

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

**Prevalencia de Meningitis en Pacientes Pediátricos y Adultos  
del Hospital General  
San Juan de Dios de Guatemala**

Seminario presentado por

Carlos Alejandro Rivera Monzón

Gilda Lesly Martínez Vásquez

Glenda Silvana Melini Álvarez

Ana Regina Cabrera Ayuso

Químicos Biólogos

Junio 2,011

## ÍNDICE

	Págs.
I.  Ámbito de la investigación	3
II. Resumen	4
III. Antecedentes	5
A.  Generalidades de la meningitis	5
B.  Epidemiología	5
C.  Etiología de la meningitis	7
1.  Meningitis bacteriana	7
2.  Meningitis aséptica infecciosa no bacteriana	12
D.  Cuadro Clínico	16
E.  Diagnóstico	18
1.  Exámenes físicos	19
2.  Exámenes de laboratorio	19
IV. Justificación	29
V.  Objetivos	30
VI. Hipótesis	31
VII. Materiales y Métodos	32
A.  Universo	32
B.  Muestra	32
C.  Recursos	32
1.  Humanos	32
2.  Institucionales	32
D.  Materiales	33

1.	Reactivos	33
2.	Medios de cultivo	33
3.	Equipo	34
4.	Consumibles, cristalería y varios	34
E.	Metodología	35
1.	Lugar de estudio	35
2.	Definición de casos	35
3.	Criterios de inclusión y de exclusión	36
4.	Procedimientos	36
5.	Colección de datos	41
6.	Manejo de datos	42
7.	Aspectos éticos	43
F.	Análisis de datos	43
1.	Tipo de estudio	43
2.	Procesamiento de los datos	43
3.	Análisis estadístico	43
VIII.	Resultados	45
IX.	Discusión de resultados	52
X.	Conclusiones	60
XI.	Recomendaciones	61
XII.	Referencias Bibliográficas	62
XIII.	Anexos	74

## I. ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN

La meningitis es una de las infecciones del sistema nervioso central (SNC) que requiere un cuidado intensivo, las complicaciones que la acompañan contribuyen significativamente en la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Estas infecciones pueden presentar secuelas agudas o crónicas a nivel neurológico que incluyen ataques, hidrocefalia, deficiencia neurológica focal, pérdida de escucha sensorineural, deficiencias cognitivas y cambios de personalidad (1).

La meningitis puede ocurrir a cualquier edad y en individuos previamente sanos, sin embargo, en algunos pacientes el riesgo de adquirirla se incrementa por causas de inmunosupresión (2). En Estados Unidos y en otros países desarrollados las meningitis bacterianas suelen ser las más comunes. La incidencia es aproximadamente de 2 a 10 casos por 100,000 habitantes en el año, presentándose tasas de ataque específicas por edad. La incidencia es mayor en pacientes pediátricos, especialmente infantes, con tasas cercanas a 400 por 100,000 en neonatos, comparados con 1 a 2 por 100,000 en adultos (3).

A pesar que la meningitis es reconocida como una enfermedad de distribución mundial, la documentación de la misma en los países en vías de desarrollo es aún muy limitada. En Guatemala, no se cuenta con datos epidemiológicos recientes de esta entidad clínica a pesar de que es común el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) y es una práctica comúnmente realizada en los hospitales nacionales.

El análisis del LCR es de gran valor predictivo para el diagnóstico y la administración de la terapia adecuada en los casos de meningitis (2). Por lo que el presente trabajo se llevó a cabo con el propósito de determinar la prevalencia de las meningitis bacterianas, micobacterianas y fúngicas en los pacientes adultos y pediátricos del Hospital General San Juan de Dios.

## II. RESUMEN

La meningitis es una inflamación de las meninges que puede ser causada por diversos microorganismos, produciendo una infección en el Sistema Nervioso Central (SNC) (1). Su diagnóstico se realiza mediante el análisis de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) que abarca diversos aspectos como la evaluación macroscópica, bioquímica y microbiológica; las alteraciones presentadas en éste son una herramienta útil para el diagnóstico de meningitis (2).

En Guatemala a pesar de que se cuenta con un programa de inmunización, todavía se reportan casos de meningitis sin existir datos epidemiológicos suficientes acerca de la prevalencia de la infección en pacientes hospitalarios. Por lo que resulta de gran importancia contar con datos actualizados de su prevalencia y el establecimiento de los principales microorganismos causantes de dicha afección.

En la presente investigación se analizaron 346 casos sospechosos de meningitis con el objetivo de evaluar la prevalencia de la misma en pacientes pediátricos y adultos del Hospital General San Juan de Dios. Se evaluaron los LCR ingresados al laboratorio clínico de dicho nosocomio, determinando los microorganismos causantes más frecuentes, entre los cuales se observaron el grupo de *Staphylococcus* coagulasa negativo (13.6%) y *Criptococcus neoformans* (22.7%).

Se analizaron las características demográficas de la población conjunto a los signos y síntomas manifestados; siendo fiebre y cefalea los más frecuentes. Al mismo tiempo se evaluaron las características macroscópicas, bioquímicas y citológicas de los casos confirmados.

En este estudio la meningitis bacteriana fue la más prevalente en la población estudiada; sin embargo se observó que *C. neoformans*, un hongo levaduriforme, fue el microorganismo aislado con más frecuencia, principalmente en pacientes con VIH. La población que se observó con mayor predisposición a padecer la infección fue la masculina adulta.

La presente investigación sugiere que la vigilancia epidemiológica y el correcto diagnóstico de la meningitis es de vital importancia en este hospital y probablemente en otros del país.

### III. ANTECEDENTES

#### A. Generalidades de la meningitis

La meningitis es la inflamación de las meninges o también se reconoce como el daño provocado por microorganismos a nivel de las envolturas y membranas que recubren el cerebro y la médula espinal. El proceso inflamatorio se extiende a través del espacio subaracnoideo alrededor del cerebro, médula espinal y los ventrículos (anexo 1). La meningitis es considerada como una emergencia médica que requiere un diagnóstico rápido y un tratamiento temprano, porque es un proceso devastador con una alta morbimortalidad. En países desarrollados se estima que posee una incidencia de 2.6 a 6 por 100,000 adultos por año y posee una tasa de mortalidad de 13 a 27% (4).

#### B. Epidemiología

La meningitis afecta a cualquier grupo etario, desde neonatos hasta ancianos. El cinturón meningítico corresponde a un área en el África subsahariana que comprende desde Senegal (oeste) a Etiopía (este), donde ocurren grandes epidemias de meningitis meningocócica (generalmente coincide con la región de Sahel). El mayor brote epidémico ocurrió en 1,996, donde cerca de 250,000 casos ocurrieron y 25,000 personas murieron a causa de esta enfermedad (5).

La incidencia de meningitis bacteriana es de aproximadamente 5 casos por cada 100,000 adultos por año en países desarrollados y puede ser 10 veces más alta en países menos desarrollados, entre los principales patógenos se encuentra *Streptococcus pneumoniae* llamado también neumococo (6).

La meningitis por neumococo ocurre comúnmente en pacientes con antecedentes de enfermedades como neumonía, otitis media aguda y sinusitis aguda. Grupos de riesgo incluyen ancianos, inmunocomprometidos, fumadores, diabéticos, alcohólicos y aquellos con rinorrea de LCR después de fractura craneal. Mientras que *Listeria monocytogenes* ha

sido reconocido como la tercera causa más común de meningitis bacteriana y usualmente ocurre en pacientes con inmunidad celular deficiente (6).

Otra de las principales causas de morbimortalidad en el mundo es la tuberculosis, en especial en los países menos industrializados, donde constituye un serio problema de salud pública debido al número de casos que se detectan anualmente y a la invalidez que esta enfermedad puede producir, a pesar que existen medidas preventivas y curativas eficaces. Se calcula que: a) la mitad de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*; b) anualmente en el mundo existen entre 8 y 10 millones de casos nuevos de tuberculosis, y c) que fallecen alrededor de 3 a 5 millones, de los cuales 1.3 millones corresponden a menores de 15 años de edad, lo que significa que la tuberculosis es causa de 6% de todos los fallecimientos en este grupo de edad. En esta enfermedad se conjugan varios factores, de los que el bacilo es uno de ellos; otros comprenden desnutrición, infecciones concomitantes, inmunodeficiencias, hacinamiento y nivel socioeconómico bajo (7).

En México anualmente se detectan alrededor de 20,000 casos nuevos de tuberculosis; de estos 95% corresponden a enfermedad pulmonar, la cual es causa de aproximadamente 6,000 muertes. La tuberculosis en población pediátrica representa de 5 a 6% de todos los casos, y una tercera parte de los niños con tuberculosis activa presentan manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad, más comúnmente meningitis, adenopatías o tuberculosis miliar. La tuberculosis del SNC, aunque poco frecuente, es la expresión clínica más grave de la enfermedad tuberculosa, afecta a individuos en los extremos de la vida con una mayor incidencia en menores de cinco y en mayores de 65 años de edad, su mortalidad oscila entre 15 y 44% y se presentan secuelas neurológicas en la mayoría de los sobrevivientes (7).

La criptococosis ocurría esporádicamente tanto en hombres como en animales en todo el mundo antes de la aparición de la epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lo que llamó la atención sobre la posible expansión de esta micosis considerada como la más grave en el ser humano. Un incremento espectacular se produjo

en la década de 1,980, por la aparición de inmunodeficiencia causada por el VIH que ha predispuesto la adquisición de la criptococosis en este tipo de pacientes. La meningitis criptocócica (MC) es una de las complicaciones más frecuentes del SIDA, siendo esta la segunda causa de meningitis oportunista después de la tuberculosa en Ecuador y la primera en otros países desarrollados (2).

### **C. Etiología de la meningitis**

La etiología de las meningitis se ha clasificado en dos categorías, la bacteriana y la aséptica, siendo las más frecuentes las primeras. Ambas se describen a continuación:

- 1) Meningitis bacteriana, es una inflamación aguda de las meninges secundaria a una infección bacteriana que generalmente provoca una clara respuesta de las células polimorfonucleares del LCR.
  
- 2) Meningitis aséptica, se refiere a la inflamación meníngea sin evidencia de infección bacteriana piógena en la tinción de Gram o cultivo, acompañada de una pleocitosis mononuclear (anexo 2). Esta a su vez se subdivide en dos categorías: infecciones meníngeas no bacterianas (generalmente virales o fúngicas) e inflamaciones meníngeas no infecciosas, como las causadas por la sarcoidosis, enfermedades neoplásicas o por drogas (3,5).

A continuación se presenta una descripción de los distintos microorganismos que pueden llegar a causar meningitis.

#### **1. Meningitis bacteriana**

La meningitis bacteriana puede ser causada por una amplia variedad de bacterias que entran a las meninges de diversas maneras. Una vez establecida la infección meníngea, ésta se extiende rápidamente a través del espacio subaracnoideo (anexo 3) (5).

La meningitis infecciosa puede ser causada por bacterias Gram negativo y positivo. Las bacterias más frecuentemente asociadas han sido: *Neisseria meningitidis* o meningococo, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y otros estreptococos. Cada uno de estos agentes etiológicos se describen a continuación (anexo 4) (5).

**a) *Neisseria meningitidis* o meningococo**

Es la causa frecuente de meningitis bacteriana en personas de 5 a 29 años. Aproximadamente 500 millones de pacientes en el mundo son portadores de *N. meningitidis* en la nasofaringe (8). Los factores de transmisibilidad identificados han sido el tabaquismo activo o pasivo, la presencia de infecciones virales del tracto respiratorio superior, épocas de sequía y el hacinamiento (8). La aparición de casos en una población se ha asociado tradicionalmente a gran estrés social y médico, debido al carácter fulminante de las presentaciones clínicas (9,10).

Existen 13 serogrupos de meningococo (los más importantes clínicamente son: A, B, C, D, X, Y y W-135). Aunque para la mayoría de los tipos de meningococo se tienen vacunas efectivas, para el tipo B no se tiene ninguna, a pesar de ser el más letal. Las de tipo cuadrivalentes son activas contra los grupos A, C, W-135 e Y (5).

Esta bacteria se transmite por contacto de persona a persona o por inhalación de gotas respiratorias que contienen meningococos (11-13), al no sobrevivir en el ambiente y no tener un reservorio en animales, el hombre constituye su única posibilidad de sobrevivir y propagarse. El contacto usualmente es un portador asintomático. No se transmite por fomites ya que es susceptible a cambios de temperatura y desecación (8).

Esta bacteria es peligrosa no solo por su capacidad para producir meningitis, sino también por ser la causante de otras enfermedades, como faringitis, neumonía, artritis, entre otras. Se considera que existen dos formas principales de manifestaciones clínicas de la

enfermedad: meningitis meningococcica y la meningococcemia o septicemia meningococcica. La primera, que es la más común, se presenta durante epidemias y tiene buen pronóstico (13), la meningococcemia es menos frecuente pero más letal y se caracteriza por hemocultivos positivos aunados a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada asociada a endotoxinemia (11), esta última suele ser la más peligrosa, ya que puede causar la muerte de manera fulminante o en pocas horas. Siendo esta una de las principales causas de la muerte post meningitis (14).

**b) *Haemophilus influenzae***

*Haemophilus influenzae* tipo B era considerada la principal responsable de meningitis en niños pequeños, entre los 3 meses y 5 años de edad, antes que se tuviera acceso a la vacuna para esta bacteria como parte del plan de inmunización rutinario para niños (15). Previo a que se desarrollara y se tuviera acceso a la vacuna, la tasa de mortalidad para niños con este tipo de meningitis era de 13.8%, teniendo los países en vías de desarrollo una tasa de 17.3% y 3.2% para países desarrollados. En un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud se obtuvieron los datos de 229 estudios de meningitis por *H. influenzae* tipo B en niños menores de 5 años antes que se empezara el régimen de inmunización, en el cual se encontró que habían aproximadamente unos 30,000 casos y más de 21,000 muertes atribuidas a esta enfermedad, lo que muestra la gravedad de la misma si no hay inmunización (15).

En un estudio publicado en el 2,008 por Minz y colaboradores, se obtuvieron datos sobre la incidencia de meningitis por *H. influenzae* tipo B en una población de India. Los hallazgos encontrados determinaron que la incidencia de la meningitis confirmada en el laboratorio era 32/100,000 en infantes de 0 a 11 meses. Esto demuestra que aunque la tasa de la enfermedad es baja, todavía está presente en muchas regiones del mundo (16).

### c) *Escherichia coli*

Es una bacteria causante de meningitis en recién nacidos (de 1 día a un mes) (3), sin embargo en el 2,005 Tzu-Ming Yang y colaboradores publicaron un estudio en el cual estudiaron a *E. coli* como causa de meningitis bacteriana en adultos. Este fue un estudio retrospectivo hecho en el hospital Chang Gung en Taiwan en el que se revisaron historiales médicos de un período mayor de 18 años. De los 329 casos encontrados de meningitis en adultos, 15 tuvieron como patógeno a *E. coli*, lo que demuestra que es una bacteria que no se debe descartar en el diagnóstico de pacientes adultos (17).

Ésta se encuentra generalmente en los intestinos animales y en las aguas negras. Al igual que otras bacterias es necesaria para el funcionamiento correcto del proceso digestivo. Además produce vitaminas B y K. En individuos sanos, es decir, si la bacteria no adquiere elementos genéticos que codifican factores virulentos, la bacteria actúa como un comensal formando parte de la microbiota intestinal y ayudando así a la absorción de nutrientes, pero puede llegar a otras partes del cuerpo susceptibles, por medio de su infiltración y colonización debido a la falta de higiene y prevención de la transmisión y pasar al LCR llegando hasta las meninges y causando la patología (3).

Las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas como fiebre, irritabilidad, confusión y anorexia, para convertirse posteriormente, en agudas, con fiebre alta, cefalea, vómito, fotofobia, rigidez de nuca, letargia y coma. Una vez que los signos meníngeos (Brudzinski y Kerning) son evidentes, la infección progresa rápidamente con deterioro notable y muerte (4).

### d) **Bacterias Gram positivo**

Algunas bacterias Gram positivo son responsables de meningitis bacteriana. Una vez que se establece la infección se disemina rápidamente a través del LCR, lo que constituye a uno de los principales efectos colaterales negativos de la función protectora del LCR contra el traumatismo. Un 80% ocurren en la infancia y el retraso en el diagnóstico

puede tener fatales consecuencias (18). A pesar que no es muy común en adultos, en un estudio prospectivo de 696 adultos con meningitis bacteriana adquirida en la comunidad, se encontraron los siguientes signos y síntomas: dolor de cabeza en un 87% de los casos, rigidez de nuca en un 83%, fiebre en un 77% y pérdida de la conciencia en un 69%. A pesar que la “triada clásica”, fiebre, rigidez de nuca y estado mental alterado se presentó únicamente en 44% de los pacientes, por lo menos 2 de los 4 signos y síntomas mencionados anteriormente se presentaron en un 95% y era más predominante en meningitis por *S. pneumoniae* (6).

Entre las bacterias Gram positivo que pueden causar meningitis se encuentran: *S. pneumoniae* (principal), *S. aureus*, *Streptococcus* sp. (grupos B y D de Lancefield en neonatos), *S. pyogenes* y *L. monocytogenes* (raro).

Se ha determinado en cuanto a las tasas de mortalidad por meningitis bacteriana los patógenos aislados han sido 3-7% *Streptococcus* del grupo B de Lancefield, 20-25% *S. pneumoniae*, y 30-40% *L. monocytogenes* (19). Estas tasas pueden aumentar en neonatos o en pacientes geriátricos. En un estudio reciente realizado por Van de Beek y colaboradores sobre meningitis bacteriana en adultos se determinó que de las bacterias aisladas en LCR 51% eran *S. pneumoniae* (20).

Estas bacterias se diseminan por contacto directo cercano con descargas provenientes de la nariz o garganta de personas infectadas. Afortunadamente, estas bacterias no son muy contagiosas y no se diseminan por contacto casual o por respirar el aire del lugar donde ha estado una persona con meningitis (18).

Generalmente la meningitis bacteriana va precedida de una infección respiratoria superior desde donde se produce el paso a sangre del microorganismo, que al llegar al SNC desencadena una respuesta inflamatoria. Esta respuesta aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica con lesión del endotelio capilar y necrosis tisular, eleva la presión intracraneal y da lugar a edema cerebral, hipoxia, isquemia y lesión de las estructuras

parenquimatosas y vasculares cerebrales. Cualquier persona puede adquirir meningitis bacteriana por bacterias Gram positivo, pero es más común en neonatos y niños (18).

## **2. Meningitis aséptica infecciosa no bacteriana**

### **a) Tuberculosis meníngea**

La tuberculosis meníngea es la causa más importante de meningitis crónica mundialmente. Es la infección más grave causada por *M. tuberculosis*, siendo causa de muerte o daño neurológico grave en más de la mitad de los pacientes afectados, tanto en países en desarrollo como desarrollados; esto a pesar de contar actualmente con tratamiento antituberculoso (21, 22).

Debido al efecto del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la tuberculosis es ahora una de las principales causas de meningitis aséptica. Antes de la aparición del VIH, el principal factor favorecedor para desarrollar tuberculosis meníngea era la menor edad. Actualmente la coinfección con VIH es el principal factor, aumentando hasta 100 veces el riesgo de desarrollar tuberculosis. En países con una alta incidencia de tuberculosis, la afección meníngea es una entidad de lactantes, y en países con una baja incidencia afecta con mayor frecuencia a adultos (21,23). Se ha estimado que tuberculosis en el SNC ocurre de 2-5% en todos los pacientes con tuberculosis y en 10% de los pacientes coinfectados con VIH (24, 25).

En un estudio realizado por Whiteman y colaboradores sobre tuberculosis en SNC, se estudiaron los hallazgos de 25 pacientes seropositivos para VIH y se obtuvo que en esta población 36% de los pacientes presentaron compromiso meníngeo, 44% lesiones parenquimatosas, 24% presentaron tuberculoma y 20% tenían abscesos tuberculosos. Al mismo tiempo se determinó que la mortalidad era del 79%. Con esto se concluyó que el diagnóstico en estos pacientes se debe de realizar de una manera rápida, debido a que los

cultivos son muy tardados, se deben de usar técnicas radiológicas, pero estas son inespecíficas (26).

Enberg y colaboradores en el Hospital para Enfermedades Infecciosas Dr. Lucio Cordova en Santiago, Chile, realizaron un estudio observacional y descriptivo de 53 casos de meningitis tuberculosa en adultos, en el cual se determinó que en 17% de los pacientes existía antecedente remoto de tuberculosis, 25% presentaban co-infección con VIH, 21% tenían etilismo crónico, 7.5% diabetes mellitus y 30% no tenían antecedentes mórbidos de significación. Se estimó que la letalidad fue del 17%, lo que indica que se debe de sospechar de *M. tuberculosis* al realizar el diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas de meningitis (7).

La mayoría de los casos de tuberculosis meníngea son debidos a *M. tuberculosis* variedad *hominis*. En los últimos años se ha aislado con bastante frecuencia *Mycobacterium avium-intracellulare* que es parte del complejo de *M. avium*, estos casos se han dado con mayor frecuencia en personas con VIH en estadios avanzados (24,27).

La tuberculosis meníngea se presenta usualmente como una complicación inmediata o mediata de una infección primaria y con menos frecuencia se puede desarrollar durante el curso de una tuberculosis crónica, especialmente si ésta es inadecuadamente tratada, constituyendo la infección meníngea un evento terminal. Prácticamente nunca se ve en menores de cuatro meses, ésta es más común en niños menores de seis años, usualmente después de dos a seis meses de la infección por *M. tuberculosis* (21, 23, 28).

*M. tuberculosis* no se multiplica tan bien en el SNC como en el pulmón. Los bacilos tuberculosos se distribuyen a través de la vía linfohematógena, en los casos de meningitis, se evidencia un foco meníngeo llamado foco de Richi, por el cual los bacilos ganan acceso al espacio subaracnoideo. Después de la liberación de los bacilos y material granulomatoso en el espacio subaracnoideo, se forma un exudado denso que se puede extender a través de la cisterna preponitina y rodear la médula espinal. Este exudado afecta

arterias y nervios craneales, creando un cuello de botella en el flujo del LCR a nivel de la abertura tentorial, causando secundariamente hidrocefalia (21, 23, 28).

El bacilo de la tuberculosis puede afectar el SNC de varias formas y producir meningitis, meningitis serosa, tuberculoma, abscesos de cerebro y leptomeninges. La tuberculosis meníngea representa de 5 a 15.6% de los casos de tuberculosis extrapulmonar. Ésta se desarrolla aproximadamente en uno de cada 300 eventos de tuberculosis pulmonar no tratada, se acompaña de afección miliar en 50%. La presentación clínica habitual de la tuberculosis meníngea es de presentación subaguda, con un cuadro de semanas a meses, es poco probable que se presente en forma aguda. Invariablemente el foco inicial de la infección tuberculosa se localiza en el pulmón y la bacteria alcanza el SNC por vía hematológica y con menor frecuencia por extensión local. Debe sospecharse meningitis tuberculosa en todo paciente si hay afección de pares craneales, hidrocefalia, o evidencia de inflamación en la base del cerebro (21,28).

#### **b) Meningitis fúngica**

La meningitis fúngica se le designa a la inflamación de las leptomeninges producida por hongos con comportamiento oportunista, causando una micosis invasiva por las especies clasificadas como patógenos primarios tales como *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*, en pacientes inmunosuprimidos, principalmente en los infectados por el VIH, ocasionan infecciones más graves, de curso más agudo y con menor respuesta al tratamiento antifúngico. Sin embargo, todavía son las especies clásicas de los géneros *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* y varios miembros de la familia de las mucoráceas las que causan la gran mayoría de las micosis (29).

La meningitis fúngica se presenta habitualmente como una meningitis subaguda que puede dar lugar a hipertensión intracraneal, hidrocefalia y parálisis de pares craneales. Hay un cierto componente encefalítico 30%, además de fiebre y cefalea intensa, siendo poco

frecuentes los signos de irritación meníngea 25-35%. Ésta se asocia a una elevada mortalidad aguda 10-25% y baja supervivencia al año del diagnóstico 30-60% (29, 30).

Los hongos constituyen un grupo de microorganismos responsables de gran número de infecciones, entre las cuales las llamadas micosis oportunistas ocupan un lugar privilegiado debido al espectacular incremento de su prevalencia por la diversificación de sus agentes etiológicos, por la dificultad en establecer un diagnóstico definitivo y por la insuficiencia de una terapéutica antifúngica eficaz para cubrir los diferentes tipos de infección (29).

*C. neoformans* y *H. capsulatum*, los agentes causales de la criptococosis y de la histoplasmosis, se aíslan con frecuencia de diversas fuentes ambientales; sin embargo, son pocos los individuos que desarrollan una enfermedad sintomática después del contacto con estos hongos. Se presentan con un cuadro crónico o subagudo de cefalea, fiebre, fotofobia, malestar general y vómitos, a lo que se puede añadir alteración de la conciencia, signos focales, crisis o afectación de pares craneales. La rigidez de nuca es poco constante (29-31).

En la meningitis criptocócica el síntoma que se encuentra en casi todos los pacientes es una cefalea intensa. Estos pacientes presentan con menor frecuencia rigidez de nuca y signos de Kernig y Brudzinski positivo a diferencia de la meningitis bacteriana. Puede haber trastornos de la conciencia y cambios de la personalidad y otros trastornos psiquiátricos. En los pacientes con SIDA y meningitis criptocócica el LCR puede ser normal, el aspecto es claro con hiperproteorraquia variable, disminución de la glucosa y pueden observarse algunas células, especialmente linfocitos (30, 32, 33).

La aspergilosis del SNC causante de meningitis, que por lo general tienen un gran riesgo de desarrollo de infecciones fúngicas graves en pacientes con inmunodeficiencia, depende fundamentalmente de cuatro factores: grado de deterioro de la inmunidad celular, el riesgo de exposición, uso de tratamientos de antifúngicos previos y la neutropenia que se

presentan en algunos casos. Esta infección fúngica ocurre más frecuentemente por extensión directa de senos paranasales, órbitas y oído que por infección pulmonar. Las imágenes de Tomografía Computarizada (TC) o Resonancia Magnética (RMN) de aspergilosis cerebral difieren de la típica lesión de la toxoplasmosis o de linfoma primario, en la cual se ve una o múltiples lesiones hipodensas bien delimitadas (34).

De las 80 especies de *Candida*, sólo 10 son patógenas para el hombre, de ellas *C. albicans* es la aislada con más frecuencia. La presencia de *C. parapsilosis* es excepcional. Los casos descritos de meningitis por *Candida* sp. se presentan en pacientes con algún factor predisponente, como inmunosupresión, nutrición parenteral, enfermedades debilitantes, intervenciones quirúrgicas, presencia de catéteres intravasculares o terapia antibiótica de amplio espectro. En los últimos años, se ha observado un incremento de meningitis por *Candida* sp. en pacientes infectados por el VIH (35).

#### **D. Cuadro Clínico**

Los síntomas clásicos de la meningitis se desarrollan entre varias horas o puede tomar entre 1 ó 2 días. Entre los síntomas se pueden encontrar la fiebre, la cual puede variar desde escasa o nula en meningitis viral hasta fiebres elevadas características de las meningitis bacterianas; dolor de cabeza el cual se localiza generalmente la zona posterior de la cabeza y puede haber dolor de cuello y rigidez en la nuca; vómitos los cuales normalmente se presentan en forma de escupitajo. Se dice que ésta es la llamada "triada meningítica" o los tres síntomas principales de la meningitis. Habitualmente el cuadro evoluciona progresivamente, los tres síntomas pueden no estar presente hasta pasado un tiempo y el diagnóstico se retrase inevitablemente (14).

Estos síntomas no son los únicos que se pueden presentar. Otros síntomas pueden ser: demasiada rigidez y dolor en la nuca, salpullido de color rojo o púrpura, cianosis (coloración azulada de la piel), náusea, sensibilidad a los colores brillantes (fotofobia), somnolencia, confusión mental y convulsiones (14).

En un estudio descriptivo y transversal en el hospital escuela e Instituto Hondureño de Seguridad Social se analizaron 62 pacientes con meningitis los cuales presentaban como síntomas más frecuentes: fiebre (100%), convulsiones (69.3%), irritabilidad (69.3%), rechazo de alimento (58%), vómitos (50%) y fontanela abombada (32.5%) (36).

Así mismo en un estudio realizado por Van de Beek y colaboradores, en el que se estudió meningitis adquirida en la comunidad en adultos, sólo 44% mostraron la triada de meningitis, pero se determinó que 95% de los pacientes tenían por lo menos dos de los siguientes síntomas rigidez de nuca, fiebre, dolor de cabeza y alteración de la conducta (20).

Los síntomas anteriores son principalmente para adultos, aunque también se presentan en niños. Aproximadamente el 95% de los casos ocurren en edades comprendidas entre 1 mes y 5 años, siendo máximo el riesgo en los lactantes de 1 a 12 meses de edad (36).

Sin embargo, en los recién nacidos y niños, los síntomas clásicos son difíciles de detectar. Esto se debe a que muchos síntomas en los niños y en los recién nacidos son poco fiables, por ejemplo, los niños de menos de 3 meses de edad que presentan fiebre, normalmente son diagnosticados con meningitis según el criterio del médico (4). Los síntomas que se incluyen en el diagnóstico son: inactividad, fiebre alta inexplicable o cualquier forma de inestabilidad en la temperatura, incluyendo la baja temperatura corporal, irritabilidad, vómito, ictericia, comer poco o negarse a hacerlo, tensión o protuberancias suaves entre los huesos del cráneo y dificultad para despertar (36).

A medida que la meningitis avanza, los pacientes de todas las edades pueden experimentar ataques de apoplejía (4).

En el estudio realizado por Bennett y Ramírez en Honduras se pudo ver que entre las complicaciones sistémicas más frecuentes en los pacientes estudiados fueron: sepsis en 59 casos (95%), choque séptico en 7 casos (11.2%) y coagulación intravascular diseminada

con 4 casos (6.4%); siendo la complicación neurológica más observada las convulsiones en 43 casos (69.3%) (36).

### **E. Diagnóstico**

La meningitis puede conllevar a la muerte en cuestión de horas, debido a esto, el tratamiento y el diagnóstico oportuno son vitales. Es por eso que el diagnóstico inicial se basa en los síntomas y en el examen físico, que hace énfasis en el sistema nervioso (5).

El signo más frecuente es la rigidez de nuca. La disfunción de los nervios craneales afecta fundamentalmente al tercero, cuarto, sexto y séptimo par craneal y aparece en el 10-20% de las meningitis bacterianas. La hemiparesia, disfasia y hemianopsia, ocurren en el 15% de los enfermos con meningitis piógena. La persistencia de signos de localización cerebral sugiere la existencia de una arteritis cerebral, tromboflebitis de venas corticales o lesiones que ocupan espacio como absceso cerebral. La meningitis bacteriana ocasiona edema cerebral agudo que puede producir crisis convulsivas, hipotensión, bradicardia y coma. En pacientes ancianos o en lactantes los signos meníngeos pueden no estar presentes (14).

Para realizar un diagnóstico definitivo es necesario realizar una punción lumbar para extraer líquido cefalorraquídeo. A partir de esta muestra se debe realizar: Gram, cultivos, recuento citológico, fórmula diferencial, glucosa, proteínas; además si se sospecha de una meningitis por hongos se debe de realizar tinta china, cultivo de hongos y pruebas de antígenos (19).

Además siempre se debe de realizar un diagnóstico diferencial en el cual se deben incluir todas las posibles causas de meningitis bacteriana, aséptica y las no infecciosas como neoplasma, drogas y enfermedades sistémicas (19).

El diagnóstico debe de realizarse lo más pronto posible ya que la tasa de fatalidad al no ser tratada la meningitis a tiempo ha sido reportada de 4-10% en la población pediátrica (36), 25% en adultos (37) y más del 50% de geriátricos (38, 39).

### **1. Exámenes Físicos**

Una vez conocidos los síntomas iniciales, se practica una prueba conocida como "Signo de Brudzinski". Esta prueba consiste en acostar al paciente y flexionarle hacia arriba la cabeza. La rigidez de la nuca hará que no se pueda doblar éste o que flexione involuntariamente las piernas. Otra prueba realizada por el médico es intentar doblar el cuello llevando el mentón al tronco. Cuando se hace imposible doblarlo el paciente tiene rigidez de nuca, por lo que será necesario realizar pruebas para confirmar la enfermedad (18).

En niños menores de 1 año, no suele presentarse esta rigidez por lo que el pediatra en este caso también palpa la fontanela anterior para determinar su abombamiento. Si se encuentra abombada se debe descartar meningitis aunque existen otras causas de abombamiento de fontanela (4).

### **2. Exámenes de Laboratorio**

La punción lumbar (punción raquídea) es el procedimiento fundamental. El objetivo es recoger LCR para analizarlo mediante estudios físicos, citológicos, químicos y microbiológicos. El análisis del LCR permite diferenciar cuatro categorías de enfermedades importantes del SNC: infección meníngea, hemorragia subaracnoidea, neoplasias del SNC y enfermedades desmielinizantes (3, 40). El análisis de LCR incluye examen macroscópico, microscópico, análisis químico, examen microbiológico y algunas pruebas especiales las cuales se describen a continuación.

### **a) Examen macroscópico**

El LCR normal es claro y transparente, con una viscosidad similar al agua. Empieza a estar turbio u oscuro cuando el recuento de leucocitos se encuentra por encima de 400 células/ul, o se encuentra una proteinorraquia mayor a 150 mg/dL. El aspecto turbio se asocia también con la presencia de bacterias y concentraciones elevadas de lípidos, como cuando se aspira grasa epidural (18, 41).

La formación de coágulos puede verse en las punciones traumáticas, en los bloqueos espinales y en la meningitis tuberculosa supurativa, no se ve en la hemorragia subaracnoidea. Pueden observarse partículas finas en la superficie después de estar en cámara fría durante 12 a 24 horas. La presencia de coágulos puede interferir en el recuento celular al atrapar las células inflamatorias (18).

Un LCR hemorrágico puede originarse en una hemorragia subaracnoidea o bien ocasionarse después de una punción lumbar traumática. Se puede distinguir ambas porque en la punción traumática se produce un aclaramiento progresivo a medida que se extrae la muestra (se debe restar un leucocito por cada 700 hematíes en el caso de una punción traumática) (41).

La presencia de xantocromía en el líquido se produce por la lisis de eritrocitos y hace referencia a la coloración rosada, anaranjada o amarillenta, del sobrenadante del LCR. La xantocromía aparece entre 2 y 4 horas tras producirse una hemorragia subaracnoidea (41). La causa de la xantocromía puede ser sangre en el espacio subaracnoideo, metahemoglobina en el LCR, altas concentraciones de proteínas (> 1500 mg/dL) e hiperbilirrubinemia sistémica (42).

Un LCR viscoso puede encontrarse en casos de adenocarcinomas metastásicos productores de mucina, en la meningitis criptocócica debido al polisacárido capsular o atribuido al contenido líquido del núcleo pulposo al lesionarlo con la aguja (1,18).

## **b) Examen microscópico**

### **(1) Recuento celular total**

Los recuentos celulares se realizan en el LCR sin diluir en una cámara de recuento manual. El recuento leucocitario normal en adultos es de 0 a 6 células/mm<sup>3</sup>. Es mayor en los neonatos, oscilando de 0 a 20 células/mm<sup>3</sup> (18). Normalmente si la pleocitosis es < 300 leucocitos/mm<sup>3</sup>, el predominio suele ser linfocitario y está asociado a procesos subagudos crónicos. Cuando el número de células es elevado, abundan los neutrófilos y se suelen observar en procesos sépticos agudos (41).

El recuento de hematíes en el LCR tiene un limitado valor diagnóstico pero puede permitir una aproximación útil del verdadero recuento total de los leucocitos o de las proteínas totales en presencia de una punción traumática, corregido para los leucocitos o las proteínas introducidas por el sangrado (18).

Una relación del recuento observado/esperado (añadido) del recuento de glóbulos blancos mayor de 10 tiene una sensibilidad del 88% y una especificidad del 90% para la meningitis bacteriana. Cuando el recuento de blancos pronosticado está por debajo del recuento observado, la probabilidad de meningitis bacteriana parece ser baja (43, 44).

### **(2) Recuento diferencial**

Los recuentos realizados en un frotis directo del sedimento de LCR centrifugado están sujetos a un alto error por la distorsión y fragmentación celular. Las tinciones, preparaciones citocentrifugadas secadas al aire, se recomiendan en el recuento diferencial. La producción y preservación celular es mejor que la centrifugación simple. Pueden concentrarse de 30 a 50 células de 0.5 ml de LCR normal (45, 46).

Un incremento de neutrófilos puede producirse en la meningitis bacteriana, meningoencefalitis viral precoz, meningitis tuberculosa precoz, meningitis micótica precoz

y encefalomiелitis amebiana. En la fase precoz de la meningitis bacteriana, la proporción de polimorfonucleares habitualmente excede del 60%, pero cerca de un cuarto de los casos de meningitis viral en fase inicial la proporción de polimorfonucleares también excederá el 60%. La neutrofilia inducida por virus habitualmente cambia hacia una pleocitosis linfocítica a los dos o tres días. La meningitis neutrofílica persistente (más de una semana) puede no ser infecciosa o deberse a patógenos menos comunes como *Nocardia*, *Actinomyces*, *Aspergillus* y los zigomicetos (18).

El aumento de los linfocitos puede deberse a meningitis viral, tuberculosa, fúngica, sifilítica, leptospirosis meníngea, meningitis por *Listeria*, cisticercosis, toxoplasmosis y meningitis aséptica por focos sépticos adyacentes a las meninges. Los linfocitos tipo blastos pueden observarse mezclados con linfocitos pequeños y grandes en el LCR de neonatos (47).

### **c) Análisis químico**

#### **(1) Proteínas totales**

Cerca del 80% del contenido en proteínas del LCR deriva del plasma, con concentraciones menores del 1% de sus niveles en sangre. Su concentración varía con la edad, llegando a 150 mg/dL en recién nacidos, y descendiendo hasta 40 mg/dL en adultos (41).

Un aumento de las proteínas en el LCR sirve como un indicador útil aunque no específico de enfermedad (18).

La hiperproteíorraquia puede deberse a un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica por inflamación, síntesis de proteínas aumentadas en las neoplasias, accidentes vasculares como hemorragia o trombosis, síndrome de Guillain-Barré, o por una punción traumática (41).

Los métodos turbidimétricos, comúnmente basados en ácido tricloroacético (TCA) o ácido sulfosalicílico (SSA) y sulfato de sodio para la precipitación de proteínas son populares porque son simples, rápidos y no requieren equipos especiales. Estos son, sin embargo, sensibles a la temperatura y necesitan volúmenes mucho mayores (200 a 500 ul). Los métodos colorimétricos incluyen el método de Lowry, métodos de fijación de colorantes utilizando azul brillante de Coomassie (CBB) o de Ponceau S, y el método modificado de Biuret. El método CBB es el más popular debido a que es rápido, altamente sensible y puede ser utilizado en muestras de pequeño tamaño (18,48).

## **(2) Glucosa**

Derivados de la glucosa sanguínea, los niveles de glucosa en ayunas en el LCR habitualmente son de 50 mg/dL hasta 80 mg/dL, el 60% del valor del plasma. Los resultados deben compararse con los niveles del plasma, sobre todo después de cuatro horas de ayuno, para una interpretación clínica adecuada. La relación normal de glucosa en LCR/plasma puede variar de 0.3 a 0.9 con fluctuaciones de niveles de sangre debido al retraso en el tiempo de equilibrio de glucosa en el LCR (18).

Los valores de LCR por debajo de 40 mg/dL o una relación menor de 0.3 se consideran anormales. La hipoglucorraquia es un hallazgo característico de meningitis bacteriana, tuberculosa y fúngica. Sin embargo, la sensibilidad puede ser tan baja como el 55% en la meningitis bacteriana, así que un nivel normal no excluye estas situaciones (18).

Los valores bajos de glucosa en LCR se deben a la utilización aumentada de glucólisis anaeróbica por el tejido cerebral y leucocitosis, y el deterioro del transporte dentro del LCR. Las bacterias habitualmente se encuentran en una concentración insuficiente como para contribuir de forma importante. Los niveles de glucosa se normalizan antes de los niveles de proteínas y los recuentos celulares durante la recuperación de la meningitis, por lo que es un parámetro útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento (18). Los niveles de glucosa ayudan a orientar el tipo de

meningitis ya que en la meningitis bacteriana esta se encuentra disminuida mientras que en la aséptica usualmente permanece inalterada (49).

#### **d) Examen microbiológico**

El diagnóstico de infección del SNC es la razón más importante para el examen del LCR. Los cambios en la presión de apertura, recuento celular, diferencial, proteínas y glucosa permiten diagnósticos provisionales en la mayoría de los casos, pero el diagnóstico etiológico debe hacerse con análisis específicos (anexo 5) (2).

##### **(1) Tinciones**

La tinción de Gram habitualmente es el análisis más importante para determinar el tratamiento inicial. Tiene una sensibilidad del 60 al 90% dependiendo del número y tipo de organismos presentes. La sensibilidad para *Listeria* es del 50% o menor, con un límite de detección de alrededor de  $10^5$  unidades formadoras de colonias (UFC/ml). La sensibilidad puede mejorarse mediante la sedimentación de la muestra a 1,500 revoluciones por minuto (rpm) durante 15 minutos (50).

Las tinciones de tinta china, india o nigrosina para los halos capsulares de *Cryptococcus* tienen una sensibilidad cercana al 25%, aumentándose hasta el 53% con múltiples punciones lumbares. Esta se ha reemplazado de forma importante con la detección de antígenos para criptococo utilizando la aglutinación por látex (51).

La sensibilidad de las tinciones ácido rápidas oscilan entre el 5 al 37% y puede mejorarse con tinciones fluorescentes de auramina-rodamina (52).

##### **(2) Cultivos**

Los cultivos aerobios para bacterias tienen una sensibilidad del 80 al 90% pero disminuyen hasta el 30% en casos parcialmente tratados. En la meningitis tuberculosa, el estándar de oro para el diagnóstico es el cultivo, sin embargo los tiempos de recuperación

del microorganismo son demasiado prolongados para la práctica clínica (2-4 semanas en medio líquido y 3-8 semanas en medio sólido), generalmente los pacientes con esta clase de padecimientos abandonan el establecimiento de salud sin los resultados obtenidos de los cultivos de micobacterias. La sensibilidad del cultivo de micobacterias varía del 40 al 80% (50, 52, 53).

El aislamiento de las levaduras y los hongos miceliares por cultivo de LCR se realiza en medio de agar Sabouraud y agar Micosel. La identificación precisa solo se puede hacer con el aislamiento e identificación del microorganismo (18).

#### **e) Pruebas especiales**

##### **(1) Actividad de adenosina desaminasa (ADA)**

La adenosina desaminasa (ADA) es una aminohidrolasa (enzima) que convierte la adenosina en inosina y que se encuentra involucrada en el catabolismo de las purinas. Su presencia es necesaria para el rompimiento de la adenosina procedente de la comida y para convertir los ácidos nucleicos en los tejidos. Esta enzima es producida por linfocitos T y B, sin embargo, es mayor en los linfocitos T y es proporcional al grado de diferenciación de las células T. La especificidad se ve aumentada en fluidos que tienen una relación linfocitos/neutrófilos mayor de 0.75. Se han observado valores elevados en 63 a 100% en el LCR de pacientes con meningitis tuberculosa. En los pacientes con meningitis tuberculosa se observa un incremento de ADA durante los primeros 10 días de tratamiento, posteriormente en los días 10 a 20, la actividad de la enzima es apenas menor a la observada antes del tratamiento antituberculoso; no se ha observado diferencia en la actividad de ADA en los días 80 a 100 después de haber iniciado el tratamiento entre pacientes con meningitis tuberculosa y pacientes afectados por otras etiologías (55-57).

A pesar de que se ha reportado que es una prueba útil en el diagnóstico de derrame pleural, meningitis y ascitis causado por micobacterias, también se ha observado que los

niveles de ADA aumentan en derrames debidos a artritis reumatoide, linfoma, leucemia linfática crónica, empiema, derrames paraneumónicos y mesotelioma. La sensibilidad y especificidad de ADA varía del 39-96% y del 75-93%, respectivamente (52).

ADA posee dos isoenzimas, ADA 1 y ADA 2, cada una con propiedades bioquímicas únicas. La isoenzima ADA 1 se ha encontrado en todas las células con gran actividad en linfocitos y monocitos, mientras que la isoenzima ADA 2 parece encontrarse solamente en los monocitos. En los derrames pleurales tuberculosos, ADA 2 es considerada ser la principal responsable del total de la actividad de ADA, mientras que en los derrames paraneumónicos, la isoenzima ADA 1 es la que se encuentra en mayor cantidad (58).

Esta prueba se realiza utilizando el método colorimétrico de Galanti y Giusti con el que se logra determinar la cantidad de ion amonio liberado por la reacción de ADA (54).

La determinación de ADA es simple y relativamente más económica que otros métodos utilizados (como lo es la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y también tiene un alto valor predictivo positivo, especialmente en países endémicos (59).

## **(2) Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**

La PCR se encuentra actualmente disponible para el diagnóstico de meningitis tuberculosa y encefalitis por herpes simplex (HSV). La prueba identifica una secuencia específica del gen microbiano. Se ha reportado un diagnóstico exitoso mediante esta técnica para la detección de HSV, mientras que la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de meningitis tuberculosa ha sido reportado que varía de 65 a 90%. El ADN de las micobacterias puede detectarse en LCR un mes después de iniciada la terapia, esta prueba puede confirmar el diagnóstico en aquellos pacientes que han iniciado una terapia empírica (2). En el caso de la meningitis bacteriana, la PCR ha permitido la detección de un amplio espectro de bacterias como *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli* y

*L. monocytogenes*. La identificación de cada uno de estos microorganismos se logra mediante la hibridación de los fragmentos amplificados, con sondas internas de la región amplificada y específica para cada microorganismo, marcadas con isótopos radioactivos y no radioactivos (60).

La principal ventaja de la PCR es su sensibilidad, pero al mismo tiempo es uno de sus principales inconvenientes, ya que se pueden obtener resultados falsos positivos por contaminación. Este peligro puede minimizarse con el empleo de áreas separadas antes y después de la amplificación y una manipulación técnica rigurosa. Es por ello que este método debe utilizarse únicamente en laboratorios que dispongan de personal especializado y de infraestructura adecuada (60).

### **(3) Detección de antígeno soluble**

La detección de antígenos solubles, liberados en el curso de una criptococosis, se realiza por una prueba de aglutinación que reacciona con los antígenos capsulares presentes en los líquidos biológicos. La detección del antígeno en suero y LCR tiene una gran importancia diagnóstica, pero para la monitorización del curso de la enfermedad debe de realizarse esta detección en la muestra de LCR ya que un aumento en dos o más diluciones durante el tratamiento de mantenimiento hace sospechar que se va a producir una recidiva. La sensibilidad de la prueba varía desde 60 a 95% y los valores más altos se observan en los pacientes con SIDA (18).

Pueden haber falsos negativos por el efecto prozona cuando se tiene un exceso del antígeno de polisacárido capsular de *C. neoformans* (CAg) o por encontrarse enmascarado el CAg por proteínas no específicas desconocidas, siendo necesaria la dilución de 1:10 para su confirmación (60). También producirán falsos negativos las enfermedades precoces, la infección intraparenquimatosa, la infección con variantes no encapsuladas del criptococo y los inmunocomplejos (corregidos con tratamiento con pronasa). El factor reumatoideo y las infecciones por *Klebsiella* pueden producir falsos positivos (18), así también lo puede

ocasionar una reacción cruzada entre el antígeno de *Trichosporon beigeli* y el CAg en pacientes que tienen infección diseminada por *Trichosporon*. Estas reacciones no pueden eliminarse con tratamiento previo con pronasa (61).

La detección del CAg en LCR es la mejor herramienta para el diagnóstico de meningitis por criptococo en cuanto a su sensibilidad, pero no es confiable para el monitoreo terapéutico, especialmente cuando se va a evaluar la posibilidad de discontinuar tratamiento en pacientes con VIH (62).

#### IV. JUSTIFICACIÓN

Aunque los datos de morbimortalidad son significativamente alarmantes en los países desarrollados, en Guatemala no existen suficientes datos epidemiológicos sobre la prevalencia de meningitis en pacientes hospitalarios. A partir del año 2,005 se comenzó a implementar la vacunación pentavalente en niños menores de un año, la introducción de dicha vacuna responde a un compromiso del Gobierno de prevenir enfermedades en los niños y lograr que se desarrollen en adultos más sanos. Sin embargo hasta la fecha se siguen reportando casos de meningitis causada por *Haemophilus influenzae* en pacientes pediátricos (10, 15).

Las infecciones del sistema nervioso central que se presentan en las emergencias incluyen meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales y espinales, empiema subdural y ventriculitis. Estas condiciones usualmente requieren la admisión del paciente en las unidades de cuidados intensivos y pueden presentar complicaciones que contribuyen significativamente en la morbimortalidad de los pacientes. Al ingresar al paciente en dicha unidad de cuidados intensivos, las infecciones nosocomiales del SNC pueden afectarlo causando complicaciones en las intervenciones neuroquirúrgicas (1).

A pesar de los esfuerzos por prevenir la enfermedad, los reportes de casos de meningitis en niños y adultos siguen en aumento. El diagnóstico temprano de la enfermedad mediante el análisis de líquido cefalorraquídeo, aunado al inicio de la terapia adecuada, contribuye significativamente en la reducción de la morbimortalidad de los pacientes con meningitis (3). Por esto es indispensable realizar los análisis correspondientes al líquido cefalorraquídeo de pacientes sospechosos de meningitis y establecer los principales microorganismos causantes de dicha afección en este país.

## **V. OBJETIVOS**

### **A. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia de las meningitis bacterianas, micobacterianas y fúngicas en los pacientes adultos y pediátricos del Hospital General San Juan de Dios.

### **B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características demográficas de la muestra de pacientes estudiada.
2. Describir los signos y síntomas que se presentan con mayor frecuencia en las diferentes meningitis incluidas en el estudio.
3. Determinar las características físicas (color y aspecto), citológicas (recuento de eritrocitos y leucocitos) y bioquímicas (glucosa, proteínas y ADA) más frecuentes en el LCR según agente etiológico confirmado.
4. Determinar las prevalencias de los distintos microorganismos aislados en los líquidos cefalorraquídeos.

## **VI.HIPÓTESIS**

Considerando que se propone en este seminario un estudio descriptivo, no se hace necesario el planteamiento de una hipótesis.

## **VII. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **A. Universo**

Personas (adultas y pediátricas) con manifestaciones clínicas de meningitis que asistieron al Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD).

### **B. Muestra**

De las 993 muestras de LCR que ingresaron al laboratorio clínico del HGSJDD durante los períodos del 9 de marzo al 30 octubre del 2,009; 346 cumplieron con los criterios de inclusión.

### **C. Recursos**

#### **1. Humanos**

Br. Carlos Alejandro Rivera Monzón

Br. Gilda Lesly Martínez Vásquez

Br. Glenda Silvana Melini Álvarez

Br. Ana Regina Cabrera Ayuso

Licda. Blanca Samayoa Herrera, QB, MSPH, asesora

Licda. Sandra Patricia Lima Pimentel, co-asesora

#### **2. Institucionales**

Laboratorio de Micobacterias y Hongos de la Asociación de Salud Integral (ASI)

Clínica Familiar “Luis Ángel García”

Laboratorio Clínico del HGSJDD

Departamento de Microbiología. Escuela de Química Biológica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala

## D. Materiales

### 1. Reactivos

Tinción de Ziehl Neelsen (Carbol fucsina, alcohol ácido y azul de metileno)

Tinción de Giemsa

Tinta China

Tinción de Gram (Cristal violeta, lugol, alcohol acetona y safranina)

Azul de lactofenol

Panel para detección de antígeno de *Cryptococcus* (reactivo látex) marca CryptoLA

Adenosina

Adenosina desaminasa

Nitroprusiato de sodio

Sulfato de amonio

Buffer de fosfatos 50mM pH 7

Fenol

Hipoclorito de sodio

Hidróxido de sodio

### 2. Medios de cultivo

Agar Sabouraud (Agar dextrosa)

Agar Micosel (Agar dextrosa con cicloheximida y cloranfenicol)

Medio de Lowestein Jensen

Agar Sangre de Carnero

Agar Chocolate

Agar MacConkey

### **3. Equipo**

Balanza semi-analítica  
Espectrofotómetro  
Incubadoras  
Microscopio de campo claro  
Cabina de Seguridad Biológica Clase II A 2  
Incinerador bacteriológico  
Agitador orbital  
Bloque seco para calentamiento  
Pipetas automáticas (de 20-200ul y 100-1000 µl)  
Vortex  
Autoclave  
Estufa  
Refrigerador  
Computadora  
Impresora

### **4. Consumibles, cristalería y varios**

Asa de inoculación  
Portaobjetos  
Cubreobjetos  
Tubos de vidrio pequeños de rosca  
Tubos de ensayo  
Pipetas pasteur descartable  
Tubos de polipropileno de 50 ml con tapa de rosca  
Microtubos de 1.5ml con tapa de rosca  
Cajas para almacenamiento de microtubos  
Cubetas para espectrofotómetro  
Puntas amarillas

Puntas azules  
Recipientes para colección de muestras  
Papel filtro  
Papel kraft  
Solución salina

## **E. Metodología**

Se analizaron 346 muestras de LCR que cumplieron con los criterios de inclusión de las 993 recolectadas del 9 de marzo al 30 de octubre del 2,009. Dicha población de estudio estuvo constituida por los pacientes de ambos sexos de los diferentes servicios del HGSJDD. Éstas fueron enviadas al laboratorio clínico del hospital para los respectivos exámenes con solicitud previa del médico de turno del servicio.

### **1. Lugar de estudio**

El HGSJDD cuenta con varios servicios de encamamiento para la clasificación de los pacientes con diferentes patologías; servicios de pediatría y de adultos, emergencia, cuidados intensivos y cuartos de aislamiento, cuenta con alrededor de 800 camas. Para llevar a cabo el estudio se tomaron como lugares de trabajo el Laboratorio de Micobacterias y Hongos, Clínica Familiar “Luis Ángel García”, ASI y el laboratorio del HGSJDD.

### **2. Definición de casos**

Pacientes con muestras de LCR que ingresaron al laboratorio clínico durante el período antes mencionado. A dichas muestras se les realizó análisis macroscópico, citológico, bioquímico y bacteriológico, se complementaron los análisis con las pruebas que no fueron solicitadas por el médico tratante del paciente con sintomatología asociada (anexo 6-10).

### **3. Criterios de inclusión y de exclusión**

Este estudio abarcó todas las muestras de LCR que ingresaron al laboratorio clínico, provenientes de pacientes internados en el HGSJDD. Se excluyeron todas las muestras que fueron insuficientes y no representativas, así como las que únicamente requirieron examen citológico o las muestras de los pacientes que no fueron encontrados en los servicios del hospital.

### **4. Procedimientos**

#### **a) Obtención de muestras**

Las muestras incluidas en el estudio fueron alícuotas de las enviadas al laboratorio clínico del hospital para su procesamiento, y sobre las mismas se efectuaron los siguientes procedimientos:

#### **b) Análisis de rutina**

Para cada muestra de LCR se realizaron los siguientes análisis de rutina: físico, químico, citológico y microbiológico. El análisis físico consistió en la evaluación del color, aspecto y xantocromía; en el análisis químico se determinó glucosa y proteínas, y en el análisis microbiológico se realizaron tinciones de Gram, Ziehl Nielsen, tinta china y cultivo bacteriológico (ver anexo 7 para detalles de las metodologías utilizadas), es de hacer notar que las evaluaciones fueron efectuadas por el personal responsable del hospital y formaron parte de la rutina de análisis de estas muestras.

#### **c) Análisis complementarios**

Se consideraron análisis complementarios aquellos que no fueron efectuados de manera rutinaria en las muestras de LCR. Estos consistieron en la evaluación

microbiológica para hongos, micobacterias, antígeno para la detección de *Cryptococcus* y detección de la actividad de Adenosina Desaminasa (ADA).

Estos procedimientos fueron efectuados por el equipo de investigación para todas las muestras, aunque no hayan sido requeridos. Los resultados de hongos, micobacterias y antígeno de *Cryptococcus* fueron reportados en su oportunidad mientras que la determinación de ADA fue efectuada en las muestras almacenadas.

A continuación se presentan en detalle las técnicas que se utilizaron para la detección de hongos, tuberculosis, antígeno de *Cryptococcus* (CryptoLA) y ADA en las muestras de líquido cefalorraquídeo.

### **(1) Detección de hongos**

Para el cultivo de hongos se centrifugó el LCR por 10 minutos a 3,000 rpm a 4°C, luego se separó el sobrenadante del precipitado para sembrar este último. Se agregaron 3 gotas con una pipeta estéril en la inclinación de los medios Micosel y Sabouraud a manera que las gotas resbalaron por el medio inclinado. Los medios de cultivo se incubaron a 27°C por 4 semanas. Se revisó si hubo crecimiento por lo menos una vez por semana. Todo esto se realizó tomando las medidas de bioseguridad adecuadas (anexo 11).

Si se observaba crecimiento, a las 24-48 horas de incubación a 27 °C, de colonias pequeñas redondas, cremosas, sin brillo que ocupaban pequeñas partes del medio se sospechaba de crecimiento levaduriforme. Se realizó una tinción con azul de lactofenol al crecimiento para corroborar la presencia de levaduras, las cuales se observaron ovaladas con o sin gemaciones. Si estas estaban presentes se realizaba la prueba de tubos germinales, la cual consistió en colocar colonias sospechosas en plasma e incubar a 37°C por 2 horas, luego se observó en fresco en el microscopio; si se observaban levaduras con tubos germinales se reportaba *Candida albicans*, de lo contrario se realizaba un API 32 C para su identificación.

Si se observaba crecimiento en Sabouraud y Micosel a los 21-25 días de incubación a 27°C, con las siguientes características, colonia de color blanco o amarillo crema con topografía lisa o elevada en el centro y textura flocosa o purulenta se sospechaba de *H. capsulatum*, posteriormente se realizó una tinción con azul de lactofenol a las colonias sospechosas para corroborar la presencia de estructuras microscópicas de dicho hongo con las siguientes características, filamentos ramificados, tabicados mayor de 1 mm de diámetro con presencia de macroconidias redondas, las cuales se observaron como estructuras redondas al final de la hifa, con pared externa verrucosa y presencia de abundantes microconidias, las cuales se observaron como proyecciones pequeñas en forma de lágrima. La confirmación se realizó en el laboratorio de Tuberculosis y Hongos de ASI con sondas de ADN GenProbe.

Si se observaba crecimiento de colonias en ambos medios a los 21-25 días de incubación a 27°C, con las siguientes características macroscópicas, colonias lisas con margen irregular o uniforme, de color blanco a grisáceo, se sospechaba de *Coccidioides immitis*. Se realizó una tinción con azul de lactofenol al crecimiento para corroborar la presencia de estructuras microscópicas llamadas arthroconidias de pared gruesa con forma de barril; siendo la forma infectante del hongo y éstas nacen de las ramificaciones terminales que se producen en ángulo recto. La confirmación se realizó en el laboratorio de Tuberculosis y Hongos de ASI con sondas de ADN GenProbe.

Si se observaba crecimiento en Sabouraud y no en Micosel a las 24-48 horas de incubación a 27°C, se sospechaba de *C. neoformans*, posteriormente se realizó una tinción con azul de lactofenol para corroborar la presencia de estructuras microscópicas como levaduras y se confirmó utilizando API 32 C. Cualquier otro hongo aislado que no se encuentre en la clasificación anterior se identificó utilizando una clave dicotómica.

Se reportaron como cultivos negativos cuando no se observó crecimiento luego de 4 semanas o existieron bacterias contaminantes, las cuales se observaron como colonias

grandes, mucosas, brillosas que ocupaban gran parte del medio, u hongos del ambiente, los cuales se observaron de gran tamaño, color fuerte, cubriendo casi todo el medio.

## **(2) Detección de micobacterias**

Para el cultivo de micobacterias se centrifugó el LCR por 10 minutos a 1,500 rpm a 4°C, luego se separó el sobrenadante del precipitado para sembrar este último. Se agregaron 3 gotas con una pipeta estéril en la inclinación del medio Lowenstein Jensen a manera que las gotas resbalaron por el medio. Los medios de cultivo se incubaron a 37°C por 8 semanas. Se revisó sí hubo crecimiento por lo menos una vez por semana. Todo esto se realizó tomando las medidas de bioseguridad adecuadas (anexo 11).

Si se observaban colonias a los 30-35 días de incubación a 37°C de color blanco cremoso, esféricas, secas, rugosas, opacas y de dimensiones variables en el medio de cultivo se realizaba la tinción de Ziehl Neelsen (ver anexo 7 para metodología de la tinción). Se tomó como positivo la presencia de bacilos ácido alcohol resistente, los cuales se observaron como bacilos delgados, pequeños de color rosado. Estos fueron identificados en el laboratorio de Tuberculosis y Hongos de ASI utilizando sondas de ADN GenProbe.

Se reportaron como cultivos negativos cuando no se observó crecimiento o existieron bacterias contaminantes, las cuales se observaron como colonias grandes, mucosas, brillosas que ocupaban gran parte del medio, u hongos del ambiente, los cuales se observaron de gran tamaño, color fuerte, cubriendo casi todo el medio.

## **(3) Detección de antígeno de *Cryptococcus* en LCR**

Para la detección de antígeno de *Cryptococcus*, se centrifugó la muestra de LCR a 1,500 rpm por 10 minutos, luego se incubó el sobrenadante a 100°C por 5 minutos. Se agregaron 25 microlitros de control positivo para antígeno de *Cryptococcus*, 25 microlitros del control negativo y 25 del LCR en distintos pozos de la placa, seguidamente a cada uno de los pozos anteriores se les agregaron 25 microlitros de látex criptococal (antisuero). Se

mezcló empleando palillos aplicadores. Para evidenciar la reacción se rotó a 100 rpm por 5 minutos a temperatura ambiente. Todo esto se realizó tomando las medidas de bioseguridad adecuadas (anexo 11).

Se leyó inmediatamente contra un fondo oscuro y se interpretó como: Negativo: una suspensión homogénea de partículas. Positivo: aglutinación de las partículas de látex.

Se reportó el resultado negativo como no reactivo. Sí el resultado era positivo se realizaba una dilución 1:2. Las diluciones se realizaron de la siguiente manera: se agregaron 100 microlitros de diluyente, y 100 microlitros del LCR y se mezclaron. Si se volvía a obtener un resultado positivo se realizaban diluciones hasta que no se obtuviera aglutinación. Se reportó de la siguiente manera: Reactivo hasta la dilución (se colocó el título de la última dilución reactiva).

#### **(4) Detección de ADA**

La prueba de ADA se realizó por un método colorimétrico (63). Antes de empezar dicha determinación, se debieron de preparar las soluciones que se utilizaron (anexo 12). Primero se incubaron 25  $\mu$ l del LCR por 60 minutos a 37°C con 500  $\mu$ l de 2mM de adenosina en 50mM de buffer fosfato pH 7.0, la reacción se interrumpió cuando se incubó con 1.5 ml de nitroprusiato de fenol por 30 min a 37°C en la presencia de 1.5 ml de hipoclorito sódico.

La cantidad de ion amonio que se liberó por la reacción de ADA se determinó como absorbancia (densidad óptica OD) a 628 nm de longitud de onda en un espectrofotómetro. Se corrió un blanco junto con las muestras para control del amonio presente en los líquidos antes de adicionar la adenosina exógena, el cual consistió en la muestra sin adicionar el sustrato; un estándar de sulfato de amonio (anexo 12), (15 mM solución stock de sulfato de amonio) y un reactivo blanco para el cual se utilizó 50 mM buffer fosfato pH 7.0 (ver anexo 12).

La actividad en el líquido fue calculada con la siguiente fórmula:

$$\text{Actividad de líquido} = \frac{(\text{OD del líquido} - \text{OD blanco})}{(\text{OD estándar} - \text{OD reactivo blanco})} \times 50$$

Como control de calidad se utilizaron controles positivos de sulfato de amonio 15mM o alguna muestra de LCR en la cual se haya aislado previamente una micobacteria; también se pudo utilizar solución de enzima de adenosina desaminasa. Como control negativo se utilizó buffer de fosfatos 50mM pH 7.

El resultado se expresó en UI/L. El valor sugerido de punto de corte de ADA para países en vías de desarrollo es de 6.97 UI/L para LCR (54). Se reportó como positivo cualquier valor arriba del punto de corte y negativo cualquier valor que se encontró por debajo del mismo.

#### **(d) Almacenamiento de las muestras**

De los LCR recolectados se almacenaron el precipitado y el sobrenadante en tubos estériles y se congelaron a -20°C. Se colocaron las muestras utilizando el número correlativo que se le asignó a cada LCR; luego se realizó un esquema de cada gradilla utilizando un cuadriculado de 9X9 el cual se utilizó como referencia para lograr ubicar fácilmente los líquidos almacenados. Cada vez que se llenaba una gradilla se le colocaba un número correlativo para tener clasificadas todas las utilizadas.

### **5. Colección de datos**

La colección de datos se efectuó a través de una *Ficha de colección de datos*. En la cual se incluyeron los datos personales e historia clínica de los pacientes que tuvieron muestra de LCR, para correlacionarse con los resultados obtenidos en el laboratorio, los

cuales fueron recopilados de los libros de trabajo del área de procesamiento de líquidos (anexo 13).

- (a) *Características poblacionales.* Estas incluyeron datos acerca de la edad del paciente, género al que pertenecía, estado civil, lugar de procedencia y hábitos como fumar o ingerir bebidas alcohólicas. Estos datos se obtuvieron a partir de la ficha de ingreso del paciente al hospital.
- (b) *Características clínicas.* Se incluyeron el motivo de consulta, historia clínica del paciente, infecciones subyacentes asociadas, signos característicos y si recibió o no tratamiento previo a la toma de muestra. Estos datos se obtuvieron a partir de la historia clínica de cada paciente.
- (c) *Datos de laboratorio.* Los resultados del análisis de laboratorio de las muestras incluyeron los siguientes aspectos: análisis macroscópico, citológico, microbiológico, tinciones, serología y bioquímicos. Estos datos se obtuvieron a partir de los registros de resultados del área de líquidos corporales y de los datos obtenidos por el equipo investigador.

## **6. Manejo de datos**

Los datos obtenidos a partir de la ficha de recolección (anexo 13), se manejaron con confidencialidad y se almacenaron primero en un libro de registro que fue utilizado únicamente por el equipo investigador y después se ingresó la información en una base de datos que se elaboró en el programa EpiInfo™ 3.4.3.

## **7. Aspectos éticos**

Todas las muestras que formaron parte de este estudio, fueron colectadas por el clínico encargado del paciente que tenía sospecha de meningitis y cuyos resultados fueron reportados de forma rutinaria por el laboratorio clínico. Los pacientes fueron beneficiados con las pruebas extras que se realizaron. Los pacientes no corrieron ningún riesgo, ni tuvieron problemas adversos, ya que las muestras utilizadas fueron alícuotas de las mismas muestras que el médico obtuvo y que fueron ingresadas al laboratorio clínico.

La presente investigación contó con la autorización del Comité de Investigación del Hospital para llevar a cabo dicho estudio (anexo 14).

## **F. Análisis de datos**

### **1. Tipo de estudio**

Estudio descriptivo observacional de tipo transversal prospectivo.

### **2. Procesamiento de los datos**

Se completó la base de datos con los resultados obtenidos de las fichas de colección de datos. Se analizaron las variables en estudio dependiendo el tipo de muestra. Para procesar dichos datos se utilizó el programa estadístico EpiInfo™ 3.4.3.

### **3. Análisis estadístico**

El análisis se realizó utilizando estadística descriptiva, como frecuencias y promedios cuando fue aplicable a las características poblacionales, clínicas y de laboratorio. Se calcularon las prevalencias de las meningitis bacterianas, micobacterianas y fúngicas en los pacientes adultos y pediátricos del HGSJDD determinando los Intervalos de

Confianza al 95 por ciento (IC 95%). Se evaluaron las características demográficas de la muestra en estudio. Se compararon los signos y síntomas para caracterizar las distintas meningitis por agente etiológico. Se determinaron las frecuencias de las características macroscópicas, bioquímicas, citológicas y antígeno de *Cryptococcus*. Entre los análisis estadísticos para la prueba de ADA se realizaron el cálculo de punto de corte, utilizando la mejor sensibilidad y especificidad al utilizar muestras controles y la gráfica de Características Operacionales del Receptor (ROC) para discriminar entre verdaderos positivos y verdaderos negativos, calculando los IC 95% por el método DeLong. Por último se determinó la prevalencia de meningitis según el agente causal.

## VIII. RESULTADOS

De un total de 993 muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), 346 llenaron los criterios de inclusión. De estos 44(12.7%) mostraron algún resultado positivo para meningitis, mientras que 302(87.3%) fueron negativos. La prevalencia por microorganismo se muestra en la tabla No. 1 donde globalmente se observaron 26 aislamientos de bacterias (7.5%), 18 de hongos (5.2%) y no se aisló ningún tipo de micobacteria. Para los pacientes pediátricos la prevalencia para bacterias fue de 9(2.6%) y para hongos de 1(0.3%); mientras que para la población adulta la de bacterias y la de hongos fue de 17(4.9%) cada uno.

Tabla No.1 Prevalencia de meningitis por microorganismo (N = 346)

Grupo de microorganismo	Global			Pediátricos			Adultos		
	N	(%)	IC 95%	N	(%)	IC 95%	n	(%)	IC 95%
<b>Positivos</b>	44	(12.7)	NA	10	(2.9)	NA	34	(9.8)	NA
Bacterias	26	(7.5)	4.6-10.4	9	(2.6)	0.9-4.3	17	(4.9)	2.6-7.2
Hongos	18	(5.2)	2.7-7.7	1	(0.3)	(-0.3)-0.9	17	(4.9)	2.6-7.2
Micobacterias	--	--	NA	--	--	NA	--	--	NA
<b>Negativos</b>	302	(87.3)	NA	55	(15.9)	NA	247	(71.4)	NA
<i>Total</i>	<i>346</i>	<i>(100)</i>	<i>NA</i>	<i>65</i>	<i>(18.8)</i>	<i>NA</i>	<i>286</i>	<i>(82.6)</i>	<i>NA</i>

\*Fuente: Datos experimentales. IC 95%= Intervalos de confianza. NA = No Aplica.

Con respecto a las características demográficas de los 346 LCR que cumplieron con los criterios de inclusión (tabla No.2), se observó un predominio en la población pediátrica femenina, a diferencia de los adultos donde el género masculino fue el más frecuente; sin embargo en los LCR con resultados negativos no hubo discrepancia. Del total de 44 casos confirmados de meningitis no se encontró diferencia por género mientras que en los LCR negativos el género que prevaleció fue el masculino. El rango de edad más frecuente en

esta muestra de población fue de 31 a 60 años (41.0%). En la población femenina con meningitis, en su mayoría no se observaron antecedentes clínicos, distinto a la masculina donde la infección por VIH/SIDA<sup>1</sup> fue el principal con 11(3.2%) casos. En los negativos no hubo diferencia con respecto a género en pacientes con VIH/SIDA. En los pacientes con leucemia/linfoma no se observó ningún agente causal relacionado a meningitis. Sin embargo, 13(3.8%) pacientes negativos manifestaron esta condición. Se hace notar que la diabetes no fue un antecedente clínico frecuente en la población de pacientes positivos ya que únicamente se observaron 3(0.9%) casos.

Tabla No. 2 Características demográficas (N = 346)

Características	LCR con resultados positivos		LCR con resultados negativos		Total n (%)
	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Edad (años)</b>					
0-15	9 (2.6)	--	28 (8.1)	26 (7.5)	63 (18.2)
16-30	4 (1.2)	8 (2.3)	25 (7.2)	35 (10.1)	72 (20.8)
31-60	5 (1.4)	12 (3.5)	58 (16.8)	67 (19.4)	142(41.0)
Más de 60	4 (1.2)	2 (0.6)	30 (8.7)	33 (9.5)	69 (19.9)
<i>Total</i>	<i>22 (6.4)</i>	<i>22 (6.4)</i>	<i>141(40.8)</i>	<i>161 (46.5)</i>	<i>346 (100)</i>
<b>Antecedentes clínicos</b>					
VIH/SIDA	2 (0.6)	11 (3.2)	6 (1.7)	8 (2.3)	27 (7.8)
Leucemia/Linfoma	--	--	8 (2.3)	5 (1.4)	13 (3.8)
Diabetes	--	3 (0.9)	30 (8.7)	9 (2.6)	42 (12.1)
Trauma craneal	--	1 (0.3)	--	18 (5.2)	19 (5.5)
Otro	2 (0.6)	1 (0.3)	24 (6.9)	16 (4.6)	43 (12.4)
Ninguno	18 (5.2)	6 (1.7)	73 (21.1)	105(30.3)	202(58.4)
<i>Total</i>	<i>22 (6.4)</i>	<i>22 (6.4)</i>	<i>141(40.8)</i>	<i>161(46.5)</i>	<i>346(100)</i>

\*Fuente: Datos experimentales

Otro aspecto estudiado fue el servicio de procedencia de las muestras de los pacientes atendidos como casos sospechosos de meningitis (tabla No.3). En su mayoría estos ingresaron a los servicios de emergencia, siendo más frecuentes las muestras de adultos. En cuanto a género, en la población femenina se observaron más casos positivos en dicho servicio. En las medicinas de hombres y mujeres el número de muestras de LCR

<sup>1</sup> En el presente estudio no se realizó una clasificación de los estadios de la infección por VIH y el diagnóstico de meningitis no se consideró como parámetro definitorio de SIDA, excepto en las infecciones de la categoría clínica C (anexo 15)

analizados fue similar, pero sólo en la de hombres se confirmaron 8(2.3%) casos (tabla No. 3). En los pacientes ingresados al servicio de neurocirugía se observó que 2(0.6%) mujeres, 3(0.9%) hombres adultos y 1(0.3%) paciente pediátrico femenino fueron positivos para meningitis post operatoria.

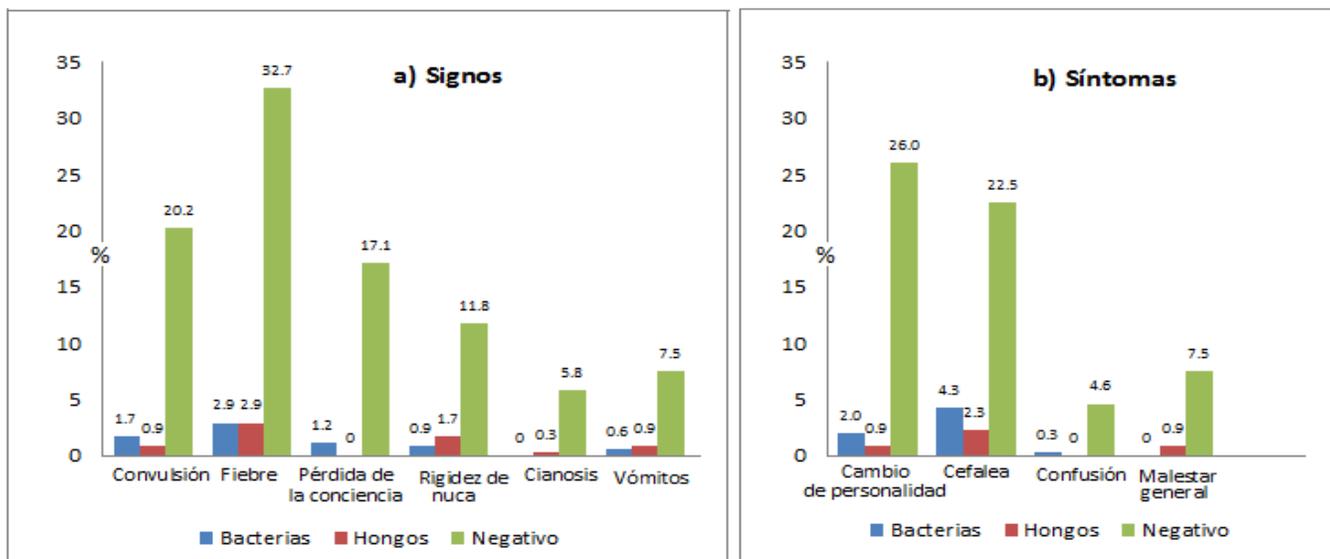
Tabla No.3 Procedencia demográfica de LCR por servicio (N =346)

Servicio	Positivos		Negativos		Total	
	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	n	%
	n (%)	n (%)	n (%)	n %		
<b>Adultos</b>						
Emergencia	12 (3.5)	9 (2.6)	70 (20.2)	84 (24.3)	175 (51.5)	
Medicina Hombres	--	8 (2.3)	--	23 (6.6)	31 (9.0)	
Medicina Mujeres	--	--	22 (6.4)	--	22 (6.4)	
Neurocirugía (área post operatoria)	2 (0.6)	3 (0.9)	8 (2.3)	14 (4.0)	27 (7.8)	
Cuidados Intensivos	1 (0.3)	2 (0.6)	9 (2.6)	12 (0.17)	24 (6.9)	
Otro	0 (0.0)	--	8 (2.3)	6 (1.7)	14 (4.0)	
<i>Total</i>	<i>15 (4.3)</i>	<i>22 (6.4)</i>	<i>119 (34.4)</i>	<i>141(40.8)</i>	<i>293(84.7)</i>	
<b>Pediatría</b>						
Emergencia	4 (1.2)	--	12 (3.5)	7 (2.0)	23 (6.6)	
Neurocirugía	1 (0.3)	--	2 (0.6)	6 (1.7)	9 (2.6)	
Otros	2 (0.6)	--	11 (3.1)	9 (2.6)	21 (6.1)	
<i>Total</i>	<i>6 (1.7)</i>	<i>--</i>	<i>25 (7.2)</i>	<i>22 (6.4)</i>	<i>53 (15.3)</i>	

\*Fuente: Datos experimentales

Al evaluar los motivos de consulta por tipo de signo en los 346 LCR, se observó que se manifestaron con más frecuencia fiebre y convulsiones, mientras que el cambio de personalidad y cefalea fueron los síntomas más observados. En relación a los signos en los 26 casos de meningitis bacteriana se observó que fiebre (2.9%), convulsiones (1.7%) y pérdida de la conciencia (1.2%) fueron los más frecuentes, a diferencia de la fúngica donde fueron fiebre (2.9%) y rigidez de nuca (1.7%). Para los síntomas, los más observados en meningitis bacteriana fueron cefalea (4.3%) y cambios de personalidad (2.0%) mientras que para la fúngica fue cefalea (2.3%) (gráfica No. 1).

Gráfica No. 1 Distribución de los signos y síntomas de los pacientes con sospecha de meningitis HGSJDD, marzo-octubre 2009 (N= 346).



Los motivos de consulta son el primer factor determinante de sospecha de meningitis. Esta gráfica se construyó a partir de datos experimentales y en ella se observa que fiebre, cambio de personalidad y cefalea fueron los más frecuentes.

Las características macroscópicas, bioquímicas, citológicas y pruebas inmunológicas de las muestras de LCR se describen en la tabla No. 4, y se observó que para las macroscópicas en los 26 casos de meningitis bacteriana 10 muestras fueron de color amarillo (22.7%), 6 rojo (13.6%), 2 blanco (4.5%) y el resto del color normal del líquido. Con respecto a los casos de meningitis fúngica el más frecuente fue el incoloro con un total de 12 muestras (27.3%). En la meningitis bacteriana, los aspectos turbio y ligeramente turbio fueron los que más se observaron con un total de 18 muestras (41.0%) y en los fúngicos fue el aspecto límpido con un total de 12(27.3%). Concerniente a los análisis bioquímicos de los 44 casos confirmados, se observaron 33(75.0%) casos con valores de glucosa inferiores a 50 mg/dl, mientras 35(79.5%) tuvieron proteínas superiores a 40 mg/dl.

Tabla No 4.: Características macroscópicas, bioquímicas, citológicas y pruebas inmunológicas de las muestras de LCR según el tipo de microorganismo. (N =44)

Examen/Microorganismo	Bacterias		Hongos		Total	
	n	%	N	%	n	%
<b>Macroscópico</b>						
<b>Color</b>						
Amarillo	10	(22.7)	4	(9.1)	14	(31.8)
Blanco	2	(4.5)	--		2	(4.5)
Incoloro	8	(18.2)	12	(27.3)	20	(45.5)
Rojo	6	(13.6)	2	(4.5)	8	(18.2)
<i>Total</i>	26	(59.1)	18	(40.9)	44	(100)
<b>Aspecto</b>						
Ligeramente Turbio	9	(20.5)	3	(6.8)	12	(27.3)
Turbio	9	(20.5)	3	(6.8)	12	(27.3)
Límpido	8	(18.2)	12	(27.3)	20	(45.5)
<i>Total</i>	26	(59.1)	18	(40.9)	44	(100)
<b>Bioquímico</b>						
<b>Glucosa</b>						
Normal (50-80mg/dL)	1	(2.3)	2	(4.5)	3	(6.8)
Bajo (0-49 mg/dL)	20	(45.5)	13	(29.5)	33	(75.0)
Alto (>81 mg/dL)	5	(11.4)	3	(6.8)	8	(18.2)
<i>Total</i>	26	(59.1)	18	(40.9)	44	(100)
<b>Proteínas</b>						
Normal (15-45mg/dL)	5	(11.4)	2	(4.5)	7	(15.9)
Bajo (0-14mg/dL)	2	(4.5)	--		2	(4.5)
Alto (>45 mg/dL)	19	(43.2)	16	(36.4)	35	(79.5)
<i>Total</i>	26	(59.1)	18	(40.9)	44	(100)
<b>ADA</b>						
Arriba de 8.8 U/L	3	(6.8)	1	(2.3)	4	(9.1)
<b>Citológico</b>						
<b>Recuento de glóbulos rojos</b>						
0 células/mm <sup>3</sup>	10	(22.7)	11	(25.0)	21	(47.7)
< 150 células/mm <sup>3</sup>	3	(6.8)	5	(11.4)	8	(18.2)
≥ 150 células/mm <sup>3</sup>	13	(29.5)	2	(4.5)	15	(34.1)
<i>Total</i>	26	(59.1)	18	(40.9)	44	(100)
<b>Recuento de glóbulos blancos</b>						
0 células/mm <sup>3</sup>	9	(20.5)	6	(13.6)	15	(34.1)
≤ 10 células/mm <sup>3</sup>	6	(13.6)	5	(11.4)	11	(25.0)
> 10 células/mm <sup>3</sup>	11	(25.0)	7	(15.9)	18	(40.9)
<i>Total</i>	26	(59.1)	18	(40.9)	44	(100)
<b>Pruebas inmunológicas</b>						
<b>Antígeno de <i>Cryptococcus</i></b>						
Positivo			15	(34.1)	15	(34.1)

\*Fuente: Datos experimentales

En la prueba bioquímica actividad de Adenosina Desaminasa (ADA), 20 resultados fueron positivos (anexo 16), al utilizar 8.8 U/L como punto de corte (sensibilidad del 75% y especificidad del 93%). De estos resultados 3 fueron aislamientos de bacterias y 1 de hongos. A pesar de este hallazgo de casos positivos para dicha prueba, la Curva de Características Operacionales del Receptor (ROC) mostró que la prueba tiene intervalos de confianza al 95% que van desde 0.52 a 0.99 según el método DeLong (anexo 17), con lo que en esta muestra no se podrían clasificar los casos como positivos para *M. tuberculosis* ya que éstos se deben confirmar con el aislamiento de dicho microorganismo en cultivo.

Al evaluar las características citológicas de los 44 casos de meningitis no hubo diferencia en los hallazgos observados. Quince (34.1%) de éstos con recuentos elevados de glóbulos rojos y 18(40.9%) con recuento elevado de glóbulos blancos de los cuales 29.5% y 25.0% respectivamente corresponden a meningitis bacteriana.

En cuanto a las pruebas inmunológicas se observaron 15 muestras con antígeno de *Cryptococcus* positivo. De éstos 10 fueron confirmados con cultivo (tabla No. 4).

Se observan en la tabla No. 5 los microorganismos aislados en los 44 casos positivos. En los cuales fueron más frecuentes las bacterias con 26(59.1%) aislamientos. Los *Staphylococcus* coagulasa negativo fueron los microorganismos Gram positivo más frecuentes con 6(13.6%) aislamientos. De los Gram negativo *Acinetobacter baumannii/haemoliticus* se aisló 5(11.4%) veces. Del resto de bacterias aisladas la mayoría fue del género *Enterobacteriaceae*. Dentro de los 18(40.9%) casos de meningitis fúngica, *Cryptococcus neoformans* fue el hongo causal de mayor frecuencia con 10(22.7%) aislamientos en cultivo y 5(11.4%) con la detección de antígeno.

Tabla No.5: Prevalencia de agentes causales (N =44)

<b>Microorganismo</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>Bacterias</b>	<b>26</b>	<b>59.1</b>
<b>Gram positivo</b>		
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	6	13.6
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	4.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	4.5
<b>Gram negativo</b>		
<i>Acinetobacter baumannii/haemolyticus</i>	5	11.4
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	4.5
<i>Escherichia coli</i>	2	4.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	4.5
<i>Serratia marcescens</i>	2	4.5
<b>Otros</b>	3	6.8
<b>Hongos</b>	<b>18</b>	<b>40.9</b>
<i>Cryptococcus neoformans</i> (cultivo)	10	22.7
<i>Cryptococcus neoformans</i> (antígeno)	5	11.4
<i>Histoplasma capsulatum</i>	2	4.5
Levadura no identificada	1	2.3

\*Fuente: Datos experimentales

## IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En las muestras que llenaron los criterios de inclusión, la prevalencia de meningitis por agentes infecciosos fue 12.7% (44/346), dato similar al observado por Tique y colaboradores donde la prevalencia fue de 12.5% (63/503). Los patógenos que más se aislaron fueron bacterias, seguido por hongos, sin obtener aislamientos de micobacterias. Esto concuerda con el estudio realizado por Tique y colaboradores donde se aislaron del total de positivos, 80.4% bacterias, hongos en un 9.6% y no se aislaron micobacterias (64). Al evaluar la prevalencia de microorganismos por edad se observó que en el grupo pediátrico predominó la meningitis bacteriana mientras que en los adultos no hubo diferencia entre bacterias y hongos. Así como reportaron Codina y colaboradores, las bacterias fueron los principales microorganismos responsables de los episodios de meningitis que se producen en personas de cualquier edad, mientras la meningitis fúngica afecta principalmente a los adultos, especialmente a los inmunodeprimidos (65).

Se observó que el grupo de edad con mayor prevalencia de meningitis fue el de los pacientes adultos, mientras que Tique y colaboradores observaron que la población que predominó en ese estudio fue la de los pacientes pediátricos con un 61.4% y el grupo de edad más afectado fue el de menores de un año. En cuanto a la relación hombre/mujer en adultos de esta muestra fue de 2:1, lo que concuerda con Tique y colaboradores que observaron en los mayores de 20 años una razón 4:1. En el presente estudio, en los servicios de pediatría predominó el género femenino mientras que en el estudio de Tique y colaboradores fue el género masculino (64). A pesar que en las poblaciones de los dos estudios se observaron distribuciones demográficas similares, la prevalencia de edad fue distinta. Esto se pudo deber a que en el presente estudio los criterios de inclusión redujeron la población pediátrica, ya que en estos pacientes fue difícil obtener el volumen de LCR requerido para completar el panel de pruebas realizadas.

Al evaluar los antecedentes clínicos, el más frecuente asociado a meningitis, fue VIH/SIDA. Esta inmunodepresión y las neoplasias condicionan las infecciones oportunistas. Entre las primeras se destacan la toxoplasmosis cerebral, tuberculosis y *Cryptococcus* en menor proporción, ya que este virus destruye los mecanismos de defensa

del organismo (66). Los pacientes que padecen leucemia/linfoma también se encuentran con compromiso inmune. En este estudio no se confirmó meningitis en estos pacientes. Sin embargo en ellos el análisis de LCR se debe de realizar con el propósito de saber si la enfermedad se ha extendido al SNC independientemente de la aparición de signos y síntomas clínicos de meningitis (67). Muchos de los pacientes oncológicos no manifiestan síntomas de meningitis como lo hacen los pacientes sin esta patología. Esto se debe a que la respuesta inflamatoria del LCR es silenciosa en pacientes con cáncer y meningitis (68).

Las muestras de LCR de los 44 casos confirmados de meningitis, que procedían de los pacientes en los servicios de emergencia y medicina de hombres fueron las más frecuentes. La alta frecuencia de casos en la emergencia se podría explicar porque ahí se atendieron la mayoría de casos presuntivos de meningitis. De estos, el 79% egresaron con tratamiento antibiótico empírico. En otros estudios se ha documentado que los pacientes con casos más severos fueron ingresados a las medicinas donde se monitoreaban y se les administraba tratamiento (22, 69). En este último servicio el alto porcentaje de casos se pudo atribuir a la coinfección con VIH/SIDA, ya que en la población masculina con esta infección se han reportado más casos de meningitis por *Cryptococcus*. Por la importancia que este hongo ha tomado en la actualidad, como agente etiológico de meningitis, se deben realizar procedimientos diagnósticos apropiados así como el monitoreo del paciente en los servicios de medicina interna (70).

En cuanto a los signos y síntomas, los más comunes en los pacientes con meningitis se encuentran fiebre, dolor de cabeza y rigidez de nuca, esto se conoce como la “triada meningítica” (14, 20, 36, 64). Esta triada se manifestó con mayor frecuencia en los pacientes con meningitis fúngica, mientras que en los diagnosticados con meningitis bacteriana se observó únicamente fiebre y cefalea. Algunos estudios han referido que la triada de meningitis se presenta en menos de la mitad de pacientes adultos con meningitis bacteriana (19). Van de Beek y colaboradores demostraron en un estudio de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad en adultos, que sólo el 44% mostró la triada y el 95% tenía por lo menos 2 de los siguientes síntomas: rigidez de nuca, fiebre, dolor de cabeza y/o alteración de la conducta (20). Con respecto a la meningitis fúngica otros estudios han

demostrado que los síntomas más precoces incluyen cefalea y fiebre con presencia de signos meníngeos en sólo en el 30% de los pacientes (66).

Concerniente a los análisis macroscópicos y citológicos de los LCR con cultivo positivo de bacterias fue más frecuente el color amarillo, así como los recuentos altos de eritrocitos<sup>2</sup>. Esto concuerda con García y colaboradores donde reportaron que cuando hay un recuento alto de eritrocitos usualmente el líquido tiende a ser de color rosado, anaranjado o amarillo (41). Se observó que en la infección bacteriana predominaron los aspectos ligeramente turbio y turbio con recuento de glóbulos blancos alto. En otros estudios, estos hallazgos se han asociado a la presencia de bacterias en LCR (18, 41). A diferencia, en los cultivos positivos de hongos predominaron los líquidos incoloros y límpidos, generalmente sin eritrocitos, que es lo característico de un líquido normal. En el presente estudio no se observó un patrón definido con el recuento de glóbulos blancos, lo cual también se reportó en estudios publicados por Tique y colaboradores (64).

En cuanto a los análisis bioquímicos, se observó una mayor frecuencia de muestras de LCR con valores de glucosa bajos y valores de proteínas altos. La hiperproteíorraquia pudo explicarse por un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica provocada por inflamación (41). En un estudio publicado por Henry se observó que los niveles elevados de proteínas en LCR sirvieron como indicador útil pero no específico de la enfermedad, mientras la hipogluorraquia fue un hallazgo característico de meningitis bacteriana y fúngica (18).

Con relación al análisis de ADA, como prueba rápida, realizada a los LCR incluidos en este estudio, no fue concluyente (anexo 16). Esta prueba se recomienda en LCR de pacientes con alta sospecha de meningitis tuberculosa, la cual se complementa con la determinación de proteína C reactiva, valores citológicos y bioquímicos del LCR. Es importante notar que para esta prueba el estándar de oro sigue siendo el cultivo (71-74). Si la prueba de ADA se utiliza cuando no hay sospecha de meningitis, se pueden observar valores falsos positivos, especialmente cuando hay procesos de infecciones oportunistas tales como neurobrucelosis, criptococosis, citomegalovirus o toxoplasmosis, lo que indicó que la prueba no es específica (74). Teniendo en cuenta el principio de acción de esta prueba, todo proceso inflamatorio/infeccioso que genere una actividad linfocitaria

<sup>2</sup> Se excluyeron del estudio todas las muestras que no fueron representativas, entre las cuales estaban las muestras obtenidas por punción lumbar traumática.

importante puede potencialmente expresar una alta determinación de ADA (71). La actividad de la enzima se eleva en otras entidades clínicas. Basándose en la elevada actividad de esta enzima en las células linfoides, especialmente en los linfocitos T, su presencia en el LCR reflejaría la respuesta inmune celular y en particular la activación de los mismos. Ésto se produce no sólo en la tuberculosis sino también en las neoplasias malignas y enfermedades del colágeno. Por esta razón, la combinación en paralelo de esta prueba con otras es necesaria (75). Es de hacer notar que la curva ROC realizada con controles positivos de LCR para tuberculosis, permitió observar que la prueba no pudo diferenciar entre verdaderos positivos y falsos positivos; ya que los intervalos de confianza de la curva fueron demasiado amplios. Por lo que en este estudio el uso de ADA no fue de utilidad para el diagnóstico de meningitis tuberculosa, lo cual está de acuerdo con lo reportado por Zuñiga y Soto, donde demostraron que empleando ADA como prueba de tamizaje sin incluir datos del historial del paciente la prueba posee una sensibilidad del 39% y especificidad del 58% (59).

Se encontró que la detección de antígeno de *Cryptococcus* en una prueba por látex fue mayor que la reportada por cultivo positivo. Es decir hubo cultivos sin el crecimiento esperado, lo que se pudo explicar por lo siguiente: 1) Falsos positivos por parte de la prueba de aglutinación por látex y 2) Tratamiento antifúngico que disminuye los títulos que inicialmente estaban altos. Los falsos positivos pueden ocurrir en presencia de factor reumatoideo y otras macroglobulinas en pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis y reacción cruzada con el antígeno de *Trichosporon beigeli* en pacientes con infección diseminada de este patógeno (76-78). Algunas de estas interferencias pueden ser eliminadas si se trata previamente el LCR con pronasa o 2- $\beta$ -mecaptoetanol (79,80). Concerniente a los pacientes que iniciaron tratamiento con títulos altos de *C. neoformans*, durante el monitoreo posterior se pudieron observar títulos reactivos debido a la sensibilidad de la prueba, ya que estos permanecen más tiempo detectables en LCR a pesar que el patógeno ya no se aísla en el cultivo (80-82). En el presente estudio los 5(11.4%) casos sin cultivo positivo fueron tomados como pacientes con meningitis debido a que presentaron el cuadro clínico de la infección y títulos reactivos. En un estudio realizado por Liu y colaboradores observaron que únicamente en

el 50% de los casos confirmados de meningitis por *Cryptococcus* se pudo aislar en cultivo de LCR y que el 77% se diagnosticó por cultivo y títulos reactivos en aglutinación por látex, mientras que sólo en el 27% se detectó el antígeno (83).

De los 26 aislamientos de bacterias, la que se aisló con mayor frecuencia fue *Staphylococcus* coagulasa negativo. Este grupo de bacterias comúnmente se considera como contaminante del LCR (84), por lo que la definición diagnóstica de meningitis en adultos por estas bacterias es diferente de la de meningitis causada por otros patógenos comunes (38). En un estudio realizado por Huang y colaboradores se observó que un 11% de los pacientes adultos tenían meningitis bacteriana por *Staphylococcus* coagulasa negativo; de estos el 19.4% la adquirió como infección nosocomial postneurocirugía. En el presente estudio se consideró que los *Staphylococcus* coagulasa negativo pudieron haber provocado la meningitis, ya que los pacientes manifestaron el cuadro clínico de la misma (fiebre, alteración del estado de la conciencia, convulsiones, leucocitosis e hipoglicorraquia) sin tener otra enfermedad subyacente (85).

Otra bacteria de importancia en este estudio fue *Acinetobacter baumannii/haemolyticus* con 5 aislamientos (11.4%). De estos, uno procedía del servicio de neurocirugía, tres de la medicina de hombres y uno de la pediatría. Esta bacteria se ha considerado responsable de muchas infecciones nosocomiales, entre las cuales se puede mencionar meningitis en pacientes que han sido sometidos a neurocirugía (86). Las infecciones meníngeas causadas por este patógeno representan una importancia clínica por ser una bacteria resistente a varios antibióticos, lo que puede dar un peor pronóstico para los pacientes especialmente cuando hay resistencia al grupo de las cefalosporinas y en algunos casos resistencia a carbapenemes, lo que reduce notablemente las opciones de tratamiento, sobre todo cuando se inicia una terapia empírica (86). También se han reportado casos puntuales como el publicado por Lowman y colaboradores en el cual se describió el caso de un paciente con meningitis por *A. baumannii* adquirida en la comunidad, siendo su mayor factor de riesgo el alcoholismo (87).

El resto de bacterias dentro de este estudio se aislaron en la misma proporción, pero el grupo predominante fue bacilos Gram negativo con 8 aislamientos (18.0%); de estos, tres procedían del servicio de neurocirugía, tres de la emergencia, uno de la medicina de

hombres y uno de cuidados intensivos. Este grupo se caracteriza por causar meningitis en pacientes post-trauma o que han sido sometidos a neurocirugía (88-91). Estas bacterias han estado estrechamente relacionadas con infecciones nosocomiales principalmente cuando no se toman las medidas de asepsia correspondientes (92). En un estudio realizado por Bouadma y colaboradores, al igual que en el presente estudio, se tuvieron casos de meningitis por bacilos Gram negativo entre los cuales se encontraban *E. coli*, *P. aeruginosa*, y *S. marcescens* (93). Esto indicó que los bacilos Gram negativo son patógenos que deben ser considerados como agentes causales de meningitis, principalmente en pacientes hospitalizados, con alguna enfermedad base y/o que hayan sido sometidos a algún procedimiento invasivo o con inmunocompromiso (88-91, 93).

Entre los patógenos considerados frecuentemente como causales de meningitis se encuentran *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis* (20). En el presente estudio sólo se aislaron 2(4.5%) *S. pneumoniae*, al comparar con otras publicaciones de países con condiciones similares a las de Guatemala se hubiera esperado tener una prevalencia más alta de estos microorganismos ya que éstos siguen siendo de gran importancia (15, 64, 94, 95). La baja frecuencia de *S. pneumoniae* en el presente estudio podría explicarse por la mejora en el sistema de inmunización en Guatemala reportada por Asturias y colaboradores, donde se reportó que desde 1,996 a 2,001 se observaban por lo menos 10 casos de meningitis por esta etiología por trimestre; al introducir en el sistema de inmunización la vacuna Neumo C-7 se logró dar una protección hasta del 60%. Con respecto a *H. influenzae* tipo b, Asturias y colaboradores también observaron que al iniciar la inmunización en el 2,005 con la vacuna pentavalente, hubo una reducción de casos a la mitad de la reportada durante 8 años y un año después de su implementación no se observaron casos por este patógeno (96). En el caso de *H. influenzae* y *N. meningitidis*, la falta de reactivos, medios de cultivo selectivos y pruebas de identificación hacen que sea difícil su aislamiento e identificación y pudieron crear un sub reporte en este estudio. Lo que probablemente pudo verse reflejado en focos de infección que no se hayan detectado de forma adecuada y las complicaciones que un mal diagnóstico impliquen para el paciente.

*Cryptococcus neoformans* fue el principal agente etiológico causante de meningitis al igual que en otros estudios (64, 97, 98). *C. neoformans* fue el hongo que predominó en la coinfección con VIH/SIDA, indicando que cuando hay inmunocompromiso es más probable que ésta sea la etiología de la infección. Al comparar el presente estudio con el publicado por Hernández y colaboradores se observó que la inmunosupresión causada por el VIH está relacionada con el diagnóstico de meningitis por dicha etiología, predominando especialmente en el género masculino (97). Por el contrario la prevalencia de *Histoplasma capsulatum* (4.5%) fue baja. Sin embargo éste es un patógeno que muchas veces ha sido difícil de aislar, pero que debe ser considerado en el diagnóstico diferencial en pacientes con VIH, con uso crónico de esteroides, sometidos a tratamientos con antagonistas de necrosis tumoral o con trasplantes de órganos (99-101). A pesar de no haber aislado *Coccidioides immitis* y *C. posadasii* en este estudio, estos hongos son de importancia clínica en el diagnóstico de meningitis ya que han sido reportados como causantes de meningitis en otros estudios (102, 103). Así como el caso observado en Guatemala donde se determinó la presencia de *C. immitis* en LCR, de un paciente VIH/SIDA, a partir de una prueba serológica de inmunodifusión (ID) positiva para la banda F para *Coccidioides*, confirmando el resultado mediante fijación del complemento en un hospital del estado de Florida, E.E.U.U. (104).

Al comparar la prevalencia de meningitis tuberculosa del presente estudio se observó que no correlacionó con lo reportado en otros estudios ya que se ha estimado que la infección por micobacterias en el SNC ocurre de 2-5% en todos los pacientes con tuberculosis y en 10% de los pacientes con coinfección con VIH (24, 25). El medio utilizado para su aislamiento fue Lowenstein-Jensen, el cual tarda aproximadamente  $28.5 \pm 9.3$  días para detectar micobacterias (105), éste en varias ocasiones se contaminó lo que no permitió el aislamiento de micobacterias. Al contrario en otros estudios se ha reportado que el uso de cultivo líquido Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) es una herramienta complementaria que permite recuperar micobacterias en 11.6 días con una tasa de positividad de 93.6% en comparación de 63.8% del medio Lowenstein-Jensen y muestra alta sensibilidad y especificidad (106-108). Por lo que debería ser utilizado como

cultivo de elección en laboratorios de referencia como lo es el del Hospital General San Juan de Dios.

Este estudio hace un aporte a la epidemiología de Guatemala, ya que se establece que la meningitis es una enfermedad que puede pasar desapercibida sino se utilizan todas las herramientas diagnósticas. A pesar que no se aislaron los patógenos más comunes que causan meningitis, se observó una alta prevalencia de bacterias que en nuestro país no se toman como principales agentes patógenos de la misma.

Se encontraron algunas limitaciones que dificultaron el cumplimiento de los objetivos, como la exclusión de muestras por las siguientes razones: 1) no tener completas las pruebas de laboratorio requeridas, esto fue principalmente por la falta de medios de cultivo para bacterias, reactivos y colorantes; 2) la carencia de pruebas confirmatorias y experiencia del personal y 3) el egreso de los pacientes de dicho nosocomio antes de obtener la historia clínica.

A pesar de estas limitantes se lograron cumplir los objetivos planteados, con las muestras que cumplieron todos los criterios de inclusión; obteniéndose resultados de acuerdo a la población estudiada.

Del presente informe se podrían derivar una serie de investigaciones futuras; como aumentar el período de muestreo en el que se limite la población a pacientes con sospecha clínica de meningitis para que así las pruebas complementarias puedan tener un mejor valor diagnóstico; del mismo modo limitar el estudio a un único tipo de infección meníngea (bacteriana, fúngica o micobacteriana).

En investigaciones futuras se podrían incluir las siguientes líneas de investigación: 1) trabajar con microorganismos específicos; 2) dar seguimiento a pacientes que han recibido la vacuna para *S. pneumoniae*; 3) evaluar a los pacientes con sospecha de meningitis por micobacterias y complementar el cultivo de Lowenstein-Jensen con un medio líquido como el MGIT; 4) utilizar la prueba de ADA con exámenes complementarios para un diagnóstico definitivo de la patología; 5) dar seguimiento a las pruebas de laboratorio alteradas en LCR aún después que el paciente haya resuelto la infección como el caso de antígeno de *Cryptococcus* por látex y 6) complementar el formulario de recolección de datos con información que pueda orientar a una infección nosocomial especialmente en el servicio de neurocirugía. Realizar todas las investigaciones de manera prospectiva e incluyendo grupos de investigación multidisciplinarios.

## X. CONCLUSIONES

1. En la muestra de población estudiada la prevalencia de meningitis (12.7%) fue la esperada en comparación con la reportada por estudios con poblaciones similares (12.5%).
2. La meningitis de tipo bacteriana fue más prevalente (7.1%) con respecto a la fúngica (5.2%),
3. La población masculina adulta e infectada con VIH se encuentra con mayor predisposición a padecer meningitis.
4. Fiebre y cefalea fueron el signo y el síntoma que se observaron con mayor frecuencia lo cual concuerda con lo reportado por la literatura.
5. Los cambios macroscópicos y valores alterados en los recuentos citológicos de los LCR analizados fueron congruentes en su mayoría con infecciones de tipo bacteriano.
6. La prueba de Adenosina Desaminasa (ADA) debe ser utilizada junto con otros criterios para la detección de *M. tuberculosis* en cuadros de meningitis.
7. En el grupo de bacterias, el microorganismo más prevalente fue *Staphylococcus coagulasa negativo* (13.6%) mientras que para el grupo fúngico fue *Cryptococcus neoformans* (22.7%)

## XI. RECOMENDACIONES

1. Realizar un estudio en el que se evalúe la efectividad de la profilaxis de vacunación para meningitis en Guatemala, utilizando nuevas herramientas para diagnóstico y controlando el crecimiento de agentes contaminantes.
2. Realizar un análisis de control de calidad al personal técnico dentro del laboratorio y recursos disponibles previo a comenzar cualquier estudio.
3. Tomar criterios de inclusión y exclusión delimitados para correlacionarlo con las historias clínicas de los pacientes y así clasificarlos para cada una de las infecciones meníngeas.
4. Hacer énfasis en un estudio propiamente para meningitis tuberculosa ya que es una de las infecciones más difíciles de diagnosticar.

## XII. REFERENCIAS

1. Ziai W, Lewin J. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurol Clin.* 2,008;26:427-468.
2. Venkatesh B, Scott P, Ziegenfuss M. Cerebrospinal fluid in critical illness. *Critical care and resuscitation.* 2,000; 2:42-54.
3. Mace S. Acute Bacterial Meningitis. *Emerg Med Clin N Am.* 2,008;38:281-317.
4. Ryan KJ, Ray CG. Sherris Medical Microbiology. Estados Unidos: McGraw Hill, 2,004. Pp 329–333.
5. Reingold AL, Broome CV, Hightower AW, *Et al.* Agente específico en la meningitis. *Lancet* 2. 1,985;(8)447:114–18.
6. Schut, E. *et al.* Community-acquired bacterial meningitis in adults. *Prac Neuro* 2,008;8:8-23
7. Enberg G., M. *et.al.* Meningitis tuberculosa en adultos: análisis de 53 casos. *Rev chil. Infectol.* 2,006; 23(2):134-139.
8. Almeida, L. *et al.* Enfermedad por meningococo, *Neisseria meningitidis* perspectiva, epidemiología, clínica y preventiva. Salud Pública de México, septiembre-octubre, año/vol. 46, número 005. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México. Pp 439-450.
9. Peltola, H. Meningococcal disease: Still with us. *Rev Infect Dis* 1,983.5(1):71-91.

10. Tikhomirov, E. *et al.* Meningococcal disease: Public Health burden and control. *World Health Stat Q* 1,997;50(3/4):170-177.
11. Rosenstein, N. *et al.* Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2,003, 344(18): 1,378-1,388.
12. World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. 2 Ed. Disponible en: <http://www.who.int/emc>
13. Schwartz, B, Moore PS, Broome CV. Global epidemiology of Meningococcal disease. *Clin Microbiol Rev* 1,989;2 suppl:S118-S124.
14. Boisier P, Nicolas P, Djibo S, *et al.* Meningococcal meningitis: unprecedented incidence of serogroup X-related cases in 2006 in Niger. *Clin Infect Dis.* 2,007;44: 657-63.
15. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2,000; 13 : 302-17
16. Minz, S. *et al.* Incidence of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in India. *Indian J Med Res* 2,008:128:57-64.
17. Tzu-Ming Yang, Cheng-Hsien Lu. *Et al.* Clinical characteristics of adult *Escherichia coli* meningitis. *Jpn J Infect Dis* 2,005:58:168-170.
18. Henry JB. El laboratorio en el diagnóstico Clínico. Henry. España: Editorial Marbán S L., 2,005. 1504-1506p.

19. Sharon, E. Acute Bacterial Meningitis. *Emerg Med Clin N Am* 2,008;32:281-317
20. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, *et al.* Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2,004; 351: 1849–59
21. Morales-Aguirre, J.J. Infección por micobacterias del sistema nervioso central. México: Medigraphic artemisa en línea. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 2,006: 63:5
22. Fitch M, Abrahamian F, Moran G, Talan D. Emergency department management of meningitis and encephalitis. *Infect Dis Clin N Am.* 2,008; 22:33-52.
23. Parra, P. Meningitis tuberculosa en niños. *Enf Infecc Pedia* 1,996; 10: 43-48.
24. Berenguer, J. *et.al.* Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1,992;326:668-672.
25. Bishburg E. *et al.* Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency syndrome and its related complex. *Ann Intern Med* 1,986;105:210–213
26. Whiteman, M. *et al.* Central Nervous System Tuberculosis in HIV-Infected Patients: Clinical and Radiographic Findings. *Am J Neuroradiol* 1,995;16:1319-1327
27. Valerga, M. *et al.* Meningoencefalitis por Mycobacterium Avium Complex en una mujer con SIDA. *Rev Panam Infectol* 2,005; 7(3):31-33
28. Arteaga Bonilla, R. *Et.al.* Meningitis tuberculosa. *Rev. Soc. Bol. Ped.* – 2,004; Vol 43:3.

29. Mendieta F. et al. Infecciones neurológicas en pacientes con SIDA. *Med Hoy*. 2,006;22(2):21-26.
30. Baro M. Epidemiología de la Criptococosis en España. Caracterización de los aislados de *C. neoformans*. España: Universidad autónoma de Barcelona (tesis doctoral) 2,003.
31. Martínez C. et al. Tratamiento de las micosis profundas. Estado actual, *Act Med* 1,998; 8(1):80-5.
32. Josep M. Torres-Rodríguez. Infecciones fúngicas invasivas. *Med Clin* 1,998;110:416-418.
33. García J, Amutio E, Ponton J. Infecciones fúngicas en pacientes inmunodeficientes. *Rev Iberoam Micol* 2,004; 21:55-62.
34. Hoffman C, Rockstroh J, Kamps B. HIV Medicine 2007. Paris: Flying Pub. 2,007. 416-429, 826p.
35. Viudes A. et al. Actividad de las asociaciones de antifúngicos sistémicos. *Rev Esp Quimio*. 2,001;14(1):1-5.
36. Bennett, G. Acosta, F. Características clínicas y epidemiológicas de la meningitis bacteriana. *Rev Med Post UNAH*. 2,001;6(2):160-163
37. Chavez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am* 2,005;52:795–810
38. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1,993;328:21–8.)

39. Adedipe A, Lowenstein R. Infectious emergencies in the elderly. *Emerg Med Clin NorthAm* 2,006;24:433–48.
40. American College of Physicians: The diagnostic spinal tap. *Ann Intern Med.* 1,986;104:880.
41. García, MT. *Et al.* Estudio Bioquímico de líquidos biológicos en urgencias. Hospital San Agustín. 2,006. Boletín Informativo Vol 7 Núm 1.
42. Beetham R, Fahie-Wilson MN, Park D. What is the role of CSF spectrophotometry in the diagnosis of subarachnoid haemorrhage? *Annals Clin Biochem* 1,998;35:1-4.
43. Mayefsky JH, Roughmann KJ. Determination of leukocytosis in traumatic spinal tap specimens. *Am J Med.* 1,987;82-175.
44. Bonadio WA, Smith DS, Goddard S, et al. Distinguish cerebrospinal fluid abnormalities in children with bacterial meningitis and traumatic lumbar puncture. *J Infect Dis.* 1,990;162-165.
45. Rabinovitch A, Cornbleer PJ. Body fluid microscopy in US laboratories. Data from two College of American Pathologists surveys, with practice recommendations. *Arch Path Lab Med.* 1,994;118:13.
46. Kjeldsberg CR, Knight JA. Body fluids. Chicago: *Am Soc Clin Path Press.* 1,993.
47. Powers W. Cerebrospinal fluid lymphocytosis in acute bacterial meningitis. *Am J Med.* 1,995;79:216-220

48. Shephard MD, Whiting MJ. Nephelometric determination of total protein in cerebrospinal fluid and urine using benzalkonium chloride as precipitation reagent. *Ann Clin Biochem.* 1,992;29:411-417.
49. Venkatesh, B. *Et al.* Cerebrospinal fluid in critical illness. *Crit Care Res* 2,000; 2: 42-54.
50. Greenlee JL. Approach to diagnosis of meningitis. Cerebrospinal fluid examination. *Infect Dis Clin North Am.* 1,990;4:583-598.
51. Marton KI, Gean AD. The spinal tap: a new look at an old test. *Ann Intern Med.* 1,986; 104:840-848.
52. Sharma, SK & Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2,004;120:316-353.
53. Fanlo P, Tiberio G. Tuberculosis extrapulmonar. *An Sist Sanit Navar.* 2,007;30(2):143-162.
54. Gautam N, Aryal M, Bhatta N, *et al.* Comparative study of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in patients with meningitis. *Nepal Med Coll J* 2,007;9(2):104-6.
55. Riquelme, A. *et al.* Value of Adenosin Deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis. A meta-analysis. *J Clin Gastroentero,* 2,006;40,705-710.
56. Verma, M. *et al.* Study of adenosine deaminase activity in pulmonary tuberculosis and other common respiratory diseases. *Ind J Clin Bioch.* 2,004;19(1):129-131.

57. Villena V, Navarro J, García C et al. Rapid automated determination of adenosine deaminase and lysozyme for differentiating tuberculous and nontuberculous pleural effusions. *Clin Chem.* 1,996; 42(2):218-221.
58. Sharma, S.K. & Mohan, A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res*, 2,004:120, 316-353.
59. Zuñiga, C., Soto, J. Determinación de adenosina desaminasa (ADA) en líquido cefalorraquídeo (LCR) como auxiliar diagnóstico en meningitis por tuberculosis. *Arch Neurocién (Mex)*, 2,005:10(1), 2-8.
60. Prats G, Margall N, Majó M. Diagnóstico de la enfermedad meningocócica por PCR. Estudios de laboratorio con bajo rendimiento diagnóstico aplicables a enfermos. Utilización de la PCR. *Rev Esp Salud Pública.* 1,998;72:435-436
61. Engler, H., Shea Y. Effect of potential interference factors on performance of enzyme immunoassay and latex agglutination assay for Cryptococcal antigen. *J Clin Microbiol.* 1994: 32(9) 2,307-2,308.
62. Antinori, S. *et al.* Letters to the editor. The role of Cryptococcal antigen assay in diagnosis and monitoring of Cryptococcal meningitis. *J Clin Microbiol.* 2,005: 43(11) 5,828-5,829.
63. Giusti, G. Adenosine deaminase. Bergmeyer, HU eds. *Methods of enzymatic analysis.* Academic Press. New York, NY. 1,974. 1,092-1,099p.
64. Tique V. *et al.* Meningitis aguda en Córdoba, Colombia 2,002-2,004. *Rev Sal Pub.* 2,006;8 (1): 33-46.
65. Codina MG. *et al.* Diagnóstico Microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2,011;29:127-34.

66. Sotolongo P, *et al.* Manifestaciones neuropsiquiátricas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Cubana Med Milit* 2,002;31(3):194-200.
67. Méndez X, *et al.* Atención psicológica en el cáncer infantil. *Psicooncología* 2,004(1):139-154.
68. Safdieh JE. *et al.* Bacterial and fungal meningitis in patients with cancer. *Neurol* 2008; 18;70(12): 943-7.
69. Villamil I. *et al.* Bacteremia en pacientes dados de alta en el Servicio de Urgencias. *Emerg* 2,005;17:62-66.
70. Hakim JG. *et al.* Impact of HIV infection on meningitis in Harare, Zimbabwe: a prospective study of 406 predominantly adult patients. *AIDS* 2,000; 14:1,401-1,407.
71. Kashyap RS. *et al.* Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: A complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Research* 2,006, 3:5.
72. Bhatnagar S, Farzana K, Malik A. Adenosine deaminase and C-reactive protein in cerebrospinal fluid for differential diagnosis of tuberculosis meningitis in children. *Ind J Clin Biochem*; 2,008;23(3) 299-301.
73. López P. *et al.* Utilidad de la medición de Adenosín Deaminasa en líquido cefalorraquídeo de niños con meningitis tuberculosa en un hospital colombiano 2,001-2,003. *Acta Neurol Colomb* 2008; 24:151-157.
74. Mishra O. *et al.* Cerebrospinal fluid Adenosine Deaminase Activity and C-reactive protein in tuberculous and partially treated bacterial meningitis. *Ind Ped.* 1,995;32:886-889.

75. Ortiz JM. El valor diagnóstico del test de ADA. 2,002. Universidad Mayor Nacional de San Marcos.Facultad de Medicina. Trabajo de investigación de segunda especialización de medicina humana. Pp 20.
76. Boom W. *et al.* New cause for false-positive results with the cryptococcal antigen test by latex agglutination. *J Clin Microbiol.* 1,985;22:856-857.
77. Hay R. Mackenzie, D. False positive latex tests for cryptococcal antigen in cerebrospinal fluid. *J Clin Pathol.* 1,982: 35:244-245.
78. McManus E ,Jones J. Detection of a *Trichosporon beigeli* antigen cross-reactive with *Cryptococcus neoformans* capsular polysaccharide in serum from a patient with disseminated Trichosporon infection. *J Clin Microbiol.* 1,985;21:681-685.
79. Whittier S. *et al.* Elimination of false-positive serum reactivity in latex agglutination test for Cryptococcal antigen in Human Immunodeficiency Virus-infected population. *J Clin Microbiol.* 1,994;32: 2458-2161.
80. Heelan J. *et al.* False-positive reactions in the latex agglutination test for *Cryptococcus neoformans* antigen. *J Clin Microbiol.* 1,991;29(6):1260-1261.
81. Colin I. *et al.* Criptococosis diseminada en un paciente inmunocompetente. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía del Tórax. 2,003;62(2):96-101.
82. Powderly W. *et al.* Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 1,994;18: 789-792.

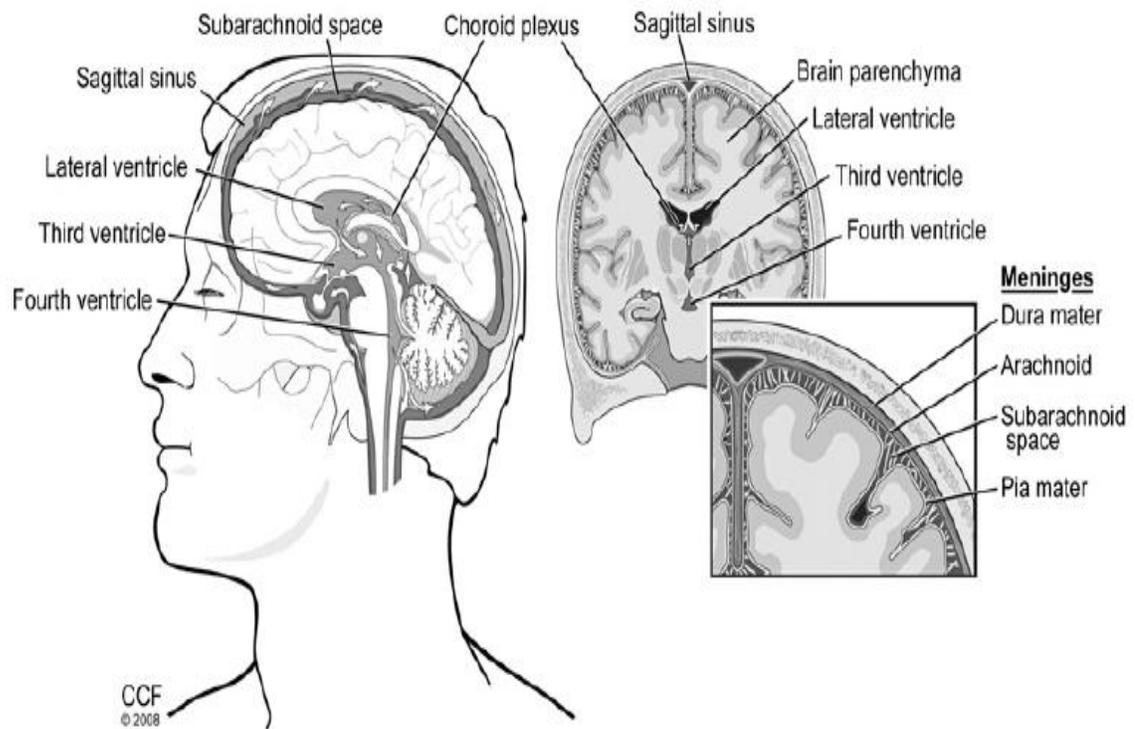
83. Liu Z. *et al.* A Clinical Study of 26 Cases of Cryptococcal Meningitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2,002;41(8): 541-543.
84. Aloia J, Essivein A, Weissman M. Housestaff. Performance of the lumbar puncture as a measure of clinical skills teaching. *J. Med. Educ.* 1,977;52: 689-690
85. Huang CR. *Et al.* Coagulase-Negative Staphylococcal Meningitis in Adults: Clinical Characteristics and Therapeutic Outcomes. *Infection* 2,005;33:56-60).
86. Metan G. *et al.* Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: an emerging threat for patients with post-neurosurgical meningitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2,007; 29: 112–3.
87. Lowman, W. *et al.* A case of community-acquired *Acinetobacter baumannii* meningitis- has the threat moved beyond the hospital? *J Med Microbiol.* 2,008;57: 676-678.
88. LeFrock J, Smith B, Molavi A. Gram negative bacillary meningitis. *Med Clin North Am.* 1,985; 69: 243-256.
89. Gower D, Barrows A, Kelly D Pegram S. Gram negative bacillary meningitis in the adult: review of 39 cases. *South Med J* 1,986; 79: 1499-1502.
90. Mnacebo J, *et al.* Post-neurosurgical and spontaneous Gram negative bacillary meningitis in adults. *Scand J Infect Dis* 1,986; 18: 533-538.
91. Harder E, Moller K, Skinhoj P. *Enterobacteriaceae* meningitis in adults: a review of 20 consecutive cases 1,977-97. *Scand J Infect Dis* 1,999; 31: 287-291.

92. Pegues D. *et al.* Epidemic gram-negative bacteremia in a neonatal intensive care unit in Guatemala. *Am J Infect Con AJI*, 1,994;22(3): 163-171.
93. Bouadma L. *et al.* Adults with spontaneous aerobic Gram-negative bacillary meningitis admitted to the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect CMI*, 2,005;12(3): 287-290.
94. Abdulrab A. *et al.* Acute Bacterial Meningitis in Adults: a Hospital based Study in Yemen. *Jpn J Infect Dis*. 2,010(63); 128-131.
95. Cho, H. *et al.* The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children in 1,996-2,005. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 895-9.
96. Asturias, E. *et al.* Esquema de Inmunizaciones para la práctica clínica en Guatemala 2008. Consenso de la Asociación Guatemalteca de Enfermedades Infecciosas, Asociación Pediátrica de Guatemala, Asociación de Medicina Interna de Guatemala. Pp 53.
97. Hernández, E. *et al.* Micosis oportunistas invasivas en el SIDA. Un estudio de 211 autopsias. *Rev Iberoam Micol* 1,998; 15:33-35.
98. Lizarazo, J. *et al.* Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1,997-2,005. *Biomed* 2,007;27:94-109.
99. Azizirad O. *et al.* Histoplasmosis: isolated central nervous system infection with *Histoplasma capsulatum* in a patient with AIDS. Case report and brief review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2,007; 109:176-81.

100. Wood K. *et al.* Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2,003;167: 1279-82.
101. Livas I, Nechay P, Nauseef W. Clinical evidence of spinal and cerebral histoplasmosis twenty years after renal transplantation. *Clin Infect Dis* 1,995;3:692-5.
102. Singh V. *et al.* Coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Review of 91 cases at a single institution. *Clin Infect Dis* 1996; 23:563-8.
103. Ayala J. *et al.* El fluconazol en coccidioidomicosis meníngea. *Rev Invest Clin* 1997; 49: 205-8.
104. García de López ML. Comunicación personal. 2,011. Servicio de Micología. Departamento de Microbiología. Escuela de Química Biológica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.
105. Mejía G. *et al.* Cinco años de experiencia con el agar de capa delgada para el diagnóstico rápido de tuberculosis. *Biomedica* 2004;24:52-9.
106. Lee J. *et al.* Comparative evaluation of the BACTEC MGIT 960 system with solid medium for isolation of mycobacteria. *Int J Tuberc Lung Dis* 2,003; 7(6):569-574.
107. Lina M. *et al.* Evaluación de medios de cultivo alternativos para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. *Aso Col Infect* 2,001; 5(4):235-240.
108. Robledo J, Mejía G. Actualidad en el diagnóstico de tuberculosis por el laboratorio. *Aso Col Infect* 2,001; 5(4): 251-259.

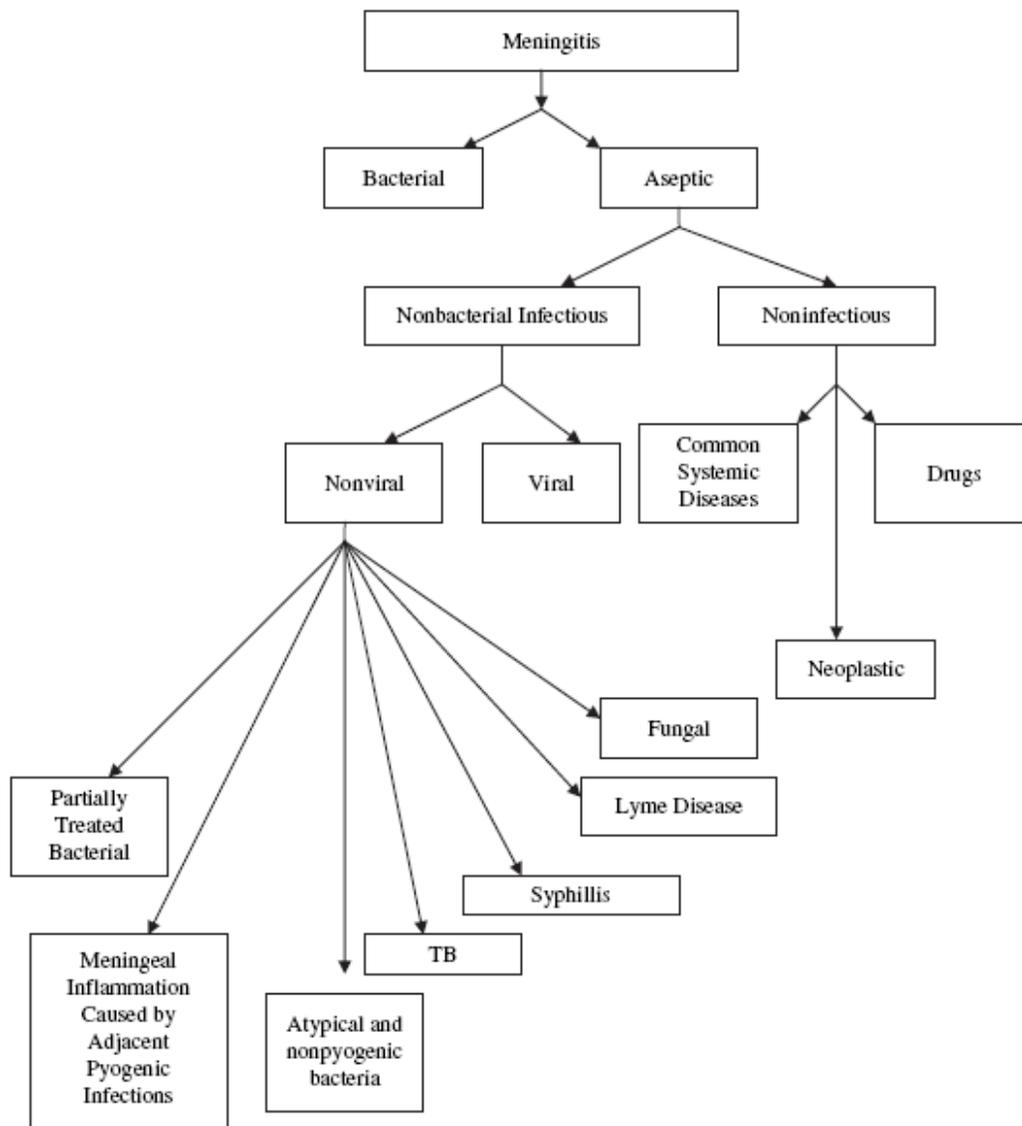
### XIII. ANEXOS

#### Anexo 1. Anatomía del sistema nervioso central.



Tomado de: Mace S. Acute Bacterial Meningitis. *Emerg Med Clin N Am.* 2008; 38:281-

## Anexo 2. Causas de la meningitis.



Tomado de: Mace S. Acute Bacterial Meningitis. *Emerg Med Clin N Am.* 2008;3:281-317.

**Anexo 3. Formas más comunes de infección para meningitis bacteriana y factores de riesgo.**

Formas de infección	Factores de riesgo
Por vía hematológica: durante una bacteremia.	La edad: extremos de edad, vejez (mayores de 60 años) e infancia (menores de 5 años), especialmente neonatos.
Diseminación directa por contigüidad (en casos de sinusitis, otitis media, malformaciones congénitas, fracturas de cráneo, defectos congénitos de la duramadre).	Un sistema inmunológico debilitado debido a infección por VIH u otras afecciones.  Factores demográficos y socioeconómicos: género masculino, bajo estatus económico, hacinamiento.
Invasión vía neuronal retrógrada: la afección inicial es olfatoria y/o de nervios periféricos	Exposición a patógenos: colonización reciente, infecciones como sinusitis, mastoiditis, otitis media, endocarditis, post neurocirugía, trauma, otros

Tomado de: Alvarado A, Castillo, L. **Meningitis bacteriana**. *Heredia mar.* 2,006; (23):1

**Anexo 4. Patógenos comunes causantes de meningitis clasificados en base a edad, hallazgos clínicos y factores de riesgo.**

Condición (edad, hallazgo clínico, factor de riesgo)	Patógeno común
Neonatos ( $\leq 30$ días)	<i>Streptococcus</i> del grupo B, Bacilos Gram negativo ( <i>E. coli</i> y <i>Klebsiella</i> ), <i>Listeria</i> .
Niños de 1 a 23 meses	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Streptococcus</i> del grupo B de Lancefield.
Niños de 2 a 18 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
Adultos jóvenes y de edad media (18 a 50 años)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
Adultos mayores de 50 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i>
Deficiencia en la inmunidad	<i>S. pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , bacilos Gram negativo
Estatus post quirúrgico o penetración por trauma	<i>S. aureus</i> , <i>Staphylococcus</i> coagulasa negativo, <i>P. aeruginosa</i>
Escases de líquido cefalorraquídeo o fractura basilar del cráneo	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> y <i>Streptococcus</i> (varios)

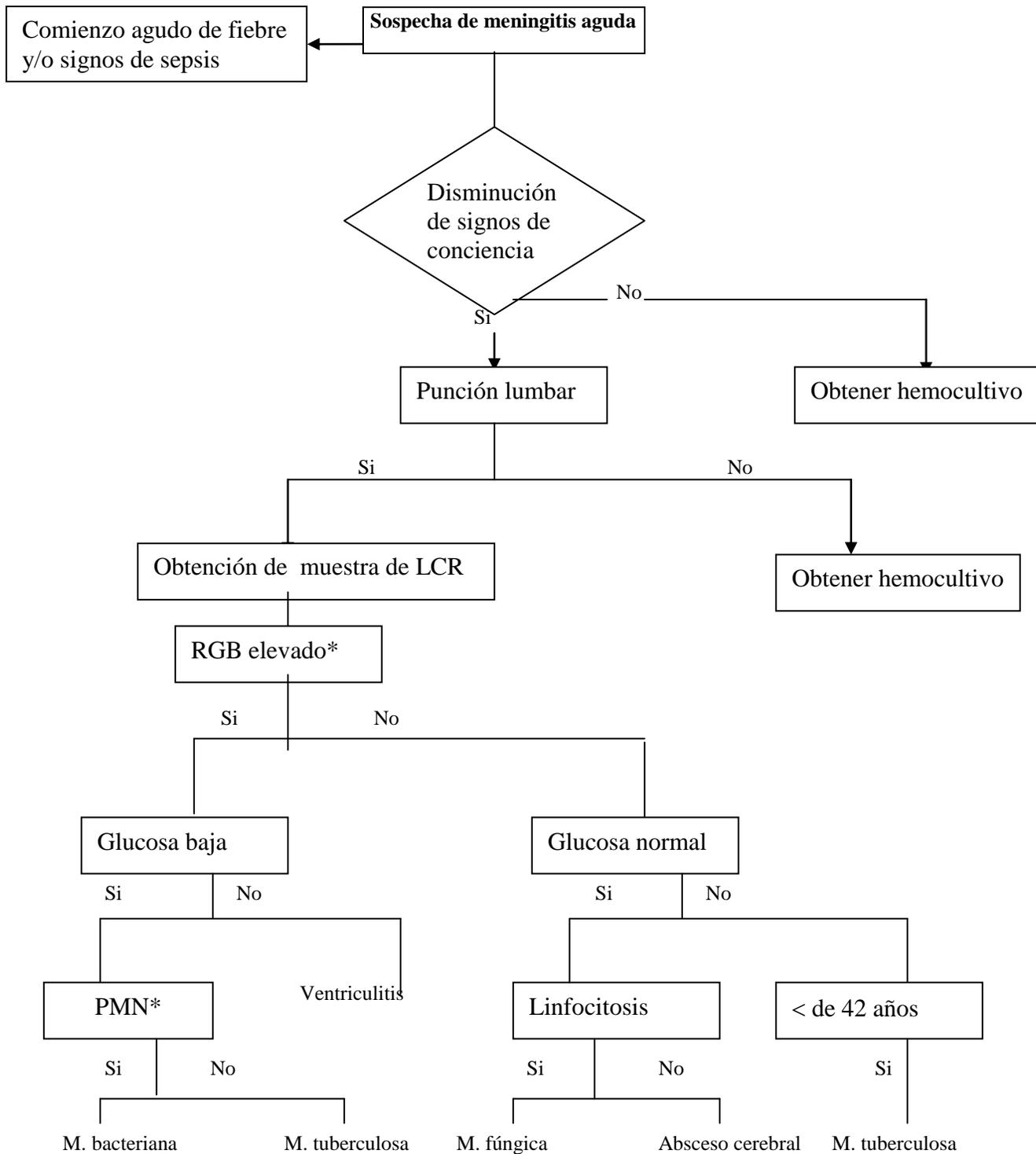
Tomado de: Mace S. Acute Bacterial Meningitis. *Emerg Med Clin N Am.* 2,008;3:281-317.

### Anexo 5. Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo de la meningitis

Meningitis	Presión de apertura	Leucocitos/ul	Proteínas (mg/dl)	Glucosa (mg/dl)	Observaciones
Bacteriana aguda	Habitualmente aumentada	1,000-10,000 o más; ocasionalmente <1,000 PMN	80-500	<40	Casos parcialmente tratados pueden derivar en linfocitosis; la mayoría conservan anomalías.
Viral	Normal o moderado aumento	5-300; algunos >1,000; PMN predominar en las primeras 24-36 horas	30-100	Normal	Disminución de la glucosa vista en el 25% de parotiditis, en algunos herpes simplex.
Fúngica	Aumentada	40-400; predominio de linfocitos y/o PMN; eosinofilia en <i>Coccidioides</i> .	50-300; media alrededor de 100	Disminuida	Pleocitosis neutrofílica más común con formas miceliales de hongos.
Tuberculosa	Aumentada; disminuida con bloqueo espinal	100-600; hasta 1,200; mixto o linfocítico; los PMN suelen predominar precozmente	50-300; notable aumento con bloqueo espinal	Disminuida <45 en muchos casos	Los hallazgos varían dependiendo de la fase clínica.

Tomado de: Fishman AR. Cerebral Fluid Diseases of the Nervous System. Filadelfia: Saunders Company. 1,992.

### Anexo 6. Árbol de decisiones en casos sospechosos de meningitis.



\*RGB recuento de glóbulos blancos, PMN polimorfonucleares. Elaborado por: Alejandro Rivera,, Gilda Martínez, Silvana Melini, Regina Cabrera

### Anexo 7. Pruebas realizadas de rutina a los líquidos cefalorraquídeos

Clasificación	Prueba	Metodología
Macroscópico	Color	Clasificación del color de líquido entre las siguientes opciones: incoloro, amarillo y rojo
	Aspecto	Clasificación del aspecto del líquido entre las siguientes opciones: Límpido, ligeramente turbio y turbio.
	Xantocromía	Centrifugación el líquido por 10 min a 1,500 rpm. Se toma como xantocromía positiva la presencia de sobrenadante de color amarillo.
Tinciones	Gram	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Realizar un frote en un portaobjeto con el precipitado del líquido. Fijarlo con calor.</li> <li>2. Cubrir 1 minuto con cristal violeta. Luego lavar con agua.</li> <li>3. Cubrir 1 minuto con lugol. Luego lavar con agua.</li> <li>4. Decolorar con 1-2 gotas de alcohol-acetona y lavar inmediatamente.</li> <li>5. Cubrir con safranina. Luego lavar con agua.</li> <li>6. Dejar que seque y observar en el microscopio con objetivo de 100x</li> </ol> <p>Interpretación: Bacterias de color morado = Gram positivo, bacterias de color rosado = Gram negativo</p>
	Ziehl Neelsen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Realizar un frote en un portaobjeto con el precipitado del líquido. Fijarlo con calor.</li> <li>2. Cubrir 5 minutos con carbol-fucsina y flamear 3 veces sin permitir que se seque o se evapore. Luego lavar con agua.</li> <li>3. Cubrir 2 minutos con alcohol-ácido hasta decolorar. Luego lavar con agua.</li> <li>4. Cubrir 2 minutos con azul de metileno.</li> <li>5. Dejar que seque y observar en el microscopio con objetivo de 100x</li> </ol> <p>Interpretación: Bacilos pequeños rosados (alcohol-ácido resistentes) = <i>Mycobacterterium</i> sp.</p>
	Tinta china	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Colocar una gota de tinta china en un portaobjeto.</li> <li>2. Colocar a poca distancia una gota del precipitado del líquido.</li> <li>3. Mezclar y colocar un cubreobjetos.</li> <li>4. Observar en el microscopio con objetivo de 40x.</li> </ol> <p>Interpretación: Observar levaduras encapsuladas redondas blancas.</p>

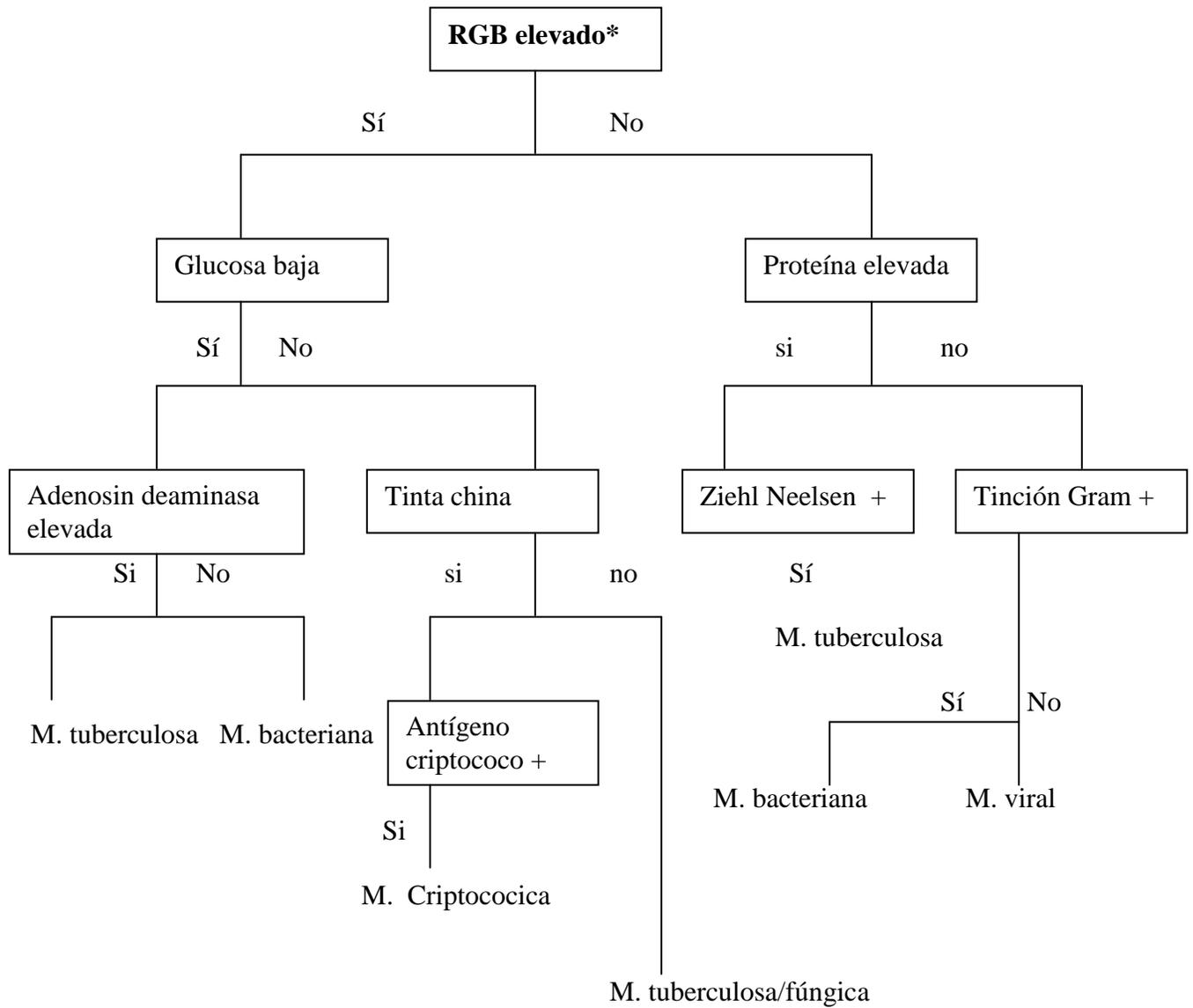
Citológicas	Recuento de glóbulos rojos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Preparación de la cámara de Neubauer       <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. Limpiar la cámara con algodón y alcohol</li> <li>1.2. Esperar a que la cámara este completamente seca</li> <li>1.3. Colocar un cubreobjetos sobre la porción de los recuadros en la cámara</li> </ol> </li> <li>2. Con un capilar sin heparina tomar una alícuota de nuestra no centrifugada</li> <li>3. Colocar uno de los extremos del capilar en el borde superior del cubreobjetos</li> <li>4. Llenar por completo el área de los recuadros de la cámara, evitando la formación de burbujas o porciones sin llenar</li> <li>5. Dejar reposar un minuto antes de observar al microscopio</li> <li>6. Observar las células en 10x y confirmar la morfología en 40x</li> <li>7. Si se observa la preparación muy cargada de células, realizar una dilución a criterio del analista con solución salina estéril y volver a llenar la cámara.</li> <li>8. El recuento de glóbulos rojos se realiza de la siguiente manera:       <ol style="list-style-type: none"> <li>8.1. En el objetivo de 10x ubicar los recuadros correspondientes al conteo de eritrocitos los cuales son los 4 cuadros pequeños del cuadrante del centro y el recuadro pequeño del centro, de igual manera que en un conteo de glóbulos rojos en sangre.</li> <li>8.2. Contar únicamente las células dentro de los cuadro y los que se encuentran sobre la línea se cuentan únicamente los que se encuentre dentro de las primeras dos líneas dentro del cuadro. Contar las células en la línea superior y la línea izquierda, es decir en forma de L.</li> <li>8.3. Calcular el número de eritrocitos total de la siguiente manera:            El numero de eritrocitos contado x el factor de dilución x 50</li> </ol> </li> <li>9. En el LCR si se observan crenocitos reportarlos en porcentajes e incluir dentro del análisis citológico</li> <li>10. En algunos casos al momento de realizar el recuento citológico se puede observar en la cámara bacterias, levaduras, etc. Se pueden reportar y nos da una idea preliminar de lo que se encontrará en el Gram.</li> </ol>
-------------	----------------------------	--

Recuento de glóbulos blancos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Preparación de la cámara de Neubauer       <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 Limpiar la cámara con algodón y alcohol</li> <li>1.2 Esperar a que la cámara este completamente seca</li> <li>1.3 Colocar un cubreobjetos sobre la porción de los recuadros en la cámara</li> </ol> </li> <li>2. Con un capilar sin heparina tomar una alícuota de nuestra no centrifugada</li> <li>3. Colocar uno de los extremos del capilar en el borde superior del cubreobjetos</li> <li>4. Llenar por completo el área de los recuadros de la cámara, evitando la formación de burbujas o porciones sin llenar</li> <li>5. Dejar reposar un minuto antes de observar al microscopio</li> <li>6. Observar las células en 10x y confirmar la morfología en 40x</li> <li>7. Si se observa la preparación muy cargada de células realizar una dilución a criterio del analista con solución salina estéril y volver a llenar la cámara.</li> <li>8. El recuento de glóbulos blancos se realiza de la siguiente manera:       <ol style="list-style-type: none"> <li>8.1 Ubicar los cuadros a observar con el objetivo de 10x los cuales son los 4 cuadros grandes de las esquinas, como se cuentan leucocitos en sangre.</li> <li>8.2 Realizar el conteo de leucocitos en los 4 cuadrantes</li> <li>8.3 Contar únicamente las células dentro de los cuadro y los que se encuentran sobre la línea se cuentan únicamente los que se encuentre dentro de las primeras dos líneas dentro del cuadro. Contar las células en la línea superior y la línea izquierda, es decir en forma de L.</li> <li>8.4 Cuente únicamente leucocitos</li> <li>8.5 Realizar el recuento total de leucocitos de la siguiente manera: Total de glóbulos blancos contados x Factor de dilución x 2.5</li> </ol> </li> <li>9. En algunos casos al momento de realizar el recuento citológico se puede observar en la cámara bacterias, levaduras, etc. Se pueden reportar y nos da una idea preliminar de lo que se encontrara en el Gram.</li> </ol>
Fórmula diferencial	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Realizar un frote del liquido cefalorraquídeo como si fuera un frote para formula diferencial en sangre</li> <li>2. Teñir con colorante Wright de la siguiente manera</li> </ol>

		<p>2.1 Hacer un frotis sanguíneo, ni demasiado delgado, ni que llegue al extremo del portaobjetos</p> <p>2.2 Fijar el frotis con alcohol metílico y dejar secar</p> <p>2.3 Sumergir el portaobjetos en el hemoclorante Wright, durante 5 o 6 minutos</p> <p>2.4 Lavar con Buffer 7.2 y sacudir para eliminar exceso</p> <p>2.5 Sumergir por 6-8 segundos en el Buffer.</p> <p>2.6 Lavar con agua y dejar secar</p> <p>2.7 Observar al microscopio</p> <p>3. Hacer el conteo de manera de diferenciar todas las familias de leucocitos y hacer un conteo de 100 células</p> <p>4. Se deben de reportar los mononucleares y polimorfonucleares del conteo en porcentajes.</p>
Bioquímicos	Glucosa	<p>La medición de glucosa en LCR se realiza a través de la fosforilación por medio de hexoquinasa en presencia de trifosfato de adenosina (ATP) y iones magnesio para producir glucosa-6-fosfato (G-6-P) y adenosina difosfato (ADP). La Glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G-6-PDH) específicamente oxida G-6-P a 6-fosfogluconato con la concurrente reducción de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD<sup>+</sup>) a nicotinamida adenina dinucleótido reducida (NADH). Un micromol de NADH es producido por cada micromol de glucosa consumido. El NADH producido absorbe luz a 340 nanómetros y la absorbancia producida puede detectarse espectrofotométricamente con un equipo automatizado (Architect®), empleando 2 microlitros de muestra y 57 microlitros de un reactivo que contiene NAD, G-6-PDH, hexoquinasa y ATP2Na.</p>
	Proteínas	<p>Los polipéptidos que contienen al menos dos uniones peptídicas reaccionan con el reactivo de Biuret. En solución alcalina, los iones cúpricos forman un complejo de coordinación con el nitrógeno proteico produciendo un complejo coloreado que puede medirse espectrofotométricamente mediante un equipo automatizado (Architect®) a 572 nanómetros. La reacción se produce utilizando 4 microlitros de muestra y 200 microlitros de un reactivo que contiene tartrato de potasio y sodio, hidróxido de sodio, potasio iodado, y sulfato de Cooper.</p>
Cultivo	Bacterias	Ver anexo 9 y 10

Tomado de Manual de Procedimientos de Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios de Guatemala.

**Anexo 8. Árbol de decisiones para complementar las pruebas en el laboratorio.**



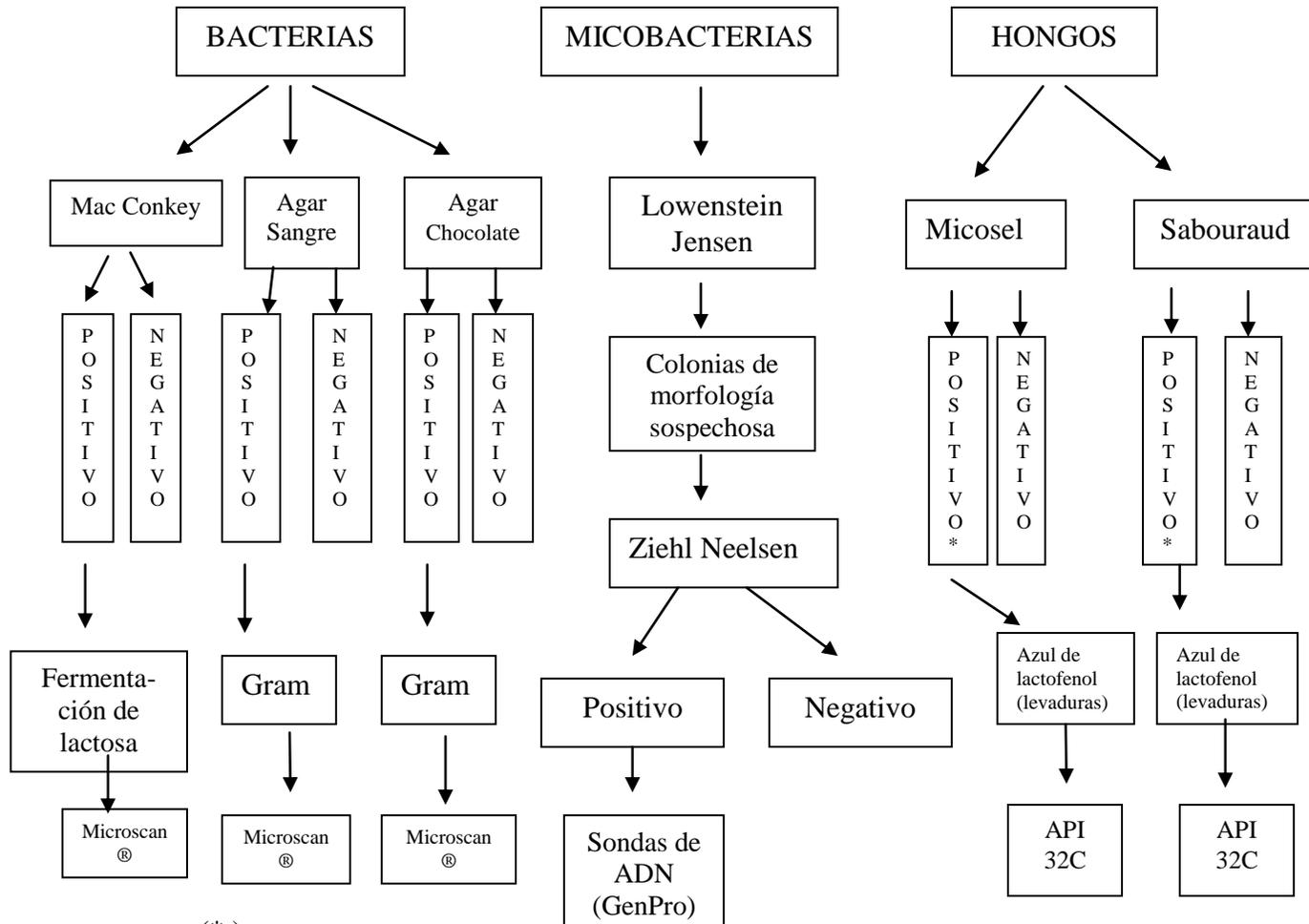
Elaborado por: Alejandro Rivera,, Gilda Martínez, Silvana Melini, Regina Cabrera.

**Anexo 9. Medios de cultivo utilizados para la identificación de los distintos microorganismos buscados en LCR.**

Tipo de microorganismo	Medio de cultivo	Temperatura, tiempo de incubación y condiciones de oxígeno	Observaciones
Bacterias aerobias	Agar sangre de carnero 5%	37°C Lecturas a las 24 y 48 horas de incubación.	Si al hacer las correspondientes lecturas a cada medio de cultivo se observa crecimiento, se llevarán a cabo el algoritmo para identificación de microorganismos del anexo 10
	Agar chocolate	Condiciones de microaerofilia.	
	Agar MacConkey	37° Lecturas a las 24 y 48 horas de incubación. Condiciones de aerofilia	
Micobacterias	Agar Lowenstein Jensen	37°C Lecturas semanales hasta cumplir dos meses de incubación. Condiciones de aerofilia	
Hongos	Agar Mycosel	27°C Lecturas semanales hasta cumplir un mes de incubación.	
	Agar Sabouraud	Condiciones de aerobiosis	

Elaborado por: Alejandro Rivera,, Gilda Martínez, Silvana Melini, Regina Cabrera.

### Anexo 10. Algoritmo para identificación de microorganismos.



(\*)

MICOSEL	SABOURAUD	Identificación mediante azul de lactofenol (Hongos más frecuentes en LCR)
Positivo	Positivo	<i>Histoplasma capsulatum</i> (confirmación mediante sonda GenPro), otros hongos identificación morfológica y mediante clave dicotómica
Positivo	Positivo	<i>Coccidioides immitis</i>
Negativo	Positivo	<i>Cryptococcus neoformans</i> (identificación mediante API 32 C)
Negativo	Negativo	Negativo

Elaborado por: Alejandro Rivera, Gilda Martínez, Silvana Melini, Regina Cabrera.

**Anexo 11. Normas generales de bioseguridad para el laboratorio de micobacterias, hongos y bacterias comunes.**

**PRECAUCIONES QUE DEBE ADOPTAR EL PERSONAL DE LABORATORIO**

- No se permitirá comer, beber, fumar y/o almacenar comidas así como cualquier objeto de uso personal (maquillaje, medicina, etc.) dentro del área de trabajo.
- Usar bata de manga larga y abrochada dentro de laboratorio, la cual se colocará al momento de entrar y se deberá cambiar inmediatamente antes de abandonar el laboratorio.
- Usar guantes de látex de buena calidad para todo manejo de material biológico o donde exista, aunque sea de manera potencial, el riesgo de exposición a sangre o fluidos corporales. Cambiar los guantes cada vez que hayan sido contaminados, lavarse las manos y ponerse guantes limpios.
- No tocar los ojos, nariz o piel con las manos enguantadas.
- No abandonar el laboratorio o caminar fuera del lugar de trabajo con los guantes puestos.
- Bajo ninguna circunstancia se pipeteara sustancia alguna con la boca, para ello se utilizaran peras plásticas o pipeteadores automáticos.
- Lavar las manos con jabón y agua inmediatamente después de realizar el trabajo. Descartar los guantes de látex en un recipiente adecuado.
- No permitir la entrada de personas ajenas al laboratorio y/o que no tengan sus implementos de bioseguridad adecuados.
- Emplear en todo momento las medidas de bioseguridad aquí expuestas.

## **ELEMENTOS PROTECTORES Y SU USO ADECUADO**

- Trabajar en una cabina de seguridad adecuado de tipo II el cual tenga un flujo laminar de aire en buen estado.
- Utilizar mascarilla adecuada de calibre N95 al momento de trabajar para evitar propagación con aerosoles y la contaminación con los mismos.
- Utilizar una bata desechable encima de la bata común para que esta sea la que entre en contacto con las muestras dentro de la cabina. Esta bata no puede salir del laboratorio y será descartada adecuadamente luego de trabajar.
- Utilizar doble par de guantes de látex dentro de la campana de seguridad para manipular las muestras. Este segundo par no debe de salir fuera del flujo laminar de la campana
- Se usará el primer par de guantes de látex en todo procedimiento que implique el manejo de material biológico o donde exista el riesgo de exposición a sangre o fluidos corporales, así mismo deberán usarse en los procesos de descontaminación y eliminación de residuos contaminados.
- Los guantes deberán ser descartados una vez hayan sido contaminados en los sitios dispuestos para los residuos contaminados, y luego reemplazados por otros.
- Deberán usarse zapatos cerrados dentro del laboratorio para evitar el contacto de la piel con material contaminado o cualquier producto químico peligroso, por derramamiento o salpicadura.

Tomado de Manual de Procedimientos de Laboratorio de Tuberculosis y Hongos de la Asociación de Salud Integral (ASI).

## Anexo 12. Preparación de soluciones para ADA.

### 1. Buffer de fosfatos 50 mM pH 7.0

Reactivos:

Reactivo	Fórmula molecular	Peso molecular	Cantidad a pesar
Fosfato dibásico de sodio	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	141.98 g	7.099 g
Fosfato monobásico de sodio	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	137.99 g	4.254g
Agua destilada	$\text{H}_2\text{O}$	17.01 g	1000 ml

Preparación:

Se agregaron lentamente los cristales de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  al agua destilada y se agitaron, luego se agregaron lentamente los cristales  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  al agua destilada y se agitaron. Se aforó en balón de 1,000 ml y se mezcló hasta disolver completamente. Se determinó el pH de la solución con un potenciómetro y se ajustó el pH con NaOH o con HCl. Por último se guardó en un recipiente de vidrio correctamente rotulado.

### 2. Adenosina 21mM en buffer de fosfatos 50mM pH 7.0

Reactivos:

Reactivo	Fórmula molecular	Peso molecular	Cantidad a pesar
Adenosina	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$	267.2 g	2.8056 g
Buffer de fosfatos (preparado anteriormente)			500 ml

**Preparación:**

Se agregaron lentamente los cristales de la adenosina al buffer de fosfatos y se agitaron. Se aforó en un balón de 500 ml y se mezcló hasta disolver completamente. Se guardó en un recipiente de vidrio debidamente etiquetado.

### 3. Nitroprusiato fenólico (fenol 106mM y nitroprusiato de sodio dihidratado 0.17mM)

**Reactivos:**

<b>Reactivo</b>	<b>Fórmula molecular</b>	<b>Peso molecular</b>	<b>Cantidad a pesar</b>
Fenol	$C_6H_6O$	94.11 g	9.9760 g
Nitroprusiato de sodio dihidratado	$Na_2Fe(CN)_5NO \cdot 2H_2O$	298.0 g	0.0506 g
Agua destilada	$H_2O_d$	17.01 g	1000 ml

**Preparación:**

Se agregaron lentamente los cristales de fenol al agua y se agitaron. Se agregaron los cristales de nitroprusiato a la solución previamente preparada y se siguieron agitando. Se aforó en un balón de 1,000 ml y se mezcló hasta disolver completamente. Por último se guardó en un recipiente de vidrio debidamente etiquetado.

### 4. Hipoclorito de sodio en hidróxido de sodio (NaOCl 11mM con NaOH 125mM)

**Reactivos:**

<b>Reactivo</b>	<b>Fórmula molecular</b>	<b>Peso molecular</b>	<b>Cantidad a pesar</b>
Hipoclorito de sodio	$NaOCl$	74.44 g	0.8188 g
Hidróxido de sodio	$NaOH$	40.00 g	5.0000 g
Agua destilada	$H_2O_d$	17.01 g	1000 ml

Preparación:

Se agregaron lentamente la solución de NaOCl al agua y se agitaron, luego se agregaron los cristales de NaOH a la solución previamente preparada y se siguieron agitando. Se aforó en un balón de 1,000 ml y se mezcló hasta disolver completamente. Por último se guardó en un recipiente de vidrio debidamente etiquetado.

### 5. Sulfato de amonio 15 mM

Reactivos:

Reactivo	Fórmula molecular	Peso molecular	Cantidad a pesar
Sulfato de amonio	$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	132.1 g	1.9815 g
Buffer de fosfatos (preparado anteriormente)		17.01 g	1000 ml

Preparación:

Se agregaron lentamente los cristales de sulfato de amonio al buffer de fosfatos y se agitaron. Se aforó en un balón de 1,000 ml y se mezcló hasta disolver completamente. Por último se guardó en un recipiente de vidrio debidamente etiquetado.

Tomado de: Palomino, J., Cardoso, S., Ritacco, V. Tuberculosis 2,007. From basic science to patient care. [www.tuberculosisTextbook.com](http://www.tuberculosisTextbook.com). Belgica, Brazil, Argentina: BourcillierKamps.com.

## Anexo 13

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### Diagnostico de Meningitis en Pacientes Pediátricos y Adultos del Hospital General San Juan de Dios de Guatemala

No. \_\_\_\_\_

#### SERVICIO

EP  EMA  CUNAS  HEMA-PED  Otro

Especifique: \_\_\_\_\_

#### CARACTERISTICAS POBLACIONALES

Edad  0-5  6-10  10-15  16-20  20-30

31-60  Más de 60

Género  Femenino  Masculino

Lugar de Procedencia  Rural  Urbana

Estado Civil  Soltero  Casado

Viudo  Divorciado

Fuma  Si  No

Ingiere Bebidas Alcohólicas  Si  No

#### CARACTERISTICAS SOCIECONOMICAS

Ocupación  Trabajador activo  No trabajador

Residencia  Casa propia  Alquila

Otro

Recursos Básicos  Agua potable  Luz

Drenaje

Tipo de Vivienda  Casa de block  Madera

Lamina  No especifica

Vive en Proximidad Cercana con Otras Personas  Si

No

#### CARACTERISTICAS CLINICAS

Motivo de Consulta

Fiebre  Vómitos  Dolor de cabeza

Rigidez de nuca  Pérdida de la consciencia

Cianosis  Fotofobia  Convulsiones

Historia Clínica

Diabetes  VIH  Leucemia / Linfoma

Trauma craneal

Infecciones Asociadas  si  no

Sinusitis  Otitis  Respiratorias

Superiores  Neumonía

Ha recibido tratamiento  Si  No

Especifique: \_\_\_\_\_

Signos  Brudzinski  Kerning

#### DIAGNOSTICO

PRESUTIVO: \_\_\_\_\_

#### DATOS DE LABORATORIO

##### BIOQUIMICOS

Proteínas en LCR  Bajo  Normal  Alto

Glucosa en LCR  Bajo  Normal  Alto

Lactato en LCR  Bajo  Normal  Alto

Sodio en Suero  Bajo  Normal  Alto

ADA  Bajo  Normal  Alto

##### SEROLOGIA

PCR  Bajo  Normal

Alto

VDRL  Reactivo  No Reactivo

Antígeno de *Cryptococcus*  Reactivo  No Reactivo

##### TINCIONES

Gram  Positivo  Negativo

BK  Positivo  Negativo

Tinta China  Positivo  Negativo

##### MICROBIOLOGICO

Cultivo de hongos  Positivo

Negativo

Cultivo de TB  Positivo

Negativo

Cultivo bacteriano  Positivo

Negativo

##### CITOLOGICO

Glóbulos Rojos  Si  No

Glóbulos Blancos  Si  No

Diferencial  Mayoría  PNM

Mayoría mononucleares

##### MACROSCOPICO

Color  Blanquecino  Amarillento

Incoloro  Rojo

Aspecto  Límpido  Turbio

Ligeramente turbio

Xantocromía  Presente  Ausente

Fibrina  Presente  Ausente

#### DIAGNOSTICO

FINAL:

\_\_\_\_\_

**Anexo 14. Autorización del comité de investigación del HGSJDD**

**HOSPITAL GENERAL "SAN JUAN DE DIOS"  
COMITÉ DE INVESTIGACION  
REGISTRO DE INVESTIGACION**

**No.**

DATOS GENERALES Rivera Monzón Carlos Alejandro  
Apellido 1 Apellido 2 Nombres

TELÉFONO: 5522-7135

TITULO: Prevalencia de Meningitis en Pacientes Pediátricos y Adultos del Hospital General San Juan de Dios de Guatemala

**TIPO DE INVESTIGACION:** Observacional Experimental

**Departamento:**

- |                                   |                              |                         |
|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| 1. Anestesiología                 | 8. Neurología                | 15. Farmacia            |
| 2. Cirugía                        | 9. Ortopedia y Traumatología | 16. Laboratorio Clínico |
| 3. Cuidados Intensivos de Adultos | 10. Pediatría                | 17. Nutrición           |
| 4. Emergencia de Adultos          | 11. Radiología               | 18. Psicología          |
| 5. Ginecología y Obstetricia      | 12. Consulta Externa         | 19. Trabajo Social      |
| 6. Medicina                       | 13. Patología                | 20. Otros _____         |
| 7. Neurocirugía                   | 14. Enfermería               |                         |

Nivel: 1. Pre-grado Universidad: USAC Facultad \_\_\_\_\_  
 2. Post-grado UFM  
 3. Otras UVG  
 OTRAS: \_\_\_\_\_ UMG

**UNICAMENTE PARA ESTUDIOS DE TESIS**  
 Asesor: Licda. Blanca Samayoa Herrera QB, MSPH  
 Revisor: Licda. Maria Luisa Garcia

Firma y Sello de Jefe del Depto: Lic. Carlos Perez

Firma y Sello del Representante del Sub-Comité \_\_\_\_\_

Vo. Bo. Coordinador del Comité de Investigación \_\_\_\_\_

**PARA USO EXCLUSIVO DEL DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION**

Fecha de Aprobación de Tema 13 / 12 / 2010

Fecha de Aprobación de Proyecto: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Fecha de Aprobación de Informe Final: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**OBSERVACIONES:**

En la parte de atrás, haga un resumen de su proyecto (en un promedio de 250 palabras) según instructivo Adjunto.



- 7 DIC. 2010  
10-48

## Anexo No. 15 Clasificación y enfermedades definitorias de SIDA

### 1. Clasificación del estadio de la infección por los Centers for Diseases Control (CDC)

<b>Clasificación clínica e inmunológica de los pacientes con enfermedad VIH/SIDA</b>			
<b>Categorías Clínicas/ Categorías Inmunológicas</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
<b>1</b>	<b>A1</b>	<b>B1</b>	<b>C1</b>
<b>2</b>	<b>A2</b>	<b>B2</b>	<b>C2</b>
<b>3</b>	<b>A3</b>	<b>B3</b>	<b>C3</b>

Se considera como caso de SIDA a todo paciente VIH + con  $<$  de 200 linfocitos T CD4  $+/\text{mm}^3$  o con una de las enfermedades que aparecen en la Categoría C de la clasificación clínica. Todas las categorías son excluyentes y el paciente debe clasificarse en la más avanzada posible.

Tomado de: Musto A. Herramientas de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de la infección por VIH. Programa de Educación Continua PROECO. Cursos a distancia por internet. Disponible en: <http://campus.fba.org.ar>.

### 2. Categorías inmunológicas y clínicas de los pacientes VIH/SIDA

<b>Categorías inmunológicas y clínicas de los pacientes con enfermedad VIH/SIDA</b>	
<b>Categorías inmunológicas</b>	
<i>Categoría 1</i>	Recuento de CD4 $\geq$ 500 ó $\geq$ 29 %
<i>Categoría 2</i>	Recuento de CD4: 200 – 499 ó 14 – 28 %
<i>Categoría 3</i>	Recuento de CD4: $<$ 200 ó $<$ 14 %
<b>Categorías clínicas</b>	
<i>Categoría A</i>	Incluye a la infección primaria y a los sujetos asintomáticos con o sin linfadenopatías generalizadas persistentes
<i>Categoría B</i>	Se aplica a los enfermos que presentan o han presentado enfermedades relacionadas con la infección por VIH-1 (no pertenecientes a la categoría C) o cuyo manejo o tratamiento puedan verse complicados debido a la infección por el retrovirus.

	<p>Como ejemplo podemos citar las siguientes patologías:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angiomatosis bacilar</li> <li>- Candidiasis oral (muguet)</li> <li>- Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que no responde al tratamiento</li> <li>- Displasia cervical o carcinoma <i>in situ</i></li> <li>- Temperatura superior de 38.5°C o diarrea más de un mes de evolución</li> <li>- Leucoplasia oral vellosa</li> <li>- Herpes zóster (dos episodios o uno que afecte a más de un dermatoma)</li> <li>- Púrpura trombocitopénica idiopática</li> <li>- Listeriosis</li> <li>- Enfermedad inflamatoria pélvica</li> <li>- Neuropatía periférica</li> </ul>
<p><b><i>Categoría C</i></b></p>	<p>Incluye a pacientes que presenten una infección por VIH-1 bien demostrada y no existen otras causas de inmunodeficiencia que pueda explicarla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Candidiasis traqueal, bronquial, pulmonar o esofágica</li> <li>- Criptococosis extrapulmonar</li> <li>- Criptosporidiosis o isosporosis con diarrea más de un mes de duración</li> <li>- Infección por CMV en el niño de más de un mes de edad (en otra localización distinta a hígado, bazo o ganglios linfáticos)</li> <li>- Retinitis por CMV</li> <li>- Encefalopatía por VIH-1</li> <li>- Herpes simple que causa una úlcera cutánea de más de un mes de evolución,</li> <li>- Bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de un mes de edad</li> <li>- Histoplasmosis diseminada (en una localización</li> </ul>

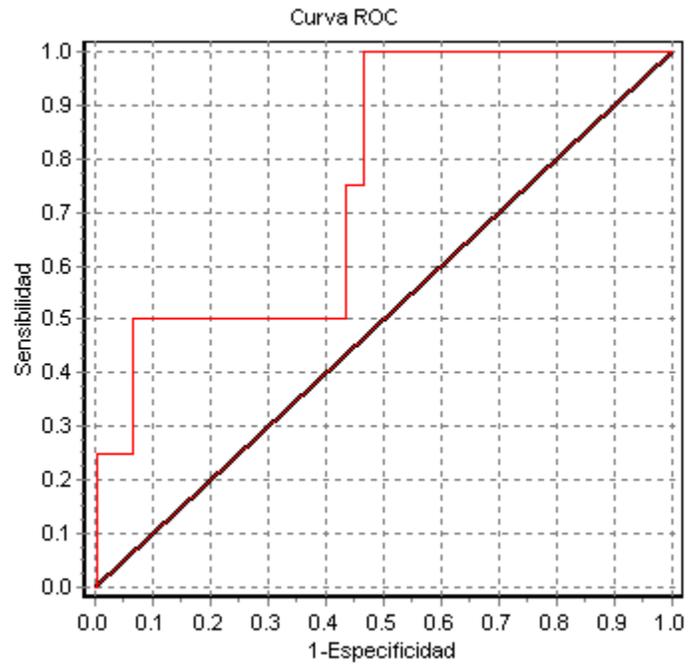
	<p>diferente o además de los pulmones, ganglios cervicales o hiliares)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sarcoma de Kaposi</li> <li>- Linfoma de Burkitt o equivalente</li> <li>- Linfoma inmunoblástico o equivalente</li> <li>- Linfoma cerebral primario o equivalente</li> <li>- Tuberculosis pulmonar, extrapulmonar o diseminada</li> <li>- Infección por <i>M. avium</i> o <i>M. kansasii</i>, diseminada o extrapulmonar</li> <li>- Infección por otras micobacterias no tuberculosas, extrapulmonar o diseminada</li> <li>- Neumonía por <i>P. jirovecii</i></li> <li>- Neumonía recurrente (más de 2 episodios/año)</li> <li>- Leucoencefalopatía multifocal progresiva</li> <li>- Sepsis recurrente por <i>Salmonella</i> spp. diferente a <i>S. typhi</i></li> <li>- Toxoplasmosis cerebral</li> <li>- Síndrome de desgaste (Wasting syndrome)</li> <li>- Carcinoma invasivo de cérvix</li> <li>- Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de la pulmonar o los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)</li> </ul>
--	---

Tomado de: Musto A. Herramientas de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de la infección por VIH. Programa de Educación Continua PROECO. Cursos a distancia por internet. Disponible en: <http://campus.fba.org.ar>.

**Anexo No. 16 Líquidos cefalorraquídeos con valor de ADA mayor de 8.8 U/L (Punto corte)**

Diagnóstico	Cultivo	Enfermedad subyacente	Proteína (mg/dL)	Glucosa (mg/dL)	Leucocitos /mm <sup>3</sup>	Eritrocitos/mm <sup>3</sup>	ADA (U/L)
Fractura de articulación sacroileaca	<i>C. neoformans</i>	Diabetes	45.8	49	0	0	8.92
ECU isquémico	Negativo	Ninguno	296.3	22	415	0	9.69
Meningitis bacteriana	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Ninguno	1250	30.6	0	0	10.28
Neumonía	Negativo	Ninguno	24.7	43	0	100	10.71
Hidrocefalia	<i>Serratia marcescens</i>	Ninguno	161.5	39	8	0	13.00
Meningitis	Negativo	Ninguno	96.1	69	3	50	14.56
Meningitis, TB pulmonar	Negativo	VIH	19.4	10	0	0	15.05
Alcoholismo crónico	Negativo	Ninguno	23.2	60	0	0	19.77
Meningitis	Negativo	VIH	402.6	22	75	50	20.59
Leucemia linfocítica aguda	Negativo	Ninguno	1541.5	96	-	-	21.25
Alteración del estado de la conciencia	Negativo	Ninguno	80.7	63	3	1	22.15
Hipotiroidismo	Negativo	Ninguno	29.4	159	0	0	26.11
Síndrome epiléptico, infección del SNC	Negativo	Ninguno	192.5	22	225	1210	32.33
Encefalopatía amoniacal	Negativo	Sin datos	28	55	2	100	33.80
Choque séptico	Negativo	Ninguno	12.5	113	1	0	39.24
Alteración del estado de la conciencia	Negativo	sin datos	494.7	43			40.85
Sinusitis	Negativo	Ninguno	18.4	95	5	0	43.51
Polineurorradiculopatía aguda	Negativo	Diabetes	1713.2	50	95	0	47.79
Neumonía bacteriana, choque séptico	<i>Staphylococcus aureus</i>	Otro	17.6	120	2	0	63.29
Shock séptico	Negativo	Ninguno	742.6	1	240	15	93.75

\*Fuente: Datos experimentales

**Anexo No. 17 Curva de ROC de la prueba de ADA (N=303)**

IC (95%)  
0.5192 0.9959 Delong

\*Fuente: Datos experimentales. IC (95%) = Intervalos de confianza

---

Ana Regina Cabrera Ayuso  
Integrante de Seminario

---

Carlos Alejandro Rivera Monzón  
Integrante de Seminario

---

Gilda Lesly Martínez Vásquez  
Integrante de Seminario

---

Glenda Silvana Melini Álvarez  
Integrante de Seminario

---

Licda. Blanca Samayoa Herrera, QB MSPH  
Asesora