabe especificar, que este proyecto de investigación no se practicaron procedimientos invasivos, adicionales, a los ya indicados en el abordaje diagnóstico y tratamiento de infecciones de SNC agudas.

Para este estudio, existe conflicto de no interés por parte de los investigadores

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Los resultados de este proyecto de investigación pueden ser de gran utilidad para el manejo terapéutico de pacientes con enfermedades infecciosas a nivel central, la cual recae en un mejor manejo y pronóstico del individuo a tratar, además de disminuir la administración de antimicrobianos y antivirales de manera empírica. Se piensa generar información única, en nuestra institución para permitir dar a conocer, la utilidad de este método diagnóstico.

Además, al obtener resultados, se espera ser publicado en revistas científicas, congresos y tesis, al obtener nuevo conocimiento para generar acciones que ayuden a evitar el uso de antimicrobianos de manera inadecuada.

Resultados

Se estudiaron 10 pacientes, 7 mujeres (70%) y 3 varones (30%). La mediana de edad fue de 47 años (R 18- 82). El 50 % de los pacientes tenía alguna comorbilidad, siendo diabetes mellitus la más frecuente. Solo un paciente, tuvo estancia en UCI fue de 14 días y la hospitalaria media de 10.6 días (R 1-14). La mortalidad hospitalaria fue del 20 %. Con respecto a la sintomatología al ingreso, el síntoma más frecuente fue la cefalea (100%), seguido del síndrome encefálico (80%) y fiebre (60%). El tiempo de instauración clínica previo al ingreso hospitalario fue de 4.5 días (R 2-7) . EL 70 % de los pacientes refirieron sintomatología previa viral, de predominio respiratorio (85%) y el 60 % de los pacientes tenían datos de respuesta inflamatoria sistémica. Ver gráfico. Presentaron deterioro del nivel de consciencia en el 60 % de los casos, con una escala de coma de Glasgow de 12.3 puntos, y crisis convulsivas en el 30 % de los casos. Solo 1 paciente precisó intubación traqueal y ventilación mecánica por 240 horas.

La mayoría de nuestros pacientes fueron mujeres en un 70 % de los casos en comparación de otras series donde,

El síntoma predominante fue cefalea en un 100 %, posterior de fiebre, y deterioro del nivel de la consciencia en un 60 % de los casos. Las crisis convulsivas, se presentaron en un 30%.

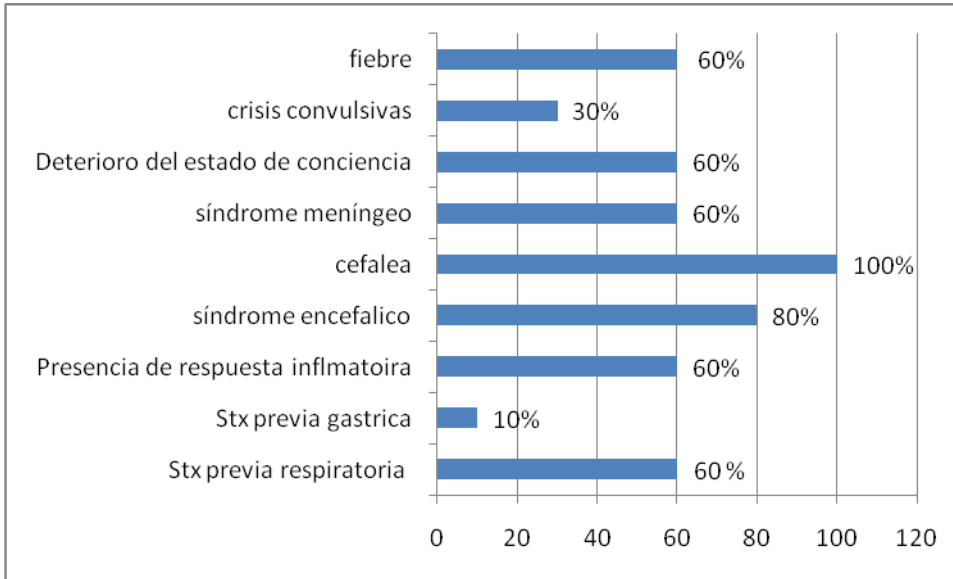


Gráfico 1: sintomatología referida

El 50 % de los pacientes recibieron terapia antimicrobiana, previa a la punción lumbar, con una dosis media administrada de 1.4.

Analítica de LCR: pleocitosis 100%, con una media de 145.2 células/mm³, Neutrofilia 5 (50%), hipoglucorraquia en el 50 % (R 0-50), proteínas elevadas en el (80%) con una media de 225 .12 mg /dl (R 83-476). El cloro se encontró elevado en el 30 %, con una media de 127 mmol/l y DHL en el 60 %, encontrándose una media de 107 UI/L. (Ver gráfico 2) Solo se realizó tinción gram en el 40 % de los casos, encontrándose bacterias en el 50 %. En el 40 % de los casos se realizó procalcitonina sérica, y en el 100 % de los casos se encontró elevada cuando el diagnóstico fue bacteriano con una media de 12.3 (R 6.43-21). Se realizaron hemocultivos, en el 60 % de los casos, y ninguno presentó desarrollo bacteriano.

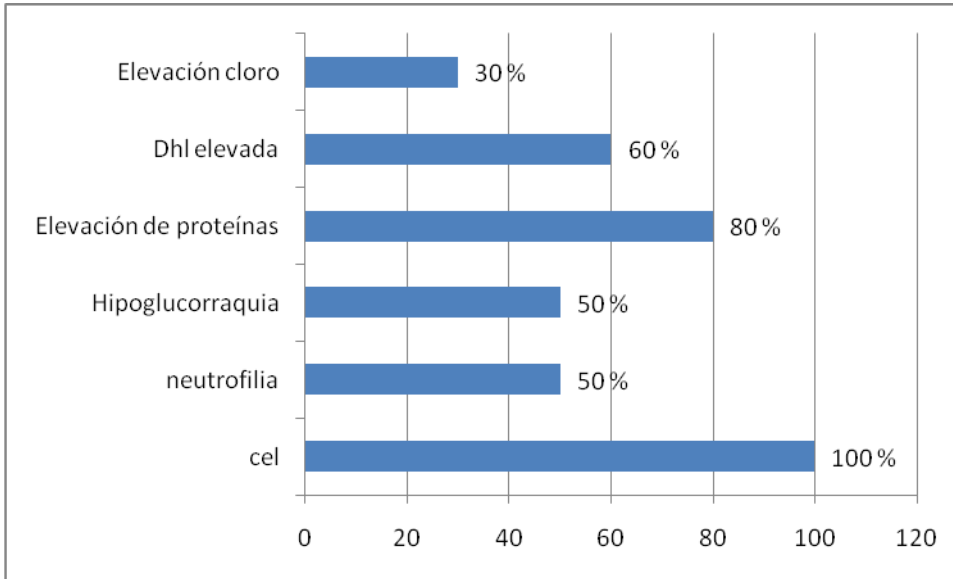


Gráfico 2: Alteraciones en líquido cefalorraquídeo

Con respecto a los métodos tradicionales, cultivo, se logró identificar en el 20 % de los casos el agente etiológico (*S. pneumoniae* y *s. epidermidis*). El tiempo medio para obtener el resultado del cultivo positivo fue de 4 días y resultado de cultivo negativo 5.6 días (5 -7 días). En el 50 % de los casos se administro algún antimicrobiano antes de la punción lumbar.

Con respecto al método diagnóstico de FilmArray®, se logró identificar el 40 % de las etiologías (2;*S. pneumoniae*, 1; Herpes simplex y 1 Varicella Zoster). El tiempo promedio, en la obtención del resultado y la toma de punción lumbar fue de 8.3 hrs (R 3-24 hrs)

El uso del método diagnóstico de FilmArray®, permitió el des-escalamiento antimicrobiano en un 70 % de los casos vs un 20 % de los casos, si no se encontrara con este método diagnóstico. Ver grafico. Hubo un total de 16 esquemas de antimicrobianos empíricos eliminados, para un total de 496 dosis de antimicrobianos. Con respecto a esto el 51 % de los antimicrobianos ahorrados fueron de vancomicina (256 dosis), el 14.5 % de ceftriaxona (72 dosis) , 15.7 % de ampicilina y el 18.1 % de aciclovir (90 dosis).

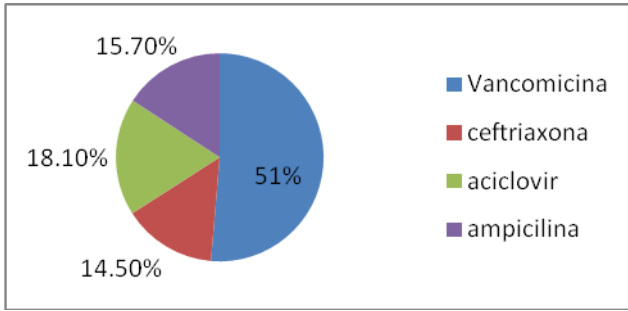


Gráfico 3. Dosis de antimicrobianos reducidas.

En ausencia del método del FilmArray , se estimó la posibilidad de reducir únicamente dos esquema antimicrobianos empíricos , para una reducción de 40 dosis.

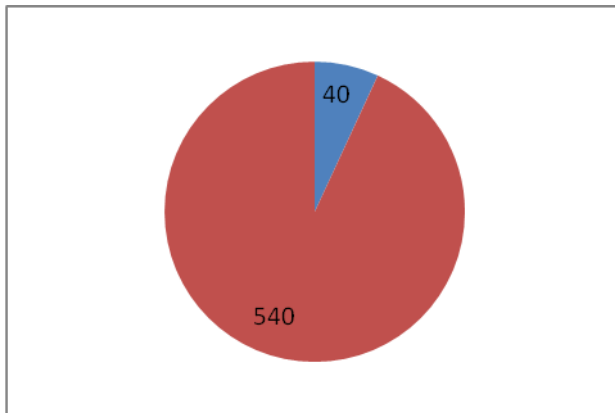


Gráfico 5. Comparación de dosis de antimicrobianos reducidas versus métodos tradicionales

Con las dosis, reducidas se estimó una reducción de costo, de 33,080 pesos, tabulado en el nivel socioeconómico más bajo, con promedio 3308 pesos por paciente. El método diagnóstico, permitió reducir la estancia intrahospitalaria en un 20 % de los casos, para una reducción total aproximada de 28 días de hospitalización, para una reducción de 2464 pesos, tabulado en el nivel

socioeconómico

más

bajo.

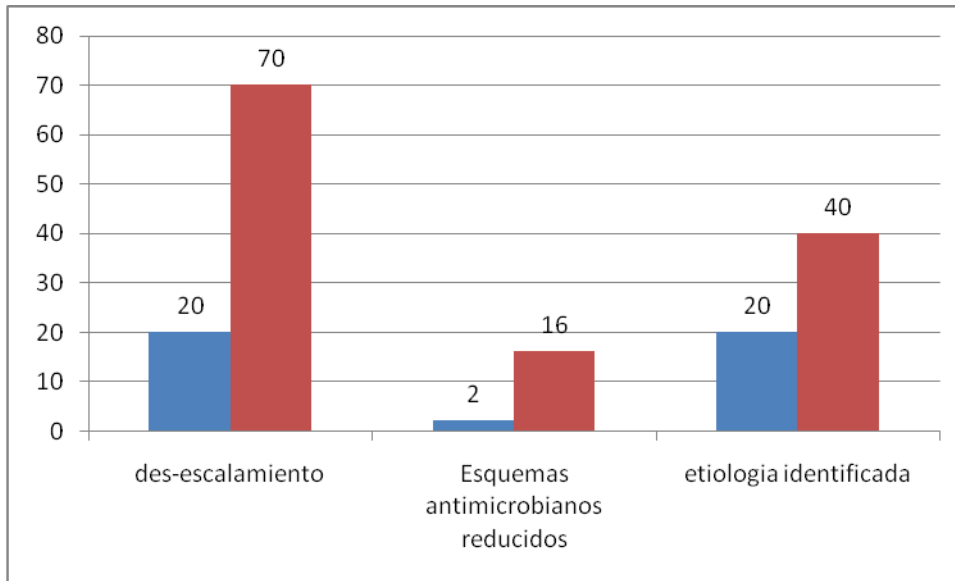


Gráfico 4. Ventajas del uso de FilmArray

Discusión

Las pruebas de laboratorio son esenciales para el diagnóstico definitivo y oportuno de meningitis infecciosa ya que los signos y síntomas de presentación carecen de valor predictivo (1) Si bien el cultivo del LCR se considera el estándar de oro para el diagnóstico de meningitis bacteriana (2), los resultados finales del cultivo a menudo no están disponibles hasta 48 o más horas después de la recolección de la muestra. El diagnóstico definitivo de meningitis bacteriana se ha basado históricamente en el aislamiento en cultivo, que tiene una sensibilidad, en promedio, aproximadamente 80% o más (2) .

Sin embargo estos resultados se ven afectados, por dosis de antimicrobianos previas, factor importante en nuestra institución pues se administra de manera previa a la punción lumbar hasta en un 50 %, porcentaje mayor a comparación de otras series donde se reporta hasta un 30 %. Se ha establecido, que la esterilización del líquido cefalorraquídeo se puede presentar hasta en las primeras 10 horas, de haber iniciado el tratamiento. (11)

El uso del Filmarray, permitió la identificación etiológica en el 40 %, en comparación de los métodos tradicionales en un 20 %. Nuestros resultados coinciden con la literatura, donde algunos autores refieren un aumento en la detección de agentes etiológicos cuando se asocian estos sistemas de PCR-múltiple a los métodos microbiológicos convencionales hasta en un 37 %. (3) ya que su sensibilidad no se afecta por algunos factores como el uso previo de antimicrobianos.

La mayoría de nuestros pacientes fueron mujeres en un 70 % al igual que en otras series donde, se reporta una predominancia del 61.9 %. La media de edad de nuestra serie fue más joven que otras series 47 años vs 58.4 años. La mortalidad, hospitalaria fue mayor 20 % vs 14.3%. (8).

El síntoma predominante fue cefalea en un 100 % vs 61.9 %, posterior de fiebre 60 % vs 81 %, y deterioro del nivel de conciencia fue similar (60 % vs 61.9 %). Las crisis convulsivas, se presentaron de manera más frecuente (30% vs 14.3%). La rigidez de nuca la encontramos en un 60 % vs 52.4%. (8).

Con respecto a nuestra serie, la elevación de proteínas fue el hallazgo más frecuente alterado en el LCR, similar a otras series (90.5%) seguido de neutrofilia e hipoglucoorraquia encontrados en el 50 %, similar a otras series (66.7% y 61.9 % respectivamente). (8)

El abordaje, de toda neuro-infección debe de realizarse tinción gram(4), sin embargo solo se realizó en el 40 % de los casos, encontrando hallazgos compatibles con el resultado del filmarray en un 100 %, sin embargo se ha reportado datos superiores, de detección con el filmarray a comparación con la tinción gram (5), sin embargo esto puede ser no concordante debido al pequeño tamaño de muestra.

Los hemocultivos son valiosos para la detección de organismo causal y establecer patrones de susceptibilidad si el LCR los cultivos son negativos o no están disponibles, o cuando punción lumbar está contraindicado La tasa de positividad del va de un 50-90 % (4). Sin embargo en nuestra serie solo se tomaron en un 60 % con una tasa de positividad del 0 %.

FilmArray® identificó todos los microorganismos aislados por cultivo excepto en el caso donde se aisló un *S. epidermidis*. Infección predispuesta por presencia de fistula de líquido cefalorraquídeo. Lo que hace resaltar, considerar la evaluación etiológica pre-test de importancia.

Uno de los aspectos más interesantes a destacar con este tipo de técnicas es la rapidez del diagnóstico. El tiempo de realización de la prueba es de 1 hora y algunos autores han estimado un tiempo de 3 horas desde el transporte de la muestra hasta la información al clínico.(6) Sin embargo en nuestro estudio, el tiempo medio fue de 8.3 hrs. La diferencia del tiempo, se debió al retraso del reporte del paciente por parte de servicio tratante, al servicio de infectología.

El resultado del cultivo del líquido cefalorraquídeo, en nuestro estudio fue una media de 96 horas hasta un resultado positivo, en comparación con otros estudio donde la media fue de 45.1 hrs (RIQ 38,9-58,7).(8) y con el resultado negativo 134 hrs.

La identificación del patógeno permite des-escalar antibióticos y optimiza el tratamiento dirigido, algo imprescindible para disminuir morbimortalidad, estancia hospitalaria, efectos secundarios, multirresistencias y costes sanitarios (7) . En otros estudios la utilización del sistema de PCR-múltiple permitió modificar/ desescalar el tratamiento antimicrobiano en el 43,8% de los casos (8), sin embargo en nuestro estudio se pudo realizar este en un 70 % de los casos.

La reducción de estancia intrahospitalaria en promedio fue de 2.8 días, media superior a otras series donde la reducción ha sido de 0.4 días, sin embargo con la limitación del estudio del tamaño de población. (9) Con respecto al costo monetario, se calculo en nuestros pacientes una media de 3308 pesos, a comparación de otras series donde el tratamiento con sus métodos tradicionales y el uso de filmarray se estimó en con un total de 813.3 pesos. (10) El ahorro fue mayor, con respecto al resto de las series publicadas, esto probablemente, debido a que nuestros métodos diagnósticos, son limitados, con respecto a otras instituciones, y el desescalamiento de los tratamientos es más tardío.

Limitaciones del estudio

El presente estudio, tuvo limitación inicial con el número de pruebas del Film-Array, disponible para realizar las cuales eran 30 de manera inicial. La reciente pandemia por el SARS-CoV2 afectó, el tamaño de muestra por disminución en la afluencia de pacientes con infecciones de SNC, debido a la reconversión de nuestra institución, a un hospital COVID con atención prioritaria y casi exclusiva para pacientes con infección por SARS-CoV2.

Conclusiones

Los grandes paneles multiplex representan un cambio en el paradigma para la microbiología médica y las enfermedades clínicas infecciosas por igual. Ha cambiado el abordaje diagnóstico en el servicio de infectología consiguiendo un diagnóstico seguro, rápido, fácil de realizar y accesible las 24 horas. El principal beneficio del panel ME es el potencial para obtener resultados más rápidos y específicos, lo que podría ofrecer una terapia óptima y mejor utilización de recursos. Evidente, el beneficio en nuestra institución, a pesar de la limitación, por el tamaño de la población, la alta incidencia de neuroinfecciones, el aumento de identificación etiológica, junto con el desescalamiento antimicrobiano subsecuente, establecen la importancia de este método diagnóstico rápido y seguro. Es esencial que la implementación local del panel de ME se realice en todo aquel paciente que ingresa al hospital con diagnóstico de sospecha de infección aguda de SNC, una vez que el paciente cuente con valoración y cumpla con criterios establecidos por el servicio de infectología, para garantizar que haya una comprensión clara de las características de la prueba, la interpretación de los resultados y la utilización adecuada de la prueba.

Anexos

no.	Citología de LCR				Diagnóstico microbiológico			Tratamiento		
	sospecha etiológica	Glucosa (mg/dl)	Leucocitos cell /mm	Proteínas mg/dl	Tinción Gram	FilmArray (hrs)	Cultivo (días)	Antibiótico empírico	Antibiótico tras FilmArray	Reducción hospitalaria
1	viral	43	41	121	na	No id. (24 hrs)	sd (6)	Meropenem, vancomicina, aciclovir	meropenem, vancomicina	no
2	bacteriana	0	22	476	coco +	S. pneumoniae (3hrs)	sd (6)	ceftriaxona, vancomicina	ceftriaxona	no
3	bacteriana	15	98	316	na	No id. (6 hrs)	sd (5)	ceftriaxona, vancomicina	ceftriaxona, vancomicina	no
4	viral	93	269	128	no bacterias	VHS1 (7 Hrs)	sd (7)	ceftriaxona, vancomicina, aciclovir	aciclovir	no
5	bacteriana	33	525	124	na	No id. (12 hrs)	s.epidermidis (4)	ceftriaxona, vancomicina	ceftriaxona, vancomicina	no
6	viral	59	5	43	na	No id. (8 hrs)	sd (5)	no	no	14 días
7	viral	141	60	40	na	No id (3 hrs)	sd (5)	aciclovir	aciclovir	no
8	bacteriana	0	250	421	cocos +	S. pneumoniae (8 hrs)	S. pneumoniae (4)	ceftriaxona, vancomicina, ampilicina	ceftriaxona	no
9	viral	45	100	132	na	No id. (4 hrs)	sd (5)	no	no	14 días
10	bacteriana	57	82	83	no bacterias	VVZ (8 hrs)	sd(6)	aciclovir	aciclovir	no

Tabla de caracterización de pacientes

13.2 Etiología bacteriana de las meningitis por grupo etareo

Subgrupo de pacientes	Principales patógenos	Terapia antimicrobiana inicial
Adultos	<i>S pneumoniae, N meningitidis</i>	Ceftriaxona 2 gr C/12 + Vancomicina 15-20 mg C/8 hr
Viejos	<i>S pneumoniae, N meningitidis, L monocytogenes</i>	Ceftriaxona 2 gr C/12 + Vancomicina 15-20 mg C/8 hr + Ampicilina 2 gr C/ 4 hr
Inmunosuprimidos	<i>S pneumoniae, N meningitidis, L monocytogenes, H influenzae</i>	Ceftriaxona 2 gr C/12 + Vancomicina 15-20 mg C/8 hr + Ampicilina 2 gr C/ 4 hr
Nosocomial	<i>S aureus, S epidermidis, bacilos gram negativos</i>	Vancomicina 15-20 mg C/8 hr + Cefepime 2 gr C/8 ó Meropenem 2 gr C/8 hr

13.3: Etiología de las encefalitis virales así como cuadro clínico, estudio diagnóstico y tratamiento

Patógeno	Fx riesgo	Síntomas neurológicos	Otros síntomas	Estudio diagnóstico	Tratamiento
Virus herpes simple (HSV)	Jóvenes, viejos	Convulsiones, alucinaciones olfatorias, alte Conducta, focalización	Rash	PCR en LCR para HVS-1, HVS-2,	Aciclovir 10 mg/kg/ C/8hr
Virus Varizelasoster (VZV)	Mas en inmu-compromiso	Parálisis nervio craneal, cerebelitis	Lesiones de herpes	PCR en LCR Para VZV	Aciclovir 10 mg/kg/ cada/8hr
Citomegalovirus (CMV)	Inmuno-compromiso	Cambios de conducta, coma	Retinitis Mielitis neumonitis	PCR en LCR para CMV	Ganciclovir 5mg/kg cada 12 hr

Enterovirus	Usualmente jóvenes	Romboencefalitis Mioclonos, ataxia) paralísiflácida	Erupción cutánea, pericarditis, Enf mano- Pie-boca	PCR en LCR para enterovirus	Sintomático y cuidados
-------------	-----------------------	--	--	-----------------------------------	---------------------------

Referencias

1. Dorsett M, Liang SY. Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2016;34(4):917–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.013>
2. Van De Beek D, De Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1849–59.
3. Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010;10(12):835–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70222-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70222-X)
4. Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, Biryńczyk A, Belin M, Guyomarch S, et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: Value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care*. 2011;15(3).
5. Grahn A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system - Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* [Internet]. 2015;71(3):281–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.06.004>
6. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, Von Bonsdorff CH, Färkkilä M, Järvinen A, et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: A collaborative study from Finland. *J Neurovirol*. 2001;7(5):400–8.
7. Domingues RB, Tsanaclis AMC, Pannuti CS, Mayo MS, Lakeman FD. Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples. *Clin Infect Dis*. 1997;25(1):86–91.

8. Brouwer MC, Tunkel AR, Van De Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):467–92.
9. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar Puncture in Pediatric Bacterial Meningitis: Defining the Time Interval for Recovery of Cerebrospinal Fluid Pathogens After Parenteral Antibiotic Pretreatment. *Pediatrics* [Internet]. 2001 Nov 1;108(5):1169 LP – 1174. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/108/5/1169.abstract>
10. López-Amor L, Escudero D, Fernández J, Martín-Iglesias L, Viña L, Fernández-Suárez J, et al. Meningitis/encephalitis diagnosis in icu using multiplex pcr system: Is it time of change? *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(3):246–53.
11. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:S37–62.
12. Radmard S, Reid S, Ciryam P, Boubour A, Ho N, Zucker J, et al. Clinical Utilization of the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) Assay. *Front Neurol.* 2019;10.
13. Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Butler BM, Giglio PG, Rand KH. Clinical and economic impact of antimicrobial stewardship interventions with the FilmArray blood culture identification panel. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;84(2):159–64.
14. Conca N, Santolaya ME, Farfan MJ, Cofré F, Vergara A, Salazar L, et al. Diagnóstico etiológico en meningitis y encefalitis por técnicas de biología molecular. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2016;87(1):24–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.024>
15. Dack K, Pankow S, Ablah E, Zackula R, Assi M. Contribution of the BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel: Assessing Antimicrobial Duration and Length of Stay. *Kansas J Med* [Internet]. 2019;12(1):1–3.

16. Soucek DK, Dumkow LE, VanLangen KM, Jameson AP. Cost Justification of the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel Versus Standard of Care for Diagnosing Meningitis in a Community Hospital. *J Pharm Pract.* 2019;32(1):36–40.