



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO
ACADEMICO DE BACHILLER EN MEDICINA**

TÍTULO:

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA Y FACTORES
RELACIONADOS A LAS COMPLICACIONES EN PACIENTES CON
MENINGOENCEFALITIS INFECCIOSA EN UN HOSPITAL NACIONAL DE
NIVEL III-1 LIMA, PERÚ 2013-2017

AUTORES

Garay Béjar, Luis Eduardo
García Lévano, Wilbert Ismael
Loayza Flores, Carlos Alejandro

ASESORES

Soto Arquíñigo, Leslie
Samalvides Cuba, Frine

Lima, Perú - 2018

CONTENIDO

Summary	3
Resumen	4
Introducción	5
Material y métodos	7
Resultados	14
Discusión	17
Referencias	23
Anexos	26

SUMMARY

Introduction: Meningoencephalitis is an infection of meninges with an inflammatory reaction in the cerebrospinal fluid. Virus, bacteria and fungus can all cause meningitis. The clinical presentation includes fever, headache, neck stiffness and an altered level of consciousness. Neurologic or systemic complications are related to age, comorbidities, causal agent and treatment delay. There are no studies in Peru that describe epidemiological characteristics and explore factors related to complications of meningitis. **Objective:** To describe the epidemiological characteristics, clinical manifestations and to explore the factors associated to complications in patients with infectious meningitis in a public referral hospital. **Methods:** Descriptive retrospective case series. We revised the clinical files of patients with infectious meningitis admitted to Cayetano Heredia hospital from 2013 to 2017. We found 117 clinical files of which 100 had the inclusion criteria and either a confirmed, probable, or suspicious diagnosis of meningitis. **Results:** We found that 68% (n=68) were men, mean (SD) age was 37.3 ± 15.3 years old. The classic triad was present in 12% (n=12) of patients and 51% (n=51) were immunosuppressed. The cerebrospinal fluid was abnormal in 96% (n=96) and cultures were positive in 25% (n=9) cases, the cerebral tomography scan was abnormal in 54.7% (n=29). Complications were present in 42% (n=42) patients. The mean time between patient arrival at the emergency room and the start of anti-infectious treatment was 9.2 ± 6.8 hours. Bacterial, viral and fungal meningoencephalitis represented 57% (n=57), 25% (n=25) and 24% (n=24) cases, respectively. The factors related to complications included the classic triad (OR=5; IC=1.2-19.7; p=0.009), tuberculous meningoencephalitis (OR=2.8; IC=1.1-6.9; p=0.009), altered cerebral tomography (OR=5.5; IC=1.3-22.5; p=0.008), alcoholism (OR=4.8; IC=1.6-13.8; p=0.001) and malnutrition (OR=5.4; IC=2-14.8; p=0.0003). **Conclusions:** Most of cases were adult men. The main symptom was headache. The most common complications were convulsions and multi-organ failure. The factors related to complications were presence of the classic triad, alcoholism, malnutrition, abnormal cerebral tomography and tuberculous meningoencephalitis.

Key words: infectious meningoencephalitis, related factors, complications

RESUMEN

Introducción: La meningoencefalitis es una infección de las meninges y el encéfalo, asociado a una reacción inflamatoria en el líquido cefalorraquídeo de cuya causa infecciosa destacan los virus, bacterias y hongos. Su clínica más común es la fiebre, cefalea, rigidez de nuca y alteración de la conciencia. La mayor tasa de complicaciones están relacionados con la edad, estado de salud del paciente, patógeno causal y el retraso del tratamiento, pudiendo causar daño neurológico o sistémico. No se encontraron estudios actualizados en el Perú que describan las características epidemiológicas, clínicas y que además exploren factores relacionados a las complicaciones. **Objetivo:** Describir las características epidemiológicas, clínicas y explorar factores relacionados a las complicaciones en pacientes con meningoencefalitis infecciosa en un Hospital nacional de nivel III-1 entre los años 2013 al 2017. **Material y método:** Estudio descriptivo retrospectivo de serie de casos. Se revisaron 117 historias clínicas, de los cuales 100 cumplieron los criterios de inclusión y tuvieron diagnóstico confirmado, probable y sospechoso. **Resultado:** Se encontró que el 68% (n=68) fueron varones con una media de 37.3 ± 15.3 años. La triada clásica se presentó en un 12% (n=12). La comorbilidad asociada más común fue la inmunosupresión en un 51% (n=51). El líquido cefalorraquídeo se encontró anormal en el 96% (n=96) siendo los cultivos positivos un 25% (n=9/36). La tomografía cerebral fue anormal en el 54.7% (n=29/53). Las complicaciones se presentaron en el 42% (n=42) de los pacientes. El tiempo de demora en el inicio del tratamiento empírico fue de 9.2 ± 6.8 horas. Se encontró que la meningoencefalitis bacteriana, viral y fúngica representó el 57% (n=57), 25% (n=25) y el 24% (n=24) respectivamente. Se encontraron como factores relacionados a las complicaciones a la triada clásica (OR=5; IC=1.2-19.7; p=0.009), meningoencefalitis tuberculosa (OR=2.8; IC=1.1-6.9; p=0.009), tomografía cerebral anormal (OR=5.5; IC=1.3-22.5; p=0.008), alcoholismo (OR=4.8; IC=1.6-13.8; p=0.001) y desnutrición (OR=5.4; IC=2-14.8; p=0.0003). **Conclusión:** La mayoría fueron adultos jóvenes varones siendo la cefalea el principal síntoma. Las complicaciones más frecuentes fueron las convulsiones y la falla multiorgánica. Los principales factores relacionados a las complicaciones fueron la triada clásica, alcoholismo, desnutrición, tomografía cerebral anormal y meningoencefalitis tuberculosa.

Palabras claves: Meningoencefalitis infecciosa, factores relacionados, complicaciones

INTRODUCCIÓN

La meningoencefalitis es una infección de las meninges y el encéfalo, asociado a una reacción inflamatoria en el líquido cefalorraquídeo causada por algún agente infeccioso el cual ingresa mediante diseminación contigua, vía neuronal retrógrada o diseminación hematológica, siendo esta última la vía más frecuente [1]. Dentro de las causas predominan las de origen infeccioso, entre ellas principalmente los virus, bacterias y hongos; siendo las causas virales el principal agente etiológico [2]. Dentro de este grupo, están el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus del herpes simple y finalmente los enterovirus como los más frecuentes. Entre los agentes bacterianos de la meningoencefalitis aguda (menor a 2 días) se encuentran el *Streptococcus pneumoniae* como el patógeno más común, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Listeria monocytogenes*; mientras que en la meningoencefalitis subaguda (entre a 2 a 27 días) y crónica (mayor a 28 días), destaca el *Mycobacterium tuberculosis*. Por último, dentro de las infecciones fúngicas se tiene como principal agente a *Cryptococcus neoformans* [3] [4].

En general, la incidencia de la meningoencefalitis infecciosa se estima en 1.05 casos por cada 100.000 personas. Las causas virales tienen una incidencia global de 3,5 a 7,5 casos por cada 100 000 pacientes, siendo más frecuentes en la población pediátrica y en varones menores de 30 años; mientras que la causa bacteriana ronda alrededor de 4 a 6 casos por cada 100 000 adultos presentándose mayormente en extremos de la vida [5]. Según el Ministerio de Salud en el año 2013, la tuberculosis en el Perú presentó una incidencia de 70.2 casos por cada 100 000 habitantes, representando la afectación meníngea el 1% de todas las formas de tuberculosis, siendo los jóvenes varones de entre 20 a 40 años los principalmente afectados [6] [7]. La meningoencefalitis criptocócica alcanza una tasa de infección en la población inmunocompetente de 1/100 000, mientras que en pacientes inmunodeprimidos alcanza de 5 a 10%, pudiendo llegar a 30% en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, con predilección en varones de entre 20 a 60 años [8]. La triada característica es fiebre, rigidez de nuca y alteración del nivel de conciencia. Pueden asociarse otras manifestaciones clínicas como cefalea, náuseas, vómitos y signos de irritación meníngea [9] [10]. En relación a los hallazgos de laboratorio en el líquido cefalorraquídeo se pueden encontrar pleocitosis con predominio polimorfonuclear cuando es bacteriano, linfomononuclear cuando es viral,

criptococócica o tuberculosa; valores de glucosa o proteínas normales o alterados dependiendo de la etiología, y presión de apertura usualmente aumentada cuando el origen es criptococócico [11] [12] [13]. Asimismo, es de gran importancia la aplicación de otros exámenes como el de tinta china o aglutinación en látex cuando se sospecha de infección por *Cryptococcus neoformans*, tinción de Ziehl-Neelsen o valor de la enzima Adenosina desaminasa elevados cuando es debido a *Mycobacterium tuberculosis*, reacción en cadena de la polimerasa cuando impresiona etiología por herpes virus, y la aplicación de cultivos como la prueba de oro [14] [15] [16] [17].

Las meningoencefalitis de origen viral son las de mejor pronóstico; sin embargo la causa herpética puede producir complicaciones graves. Los factores que agravan el pronóstico de ésta son la edad mayor de 30 años, Glasgow inferior a 6 puntos al ingreso y demora en la administración del antiviral [18]. Dentro de la meningoencefalitis bacteriana; las convulsiones, el edema cerebral y la neumonía se encuentran entre las complicaciones más frecuentes [18]. Respecto a la meningoencefalitis tuberculosa, las secuelas se dan entre 20 a 50% de los casos. Factores que agravan el pronóstico son la demora en el diagnóstico, edad avanzada y tuberculosis miliar [19]. En el caso de la meningoencefalitis fúngica por *Criptococcus neoformans*, esta se encuentra asociado con grandes complicaciones pudiendo llevar incluso a la muerte en pacientes inmunocomprometidos. Se estima que un tercio de estos pacientes pueden presentar secuelas neurológicas como ceguera, sordera, parálisis permanente de nervios craneanos e hidrocefalia [20]. La instauración del tratamiento debe realizarse inmediatamente; dependiendo del agente etiológico sospechado se puede iniciar aciclovir en casos de meningoencefalitis herpética; cefotaxima o ceftriaxona en caso de meningoencefalitis bacteriana; esquema anti-tuberculosis para meningoencefalitis tuberculosa; anfotericina B más flucitosina y posterior administración de fluconazol en caso de meningoencefalitis fúngica [21] [22].

Está claro que la meningoencefalitis es una entidad infecciosa que presenta una alta morbilidad en todo el mundo. No habiéndose encontrado investigaciones previas en el Perú en la población adulta, se decide realizar este estudio para describir las características epidemiológicas y clínicas; y que además exploren factores relacionados a las complicaciones de la meningoencefalitis, para que de esta manera contribuyan a la generación de nuevas hipótesis para futuras investigaciones en esta área.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

Estudio de tipo descriptivo retrospectivo de serie de casos con exploración de factores relacionados a las complicaciones.

Población

Historias clínicas de pacientes mayores a 14 años con diagnóstico de meningoencefalitis infecciosa que hayan sido hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia entre los años 2013 al 2017.

Criterios de inclusión

- Historias clínicas de pacientes hospitalizados con diagnóstico de meningoencefalitis infecciosa entre los años 2013 al 2017.
- Pacientes con edad a partir de los 14 años.

Criterios de exclusión

- Historias clínicas de pacientes fallecidos, incompletas o que no hayan sido ubicadas.
- Pacientes menores de 14 años.

Definiciones operacionales

Meningoencefalitis aguda: Tiempo de enfermedad menor a 2 días.

Meningoencefalitis subaguda: Tiempo de enfermedad entre 2 a 27 días.

Meningoencefalitis crónica: Tiempo de enfermedad mayor a 28 días. [3]

Meningoencefalitis viral

- Sospechosa: Todo paciente con fiebre y uno o más de los siguientes síntomas y/o signos: cefalea, náuseas, vómitos, rigidez de nuca, signo de Kernig, signo de Brudzinski o alteración de la conciencia.
- Probable: Caso sospechoso en el cual el examen de LCR presenta al menos una de las siguientes características: presión de apertura normal, aspecto

transparente, pleocitosis leve a predominio linfocitario, leve hiperproteinorraquia y normogluorraquia [18].

- Confirmada: Caso sospechoso o probable con cultivo viral o PCR positivo para algún tipo de agente viral [18].

Meningoencefalitis bacteriana

- Sospechosa: Todo paciente con fiebre, y uno o más de los siguientes síntomas y/o signos: cefalea, náuseas, vómitos, rigidez de nuca, signo de Kernig, signo de Brudzinski o alteración de la conciencia.
- Probable: Caso sospechoso en el cual el examen de LCR presenta al menos una de las siguientes características: presión de apertura aumentada, aspecto turbio, pleocitosis importante a predominio mononuclear, hipogluorraquia e hiperproteinorraquia [9] [18].
- Confirmada: Caso sospechoso o probable con cultivo bacteriano o Gram positivo [9] [18].

Meningoencefalitis fúngica

- Sospechosa: Todo paciente con fiebre, y uno o más de los siguientes síntomas y/o signos: cefalea, náuseas, vómitos, rigidez de nuca, signo de Kernig, signo de Brudzinski o alteración de la conciencia.
- Probable: Caso sospechoso en el cual el examen de LCR presenta al menos una de las siguientes características: presión de apertura aumentada, aspecto turbio, pleocitosis importante a predominio linfocitario, hipogluorraquia e hiperproteinorraquia moderada [20].
- Confirmada: Caso sospechoso o probable con cultivo para hongo, tinta china o test de antígeno en látex positiva [20].

Meningoencefalitis tuberculosa

- Sospechosa: Todo paciente con fiebre, y uno o más de los siguientes síntomas y/o signos: cefalea, náuseas, vómitos, rigidez de nuca, signo de Kernig, signo de Brudzinski o alteración de la conciencia.
- Probable: Caso sospechoso en el cual el examen de LCR presenta al menos una de las siguientes características: presión de apertura aumentada, aspecto

turbio, pleocitosis importante a predominio linfocitario, hipogluorraquia e hiperproteíorraquia moderada [6].

- Confirmada: Caso sospechoso o probable con cultivo, BK positivo o ADA (punto de corte de 9 U/L) para *Mycobacterium tuberculosis* [6].

Características epidemiológicas

Características que describen hechos relacionados a espacio, tiempo y persona en cuanto a la meningoencefalitis infecciosa.

- Sexo: Considerado según género como masculino o femenino.
- Edad: Determinado por la edad cronológica en años. Se ha considerado como adulto a partir de los 14 años según lo establecido en el servicio de medicina del Hospital Cayetano Heredia.
- Procedencia: De acuerdo a la ciudad y distrito de donde provienen.

Características clínicas

Características que describen hechos relacionados al tiempo de enfermedad, sintomatología y datos de líquido cefalorraquídeo en cuanto a la meningoencefalitis infecciosa.

- Tiempo de enfermedad: Tiempo transcurrido desde el inicio de los signos o síntomas hasta la primera atención médica recibida por Emergencia o Consultorio externo.
- Síntomas y signos: Referido al aspecto subjetivo y objetivo de la clínica del paciente. Entre ellos tenemos:
 - o Fiebre: Temperatura mayor o igual a 38° C.
 - o Cefalea: Dolor de cabeza.
 - o Náuseas: Sensación o ganas de vomitar.
 - o Vómitos: Expulsión del contenido del estómago a través de la cavidad bucal.
 - o Rigidez de nuca: Dolor al momento de realizar la flexión del cuello o imposibilidad de llevar el mentón al pecho.

- Signo de Kernig: Resistencia a la extensión completa del miembro inferior cuando la cadera es flexionada 90 grados, en posición decúbito dorsal.
 - Signo de Brudzinski: Flexión espontánea de la cadera y rodillas a la flexión pasiva del cuello, en posición decúbito dorsal.
 - Alteración de la conciencia: Paciente en estado de confusión, estupor o coma.
- Resultados de LCR: Correspondiente al aspecto, citología, bioquímica y otros exámenes diagnósticos realizados en el líquido.
- Aspecto: Transparente o turbio.
 - Gram: Hallazgos de agentes Gram positivos o negativos.
 - Glucosa: Se considera como valor normal entre 50 a 75 mg/dl.
 - Proteínas: Se considera como valor normal entre 15 a 40 mg/dl.
 - Leucocitos: Se considera como valor normal entre 0 a 5 células/ul.
 - Adenosina desaminasa (ADA): Se considera como valor normal entre 0 a 9 U/L.

Microorganismo detectado por algún método de diagnóstico: Se considera cultivos, aglutinación en látex, BK en LCR u otros métodos confirmatorio del agente causal

Factores relacionados

Relacionado a las comorbilidades que presenta el paciente, tiempo de demora de la administración del tratamiento e indicación adecuada de tomografía cerebral.

- Inmunosupresión: Cualquier enfermedad o tratamiento que disminuya significativamente el sistema inmune del paciente, como VIH o terapia con prednisona mayor a 10 mg/día (o una dosis equivalente) [22].
- Alcoholismo: Considerado a todo paciente cuyo diagnóstico de “alcoholismo” esté registrado por el servicio de psiquiatría o medicina interna.
- Desnutrición: Definido como albúmina sérica menor o igual a 3.5 g/dl y/o signos de desnutrición crónica.
- Infección previa: Definida como cualquier infección que haya aparecido antes del cuadro de meningoencefalitis.

- Indicación adecuada de tomografía cerebral: Si se ha realizado en pacientes inmunosuprimidos, con antecedente de enfermedad del sistema nervioso central, convulsión en la última semana, papiledema, disminución del nivel de conciencia o déficit neurológico focal [13].

Morbilidad

Número de personas que desarrollan algún tipo de complicaciones ya sean sistémicas o neurológicas a causa de la meningoencefalitis infecciosa en relación a la población de estudio.

- Complicaciones sistémicas: Referido a la afectación de otros órganos diferentes al sistema nervioso central con compromiso del estado general del paciente a causa de la meningoencefalitis infecciosa.
 - Shock séptico: Sepsis e hipotensión refractaria a fluidoterapia.
 - Insuficiencia respiratoria aguda: Presencia de PaO₂ menor de 60 mmHg, en reposo, a nivel del mar y respirando aire ambiental, acompañado o no de una PaCO₂ mayor de 45 mmHg.
 - Coagulación intravascular diseminada: Referido a un estado trombohemorrágico asociado a fibrinógeno < 200 mg/dl.
 - Insuficiencia renal aguda: Definido como la reducción brusca de la función renal traducido en aumento de creatinina en sangre > 1.1 mg/dl ya sea en horas o días.
 - Trastornos de la coagulación: Referido al número de plaquetas < 100 000 cel/ul, y/o INR > 1.5.
 - Falla multiorgánica: Definido como falla de dos o más órganos o sistemas [23].
- Complicaciones neurológicas: Referido a la afectación del sistema nervioso central a causa de la meningoencefalitis infecciosa.
 - Déficit neurológico focal: Definido ya sea a la pérdida del movimiento, de la sensibilidad o de la función de una parte específica del cuerpo a causa de la meningoencefalitis infecciosa.
 - Déficit auditivo: Definido como la pérdida total o parcial de la audición.

- Déficit cognitivo: Definido como la pérdida de funciones cognitivas, específicamente en memoria, atención y/o velocidad de procesamiento de la información.
- Convulsiones: Definido como contracciones involuntarias y violentas de uno o varios grupos musculares [23].

Tratamiento

Nombre del tratamiento recibido según la sospecha etiológica ya sea antivirales, antifúngico, antibacteriano o esquema anti-tuberculosis.

- Tratamiento inicial: Primer tratamiento recibido por el paciente para combatir la MEC infecciosa según sospecha etiológica
- Tratamiento final: Último tratamiento recibido por el paciente para combatir la MEC infecciosa según sospecha etiológica.
- Tiempo de demora en la administración de la primera dosis: Tiempo transcurrido desde la hora registrada en la historia clínica de emergencia hasta la hora de administración del medicamento registrado en el kardex de enfermería.

Procedimientos y Técnicas

Aprobado el protocolo por la Facultad de Medicina Alberto Hurtado, el Comité Institucional de Ética de Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia, se procedió a buscar la información de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de meningoencefalitis infecciosa ya sea de causa viral, bacteriana o fúngica que fueron registrados en la base de datos del Departamento de Estadística e Informática. Posteriormente, se revisaron un total de 117 historias clínicas, de las cuales 100 cumplieron con los criterios de inclusión, las 17 historias restantes presentaron datos incompletos por lo que fueron excluidos del estudio. La información obtenida se registró en una ficha de recolección (ver **Anexo 1**). Posteriormente, fueron codificadas en una base de datos según el número de ficha con el software Microsoft Excel 2013, asegurando la confidencialidad y los aspectos éticos del trabajo de investigación.

Plan de análisis

La unidad de análisis fueron las historias clínicas del Hospital Cayetano Heredia. Se describieron los casos de meningoencefalitis sospechosa, probable y confirmada. Para la estadística descriptiva, las variables cualitativas y cuantitativas se describieron con la frecuencia simple en porcentaje y por medidas de tendencia central. En cuanto a la estadística analítica para las variables cualitativas se empleó la prueba de Chi-Cuadrado usando un nivel de significancia ($p < 0,05$). Finalmente, se exploraron los factores relacionados a las complicaciones de la meningoencefalitis infecciosa mediante el cálculo de Odds ratio con un intervalo de confianza del 95%. La información fue ingresada a una base de datos de Microsoft Excel 2013 y su análisis posterior se realizó con el paquete estadístico STATA versión 14, considerando un valor estadísticamente significativo de $p < 0.05$.

RESULTADOS

De las 100 historias clínicas que cumplieron los criterios de inclusión, se encontró que el 68% (n=68) fueron del género masculino; con una relación varón:mujer de 2.1:1. La menor edad fue de 14 años y el mayor fue de 83 años, con una media de 37.3 ± 15.3 años. De estos pacientes se observó que la mayoría provienen de Lima en un 92% (n=92) mientras que el resto son de provincias con un 8% (n=8) (ver Tabla 1). De los pacientes que vienen de Lima, la mayoría proceden del distrito de San Martín de Porres en un 25% (n=23/92).

En cuanto a las características clínicas, se encontró que la mayoría de pacientes acudieron por meningoencefalitis subaguda en un 53% (n=53), meningoencefalitis crónica en un 28% (n=28) y meningoencefalitis aguda en un 19% (n=19). Con respecto a los signos y síntomas; la fiebre se presentó en un 58% (n=58), la cefalea en un 91% (n=91), las náuseas en un 61% (n=61) y los vómitos en un 65% (n=65); representando la triada clásica en el grupo bacteriano un 11.1% (n=3/27). Los signos meníngeos se presentaron en el 51% (n=51) de los pacientes, siendo la rigidez de nuca el signo más frecuente en un 46% (n=46), Kernig en un 16% (n=16) y Brudzinski en un 11% (n=11); por otro lado la alteración de la conciencia se observó en un 42% (n=42). En cuanto a las comorbilidades, la desnutrición se encontró en un 25% (n=25), el alcoholismo en un 21% (n=21); la inmunosupresión en un 51% (n=51), de la cual, los pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana representaron el 86.2% (n=44/51) de este grupo; la infección previa en un 41% (n=41), de la cual la tuberculosis pulmonar representó el 43.9% (n=18/41) la meningoencefalitis criptocócica un 14.6% (n=6/41), la meningoencefalitis tuberculosa y la faringoamigdalitis aguda en un 9.8% (n=4/41) (ver Tabla 1). En relación a los agentes infecciosos se encontró que la inmunosupresión fue la comorbilidad más frecuentemente asociada en la meningoencefalitis bacteriana, tuberculosa y criptocócica en un 40.7% (n=11/27), 50% (n=15/30) y 91.3% (n=21/23) respectivamente; mientras que la infección previa por herpes genital fue la más común en la meningoencefalitis herpética en un 42.8% (n=3/7) (ver Tabla 3).

En cuanto a los hallazgos de laboratorio de líquido cefalorraquídeo, la presión de apertura se encontró elevada en un 54.6% (n=41/75) de los casos con una media de 25 ± 15.5 cm H₂O. El aspecto fue transparente en un 67.7% (n=61/90) y turbio en un 32.3% (n=29/90); se encontró hipoglucorraquia en un 58.5% (n=55/94) siendo la media de 44

± 21 mg/dl; hiperproteíorraquia en un 76.6% (n=72/94) con una media de 121.2 ± 87.4 mg/dl; pleocitosis en un 87.2% (n=82/94) siendo la media de 91.7 ± 84.6 células/ul, con predominio de linfomononuclear en un 90.2% (n=74/82) y polimorfonuclear en 9.8% (n=11/82). Del total de muestras revisadas ninguna coloración de Gram salió positiva, en cuanto a los hematíes se encontró un recuento elevado en un 66.6% (n=40/60) con una media de 39.3 ± 28.7 células/ul, Adenosina desaminasa elevado en un 36.6% (n=11/30) con una media de 8.5 ± 6.3 UI/l. En cuanto a los exámenes diagnósticos se obtuvo que el 37.5% (n=6/16) fue positivo para tinta china, el 69.2% (n=18/26) para Látex criptococo y 12.5% (n=5/40) para reacción en cadena de la polimerasa para el virus de herpes; mientras que el 33.3% (n=12/36) de los cultivos o reacción en cadena de polimerasa en líquido cefalorraquídeo fueron positivos, de los cuales el *Cryptococcus neoformans* fue el más frecuente con 66.6% (n=8/12); otros gérmenes cultivados fueron *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans*, *Leptospira spp* en un 8.3% (n=1/12) (ver Tabla 1).

En relación a las características imagenológicas, se observó que la tomografía cerebral fue indicada en un 53% (n=53), de los cuales el 13.2% (n=7/53) no tuvieron indicación alguna según la guía clínica de manejo de la meningitis bacteriana de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas; además se encontró hallazgos anormales en un 54.7% (n=29/53) que incluyó algún tipo de lesión o signos de hipertensión endocraneana. Del total de pacientes a quienes se le efectuó la tomografía; la inmunosupresión fue el motivo de indicación más frecuente en un 60.4% (n=32/53), seguido de la alteración de la conciencia en un 41.5% (n=22/53), focalización en un 18.9% (n=10/53), enfermedad previa del sistema nervioso central en un 5.6% (n=3/53), convulsión en un 1.9% (n=1/53), y papiledema en un 1.9% (n=1/53) (ver Tabla 2).

En cuanto a las complicaciones, ya sean neurológicas o sistémicas, se observó que el 42% (n=42) del total de pacientes las presentaron. En general, se encontró que un 31% (n=26) de ellos presentaron complicaciones neurológicas; mientras que un 69% (n=29) presentaron complicaciones sistémicas. La falla multiorgánica, la insuficiencia respiratoria aguda, la insuficiencia renal aguda y el trastorno de la coagulación fueron las complicaciones sistémicas más frecuentes en la población con un 58.6% (n=17/29), 48.3% (n=14/29), 48.3% (n=14/29) y 44.8% (n=13/29) respectivamente; en un menor porcentaje se encontraron el shock séptico en un 31% (n=9/29) y la coagulación

intravascular diseminada en un 6.9% (n=2/29). En tanto las neurológicas, la complicación más frecuente fueron las convulsiones en un 65.4% (n=17/26) seguida de la focalización en un 61.5% (n=16/26), el déficit cognitivo en un 38.6% (n=10/26), y en menor medida la pérdida de audición en un 11.5% (n=3/26) (ver Tabla 2). Por otro lado, se encontró que dentro de la causa bacteriana y tuberculosa la complicación sistémica más frecuente fue la falla multiorgánica en un 50% (n=4/8) y 55.5% (n=5/9) respectivamente; mientras que la complicación neurológica más común fue déficit focal en un 66.6% (n=2/3) y 57.1% (n=8/14) respectivamente (ver Tabla 3).

En cuanto a la terapéutica se observó que el tiempo de demora en la administración de la primera dosis del tratamiento para la meningoencefalitis bacteriana tuvo una media de 8.9 ± 7.2 horas con un inicio tardío del tratamiento mayor de 2 horas en el 91% (n=91) del total de pacientes. Además se pudo verificar que la terapéutica inicial coincidía finalmente con el tratamiento etiológico en un 60% (n=60) de los casos (ver Tabla 2). Entre los medicamentos utilizados inicialmente en el esquema de tratamiento empírico, tenemos a la ceftriaxona en un 56% (n=56), ampicilina en un 40% (n=40), aciclovir en un 28% (n=28), esquema anti tuberculosis en un 20% (n=20), fluconazol en un 16% (n=16), anfotericina en un 10% (n=10), sintomáticos en un 4% (n=4) asociado a corticoterapia en un 45% (n=45). En relación al diagnóstico final se encontró que la meningoencefalitis bacteriana representó el 55% (n= 55), de los cuales la meningoencefalitis tuberculosa fue el 52.6% (n=30/57) de estos; la meningoencefalitis viral representó el 25% (n=25), de los cuales la causa herpética fue el 28% (n=7/25) de estos; la meningoencefalitis fúngica representó el 24% (n=24), de los cuales la causa criptocócica fue el 95.8% (n=23/24) de estos. En relación al tipo de diagnóstico, se observó que 9% (n=9) tuvieron diagnóstico definitivo, el 87% (n=87) tuvieron diagnóstico probable y el 4% (n=4) tuvieron diagnóstico sospechoso (ver Tabla 1).

Se encontraron como factores relacionados a las complicaciones a la triada clásica (OR=5; IC=1.2-19.7; p =0.009), meningoencefalitis tuberculosa (OR=2.8; IC =1.1-6.9; p=0.009), tomografía cerebral anormal (OR=5.5; IC=1.3-22.5; p=0.008), alcoholismo (OR=4.8; IC=1.6-13.8; p=0.001) y desnutrición (OR=5.4; IC=2-14.8; p=0.0003); mientras que se exploró otros factores como inmunosupresión (OR=1.6; IC=0.7-4; p=0.1), inicio de tratamiento empírico inicial tardío (OR=0.8; IC=0.23.5; p=0.4), uso de corticoides para meningoencefalitis bacteriana o tuberculosa (OR=0.7; IC=0.3-1.6;

p=0.2), tratamiento efectivo (OR=0.9; IC=0.4-2.1; p=0.4) y meningocelalitis bacteriana (OR=0.5; IC=0.2-1.4; p=0.1) donde la relación no fue estadísticamente significativa (ver Tabla 4)

DISCUSIÓN

La meningocelalitis infecciosa es una enfermedad de gran impacto en nuestro medio, esto se refleja en los resultados obtenidos en nuestra investigación por el importante porcentaje de complicaciones. En relación a los hallazgos demográficos se encontró que la edad media de los pacientes fue de 37 años con predominio en el sexo masculino, lo cual concuerda con un estudio realizado en Cuba por Figueiras y colaboradores [24]. En el presente estudio obtuvimos que la gran mayoría proceden del distrito de San Martín de Porres, lo cual va de acuerdo a la jurisdicción de este establecimiento.

La clínica más frecuente de causa bacteriana fue la cefalea, a diferencia de un estudio realizado por Durand y colaboradores en 493 pacientes del Hospital General de Massachusetts, donde destacaron a la fiebre como el síntoma más común en un 95% del total [25]. Mientras que en otro estudio realizado por Thomas y colaboradores, de 297 pacientes del hospital New Yale, se encontró que el 84% de ellos presentaron cefalea [9]. La presencia de la triada clásica en la meningocelalitis bacteriana fue de 11.1%, asimismo en un estudio nacional realizado en Holanda por Van de Beek y colaboradores se encontró que de 696 pacientes, el 44% del total la presentaron, evidenciándose que su presentación no es muy frecuente como se hubiese esperado [9]. En nuestro trabajo se encontró que los signos meníngeos se presentaron en más de la mitad de los casos coincidiendo con la literatura donde estos se encuentran en un 50%, debido a que la causa bacteriana es la que produce mayor irritación meníngea y a su vez fue la principal etiología encontrada en nuestro estudio [23]. Además, se observó que la infección previa más común fue la tuberculosis pulmonar en un 43.9%, que es mayor a otro estudio realizado en Turquía en el año 2012 por Pehlivanoglu, el cual encontró que de 160 casos de meningocelalitis tuberculosas, el 38% presentaron tuberculosis pulmonar como antecedente; este resultado obtenido se debe a que aún la tuberculosis es una enfermedad de gran prevalencia en nuestra nación [26].

En lo que respecta a los resultados tomográficos, las indicaciones más frecuentes fueron la inmunosupresión y la focalización, que según las guías actuales son criterios para la realización de tomografía cerebral previa a la punción lumbar [13] [27]. En el 13.2% de las tomografías realizadas no tuvieron indicación alguna.

Del total de pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis criptocócica, el 66.6% tuvieron cultivo positivo para dicho germen. Según estudios, los cultivos para este agente suelen ser difíciles debido a su lento crecimiento y el gran cuidado infraestructural que se debe tener [30]. No se ha obtenido cultivos positivos para agentes bacterianos comunes como el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae*, por esta razón es que la mayoría de diagnósticos etiológicos que se realizan en este nosocomio son de meningoencefalitis sospechosa a probable y de tratamiento clínico empírico, ya que los cultivos presentan moderada sensibilidad diagnóstica [23].

En nuestro trabajo encontramos que dentro de las causas bacterianas y tuberculosas la focalización fue la complicación neurológica más frecuente; y la falla multiorgánica fue la complicación sistémica más común. Por el contrario se reportó, en un estudio prospectivo de 89 pacientes con meningoencefalitis bacteriana entre 15 y 87 años realizado por Pfister y colaboradores en Oklahoma, que dentro de las complicaciones neurológicas la alteración cerebrovascular alcanzó un 15%, el edema cerebral y déficit focal un 14%, y la hidrocefalia un 12%; mientras que en las complicaciones sistémicas el shock séptico fue de 12% [28]. Este resultado puede ser explicado porque la meningoencefalitis tuberculosa fue la causa bacteriana más común encontrada en nuestro estudio, pudiendo causar focalización por un posible efecto de masa originada por tuberculomas no identificados; y la falla multiorgánica por el retraso del tratamiento o el compromiso sistémico que muchas veces los pacientes presentaron al momento del ingreso a la Emergencia.

En el presente estudio se encontró que la meningoencefalitis bacteriana representó el 57% del total, siendo la meningoencefalitis tuberculosa la más frecuente probablemente por la alta tasa de tuberculosis en nuestro medio; en segundo lugar se encontró a la meningoencefalitis viral con un 25% y finalmente se encontró a la meningoencefalitis fúngica en un 24%, siendo la causa criptocócica la más común. Contrario a lo obtenido, la literatura establece que la causa principal de las meningoencefalitis agudas es de causa infecciosa siendo la viral la más usual; probablemente debido a que en el

presente estudio se ha considerado a todos los tipos de meningoencefalitis infecciosa aguda, subaguda y crónica; además la causa bacteriana y la herpética son las que mayor compromiso dan al paciente y esto los obligaría a acudir a la emergencia de forma precoz [23].

El tratamiento inicial debe consistir en antimicrobianos de amplio espectro dependiendo de las características del individuo y la sospecha etiológica que se tenga; la terapia con antibióticos, antivirales o antifúngicos se puede adaptar luego al microorganismo que se identifique posteriormente a través de las pruebas diagnósticas que se obtengan. Entre los medicamentos más utilizados se encontró que 56 pacientes recibieron ceftriaxona, teniendo la mitad de ellos como diagnóstico final meningoencefalitis bacteriana, sin embargo, su aplicación estaría justificada debido a que la meningoencefalitis aguda es considerada una emergencia médica [13]. Otro antibiótico muy usado fue la ampicilina, el cual está indicado en mayores de 50 años o pacientes inmunosuprimidos para cubrir la *Listeria monocytogenes*. De los resultados obtenidos, este antibiótico fue aplicado en 40 pacientes, habiéndose encontrado que 51 de ellos tuvieron inmunosupresión, por lo que no se habría realizado una cobertura empírica completa de acuerdo a las guías actuales por lo cual se sugiere una revisión actualizada de dichas guías por parte del personal médico sin dejar de lado el juicio clínico. De manera similar ocurrió con el resto de medicamentos, donde el número de pacientes que recibieron un tratamiento acorde con el agente etiológico final fue inferior. En un estudio descriptivo realizado en el hospital Cayetano Heredia entre los años 1983 y 1997, el antibiótico más utilizado para meningoencefalitis bacteriana fue la penicilina G en un 87.5% y la ceftriaxona en un 9.4%, lo que difiere enormemente de los hallazgos actuales obtenidos en esta investigación lo cual puede explicarse por la mayor resistencia antibiótica que presenta las cepas de neumococo frente a la penicilina (30.8%) en comparación con la ceftriaxona (16.7%); según un estudio realizado por Ochoa y colaboradores en 5 hospitales públicos de Lima-Perú [29] [30].

En referencia a los factores relacionados, se obtuvo que los resultados de tomografías anormales están relacionados a mayor tasa de complicaciones, siendo el hallazgo más frecuente en nuestro estudio el edema cerebral. En un estudio realizado por Ozates y colaboradores, el cual trabajaron con una población de 289 personas con diagnóstico de meningoencefalitis, se encontró que del total de tomografías realizadas, el 88% fueron

anormales siendo el hallazgo más frecuente la hidrocefalia y en menor cantidad infartos cerebrales [31]. Otro factor relacionado a las complicaciones tanto sistémicas o neurológicas fue el alcoholismo, a diferencia de un estudio de cohorte realizado por Weisfelt y colaboradores en Holanda, donde se incluyeron 696 pacientes, hubo una diferencia de 82% versus 62% entre pacientes alcohólicos y no alcohólicos, en la que predominaron las complicaciones sólo de tipo sistémicas [32]. Esto es explicable por el hecho de que el alcohol compromete el sistema inmune celular haciéndolo propenso a mayores complicaciones.

En nuestro estudio se encontró una relación entre pacientes desnutridos y la presencia de complicaciones. No hay publicaciones referentes entre estas dos variables en la población adulta, ya que la gran mayoría de éstos se centran en la población pediátrica [33]; sin embargo se sabe que la desnutrición afecta el correcto funcionamiento de los sistemas y entre ellos el inmune. En nuestro estudio no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la meningoencefalitis bacteriana y la presencia de complicaciones debido a la baja incidencia que ésta tiene en la población adulta. Sin embargo, la literatura internacional evidencia que los pacientes con meningitis bacteriana presentan en su mayoría complicaciones neurológicas reportadas en un 41% sistémicas en un 22% y ambas en 13% de los casos simultáneamente. De nuestro estudio los pacientes que presentaron mayores complicaciones fueron los diagnosticados de meningoencefalitis tuberculosa, 60% tuvieron complicaciones ya sean neurológicas o sistémicas, coincidiendo con el estudio realizado por Ozates y colaboradores [31]. En otra investigación de tipo descriptivo observacional realizado en Chile por Enberg y colaboradores, se encontró que de 53 casos de meningitis tuberculosa, el 28% presentaron complicaciones neurológicas siendo la más destacada la hidrocefalia [34]. Esta mayor tasa de complicaciones podría deberse a que los pacientes con sospecha de meningoencefalitis tuberculosa tienen una evolución más lenta y pueden presentar complicaciones de curso tórpido [35].

En cuanto al uso de corticoides, en nuestro estudio se encontró que de 45 pacientes a quienes se les administró, 17 de ellos mostraron complicaciones, teniendo el resto una evolución favorable; aunque no obtuvimos un resultado estadísticamente significativo. En un estudio europeo en donde participaron 301 pacientes, se utilizó dexametasona como corticoide, el porcentaje de pacientes con evolución desfavorable (15 % vs 25 %)

y muerte (7 % vs 15 %), fue menor en los que recibieron dexametasona [36]. Las guías actuales indican protocolos establecidos para la administración de corticoides en pacientes con meningococcal meningitis por neumococo y tuberculosis donde se sugiere su aplicación desde la sospecha inicial. No se han encontrado estudios que relacionen la triada clásica con las complicaciones. Si bien es cierto que la triada está más relacionada a la meningococcal meningitis bacteriana, nosotros igualmente lo resaltamos ya que resultó ser un factor de riesgo por lo que su identificación al momento del ingreso es de vital importancia. Tampoco se ha encontrado información sobre alguna relación entre inmunosupresión y complicaciones en meningococcal meningitis. En nuestro estudio se encontró que esta variable de interés nuestro, es un factor predisponente pero no de riesgo ya que no hemos obtenido un valor estadísticamente significativo. En nuestro estudio no se pudo demostrar relación entre el inicio tardío del tratamiento empírico y la presencia de complicaciones quizás por el hecho de que sólo las meningococcal meningitis bacterianas agudas son las más afectadas por el tiempo de demora en la administración del tratamiento antibiótico empírico en comparación con los otros agentes infecciosos. Sin embargo, en un estudio prospectivo de 156 pacientes con meningitis pneumococcal, un retraso del antibiótico de más de 3 horas se asoció a un incremento de complicaciones. Por ello, el retraso de la terapia con antibióticos se correlaciona independientemente con un resultado desfavorable, y dicho resultado puede aumentar hasta en un 30% por hora de retraso en el tratamiento [37].

La fortaleza de este estudio es la exploración de asociaciones con posibilidad de plantear hipótesis. Además se incluyó pacientes con diagnóstico de meningococcal meningitis infecciosa de diferente etiología ya sea viral, bacteriana y fúngica. La limitación de este estudio, es la recolección de datos de forma retrospectiva con la dificultad de obtener la información completa de las historias clínicas así como el tamaño de la muestra. Además, este estudio no incluyó historias clínicas de pacientes fallecidos por no estar disponibles para la extracción de datos. Es probable que los pacientes que fallecieron por meningococcal meningitis hayan tenido cuadros clínicos más severos y con más complicaciones que los que sobrevivieron por lo que podríamos estar subestimando la severidad del cuadro clínico y la frecuencia de complicaciones sistémicas y neurológicas.

Se concluye en nuestro estudio que la mayoría de pacientes que acuden a la emergencia y son hospitalizados por meningoencefalitis infecciosa son adultos jóvenes de sexo masculino procedentes de San Martín de Porres – Lima con un cuadro agudo de los síntomas cursando principalmente con cefalea y en la mitad de los casos con algún signo meníngeo. Además, alrededor de la cuarta parte de éstos presenta algún grado de desnutrición o alcoholismo y en la mitad cursan con inmunosupresión siendo el virus de inmunodeficiencia humana la principal causa y el mismo porcentaje con alguna infección previa siendo la tuberculosis pulmonar el principal motivo. Además, a cerca de la mitad de los pacientes se le indica tomografía cerebral previa a la punción lumbar no encontrándose en ocasiones algún registro del motivo de su realización. Por otro lado, se observa que la gran mayoría inicia un tratamiento tardío de aproximadamente 9 horas. También se concluye que mayormente los diagnósticos son sospechosos y probables, y en mucha menor cantidad son confirmados; siendo la etiología bacteriana la causa de hospitalización más frecuente. Finalmente, se obtuvo como factores relacionados a las complicaciones a la triada clásica, desnutrición, alcoholismo, tomografía anormal y diagnóstico final de meningoencefalitis tuberculosa.

REFERENCIAS

1. Berkhout B. Infectious Diseases of the Nervous System: Pathogenesis and Worldwide Impact. *Journal of Neuroimmunology*. 2008;196(1-2):2-2.
2. Mailles A, Vaillant V, Stahl J. Infectious encephalitis in France from 2000 to 2002: the hospital database is a valuable but limited source of information for epidemiological studies. *Med Mal*. 2007;37(2):95-102.
3. Zueter A, Zaiter A. Infectious Meningitis. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2015;37(6):43-51.
4. Fitch M, van de Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2007;7(3):191-200.
5. Ministerio de Salud del Perú. Guía de práctica clínica de meningitis bacteriana [Internet]. 2018 [citado 10 Enero 2015]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/GUIA%20MENINGITIS%20BACTERIANA.doc>
6. Thwaites G, Schoeman J. Update on Tuberculosis of the Central Nervous System: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Clinics in Chest Medicine*. 2009;30(4):745-754.
7. Romero W, Pamo O, Cordero L. Morbimortalidad en meningoencefalitis tuberculosa [Bachiller en Medicina]. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1992.
8. Tomecki K. Cryptococcosis in the era of AIDS 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;36(5):775-776.
9. Van de beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma J, Vermeulen M. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(18):1849-1859.
10. Myers J, Moorman J, Salgado C, Gantz N. Gantz's manual of clinical problems in infectious disease. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
11. Boulware D, Rolfes M, Rajasingham R, von Hohenberg M, Qin Z, Taseera K et al. Multisite Validation of Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay and Quantification by Laser Thermal Contrast. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(1):45-53.
12. Clement J, Heyman P. PCR for diagnosis of viral infections of the central nervous system. *The Lancet*. 1997;349(9060):1256.
13. Tunkel A, Hartman B, Kaplan S, Kaufman B, Roos K, Scheld W et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(9):1267-1284.
14. Whitley R. Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System. *Drugs*. 1991;42(3):406-427.
15. Bamberger D. Diagnosis, Initial Management, and Prevention of Meningitis. *American Academy of Family Physicians*. 2010;82(12):1491-1497.
16. Torres Tortosa M, Colmenero Castillo J, González Serrano M, Jiménez Mejías E, Palomino Nicas J, Pérez Cortés S. MENINGITIS BACTERIANA EN PACIENTES ADULTOS [Internet]. <http://www.saei.org/>. 2005 [citado 12 Enero 2015]. Disponible en: <http://www.saei.org/documentos/biblioteca/pdf-biblioteca-25.pdf>

17. Al deeb S, Yaqub B, Sharif H, Motaery K. Neurotuberculosis: a review. *Clinical neurology and neurosurgery*. 1992;94(30):30-33.
18. Lobo Castro J. Meningitis bacteriana y viral [Internet]. *Asociación Costarricense de Medicina Legal y Disciplinas Afines*. 2016 [citado 7 Enero 2017]. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v33n1/1409-0015-mlcr-33-01-00234.pdf>
19. Lasso B M. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Revista chilena de infectología*. 2011;28(3):238-247.
20. Satishchandra P, Mathew T, Gadre G, Nagarathna S, Chandramukhi A, Mahadevan A et al. Cryptococcal meningitis: clinical, diagnostic and therapeutic overviews. *Neurology India*. 2007;55(3):226-232.
21. Glauser J, Eikhoff N. Meningitis Update [Internet]. *Emergency Medicine Reports*. 2015 [citado 15 Marzo 2017]. Disponible en: <https://bibvirtual.upch.edu.pe:2163/central/docview/1993225330?accountid=42404>
22. Galofré J. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*. 2009;53(1):9-18.
23. Harrison T, Fauci A. *Principios de medicina interna*. 18th ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p 3410-3429.
24. Figueiras Ramos Benigno, Romero Cabrera Ángel, López Fernández Raúl, Borroto Lecuona Sandra, Nieto Cabrera Raúl. Caracterización de pacientes con infecciones del Sistema nervioso central. *Medisur* [Internet]. 2011 Jun [citado 7 Marzo de 2017]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2011000300006&lng=es.
25. Durand M, Calderwood S, Weber D, Miller S, Southwick F, Caviness V et al. Acute Bacterial Meningitis in Adults – A Review of 493 Episodes. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(1):21-28.
26. Pehlivanoglu F, Kart Yasar K, Sengoz G. Tuberculous Meningitis in Adults: A Review of 160 Cases. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:1-6.
27. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello V. Computed Tomography of the Head before Lumbar Puncture in Adults with Suspected Meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(24):1727-1733.
28. Pfister H. Spectrum of Complications During Bacterial Meningitis in Adults. *Archives of Neurology*. 1993;50(6):575.
29. Febres S. Meningitis aguda bacteriana en la población adulta del Hospital Nacional Cayetano Heredia 1983 – 1997. [Bachiller en Medicina]. Universidad peruana Cayetano Heredia; 2000.
30. Ochoa T, Castro J, Siccha S, Egoavil M, Chaparro E, Hernandez R, et al. Resistencia antibiótica y distribución de serotipos en cepas neumocócicas invasivas en adultos hospitalizados en Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(4):633-41
31. Ozates M, Kemaloglu S, Gurkan F, Ozkan U, Hosoglu S, Simsek M. CT of the brain in tuberculous meningitis. A review of 289 patients. *Acta Radiologica*. 2000;41(1):13-17.
32. Weisfelt M, de Gans J, van der Ende A, van de Beek D. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Alcoholic Patients. *PLoS ONE*. 2010;5(2):e9102.

33. Singh P, Bhatt G, Singh V, Kushwaha K, Mittal M, Mehta A et al. Influence of Malnutrition on Adverse Outcome in Children with Confirmed or Probable Viral Encephalitis: A Prospective Observational Study. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-5.
34. Enberg G M, Quezada B M, de Toro V C, Fuenzalida L L. Meningitis tuberculosa en adultos: Análisis de 53 casos [Internet]. *Revista chilena de infectología*. 2018 [citado 7 Febrero 2018]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182006000200006
35. Gallardo Ríos M, García Rojas M, Samalvides Cuba F. Comparación de la morbimortalidad de meningoencefalitis tuberculosa en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos de un hospital general. *Revista Medica Herediana*. 2017;28(1):21.
36. Van de beek D, Brouwer M, Thwaites G, Tunkel A. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380(9854):1693-1702.
37. Nau R, Djukic M, Spreer A, Eiffert H. Bacterial meningitis: new therapeutic approaches. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2013;11(10):1079-1095.

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código de recolector de datos:
Tiempo de enfermedad:

N° Paciente:
Sexo: M () F ()

N° HC:
Procedencia:

Edad:

			Sí	No			Sí	No
	Síntomas y signos	Fiebre				Rigidez de nuca		
Cefalea					Signo de Kernig			
Náuseas					Signo de Brudzinski			
Vómitos					Alteración de la conciencia			
Factores asociados	Desnutrición				Inmunodepresión			
	Alcoholismo				Infección previa			
	¿Se realizó tomografía?				Tiempo transcurrido hasta la primera dosis del tratamiento:			
	Si se realizó tomografía, ¿cuál fue la indicación?:							
	Otros:							
LCR	Aspecto:			Proteínas:				
	Gram:			Leucocitos:				
	Glucosa:			PMN (%):		LMN (%):		
	ADA:			Otro método de diagnóstico:				
Complicaciones sistémicas				Sí		No		
	Shock séptico							
	Insuficiencia respiratoria aguda							
	CID							
	Insuficiencia renal aguda							
	Trastorno de la coagulación							
	Falla multiorgánica							
Complicaciones neurológicas				Sí		No		
	Déficit neurológico focal							
	Pérdida de la audición							
	Déficit cognitivo							
	Convulsiones							
Tratamiento	Inicial:							
	Final:							

ANEXO 2: TABLAS DE FRECUENCIAS Y ASOCIACIONES DE LAS PRINCIPALES VARIABLES DE MEC INFECCIOSA

Tabla 1. Características demográficas, clínicas, laboratoriales y diagnósticas de los pacientes con Meningoencefalitis infecciosa.

Variables	Resultados
Edad	37.3 ± 15.3 años
Sexo	Masculino 68% (n=68) Femenino 32% (n=32)
Procedencia	Lima 92% (n=92) Provincias 8% (n=8)
Síntomas*	Fiebre 58% (n=58) Cefalea 91% (n=91) Náuseas 61% (n=61) Vómitos 65% (n=65)
Signos*	Rigidez de nuca 46% (n=46) Kernig 16% (n=16) Brudzinski 11% (n=11) Alteración de la conciencia 42% (n=42)
Factores asociados*	Desnutrición 25% (n=25) Alcoholismo 21% (n=21) Inmunosupresión 51% (n=51) Infección previa 41% (n=41)
LCR	Aspecto turbio 29% (n=29/90) Aspecto transparente 61% (n=61/90) Presión de apertura 25 ± 15.5 Leucocitos 91.7 ± 84.6 Proteínas 121.2 ± 87.4 Glucosa 44 ± 21 Hematíes 39.3 ± 28.7 Adenosina Desaminasa 8.5 ± 6.3 Tinta China positivo 37.5% (n=6/16) Látex criptococo positivo 69.2% (n=18/26) PCR para herpes 12.5% (n=5/40) Cultivo o PCR bacteriano 33.3% (n=12/36)
Diagnósticos	Viral 25% (n=25) Herpética 28% (n=7/25) No herpética 72% (n=18/25) Bacteriana 57% (n=57) TBC 52.6% (n=30/57) No TBC 47.4% (n=27/57) Fúngica 24% (n=24) Criptococócica 95.8% (n=23/24) No criptococócica 4.2% (n=1/24)

LCR: líquido cefalorraquídeo, PCR: reacción en cadena de la polimerasa, TBC: tuberculosis.

*Un solo caso puede presentar más de un resultado.

Tabla 2. Variables relacionadas a los exámenes de imagen, tratamiento, y complicaciones de los pacientes con Meningoencefalitis infecciosa.

Variables		Resultados
¿Se indicó tomografía cerebral?	Sí	53% (n=53)
	No	47% (n=47)
Tomografía anormal	Sí	54.7% (n=29/53)
	No	45.3% (n=24/53)
Tiempo de demora de inicio del tratamiento empírico		9.2 ± 6.8 horas
¿El tratamiento empírico inicial coincide con la etiología de la MEC infecciosa?	Sí	60% (n=60)
	No	40% (n=40)
Complicaciones sistémicas		69% (n=29/42)
Tipos de complicaciones sistémicas*	Shock séptico	31% (n=9/29)
	Insuficiencia respiratoria aguda	48.3% (n=14/29)
	Coagulación intravascular diseminada	6.9% (n=2/29)
	Insuficiencia renal aguda	48.3% (n=14/29)
	Trastorno de la coagulación	44.8% (n=13/29)
	Falla multiorgánica	58.6% (n=17/29)
Complicaciones neurológicas		31% (n=26/42)
Tipos de complicaciones neurológicas*	Focalización	61.5% (n=16/26)
	Pérdida de la audición	11.5% (n=3/26)
	Déficit cognitivo	38.5% (n=10/26)
	Convulsiones	65.4% (n=17/26)

MEC: meningoencefalitis.

*Un solo caso puede presentar más de un resultado.

Tabla 3. Tiempo de demora, presentación clínica, comorbilidad y tipo de complicación más frecuente en relación a cada agente infeccioso

	Síntoma*	Signo*	Triada clásica	Comorbilidad*	Tiempo de demora	Complicación*	
						Neurológica	Sistémica
Meningitis bacteriana	Cefalea 66.6% (n=18/27)	Alteración de la conciencia 40.7% (n=11/27)	11.1% (n=3/27)	Inmunosupresión 40.7% (n=11/27)	8.9 ± 7.2 horas Me: 7 RIQ: 9	[37.5% (n=3/8)] Déficit focal 66.6% (n=2/3)	[100% (n=8/8)] Falla multiorgánica 50% (n=4/8)
Meningitis Tuberculosa	Cefalea 76.6% (n=23/30)	Alteración de la conciencia 56.6% (n=17/30)	23.3% (n=7/30)	Inmunosupresión 50% (n=15/30)	10.6 ± 8.6 horas Me: 8 RIQ: 8	[77.7% (n=14/18)] Déficit focal 57.1% (n=8/14)	[50% (n=9/18)] Falla multiorgánica 55.5% (n=5/9)
Meningitis herpética	Cefalea 100% (n=7/7)	Alteración de la conciencia 28.5% (n=2/7)	0%	Infección previa (Herpes genital) 42.8% (n=3/7)	4.5 ± 1.7 horas Me: 5 RIQ: 2	[50% (n=1/2)] Déficit focal/convulsión 50% (n=1/2)	[100% (n=2/2)] Insuficiencia renal aguda 100% (n=2/2)
Meningitis criptocócica	Cefalea 100% (n=23/23)	Rigidez de nuca 66.6% (n=14/21)	4.8% (n=1/21)	Inmunosupresión 91.3% (n=21/23)	10.2 ± 6.2 horas Me: 9 RIQ: 8	[41.6% (n=5/12)] Déficit focal/ déficit cognitivo/ convulsión 60% (n=3/5)	[83.3% (n=10/12)] Insuficiencia renal aguda 80% (n=8/10)

*Un solo caso puede presentar más de un resultado.

Me: mediana; RIQ: rango intercuartil

Tabla 4. Análisis bivariado de factores relacionados a las complicaciones por Meningoencefalitis infecciosa.

Variab les	Pacientes con complicaciones	Pacientes sin complicaciones	OR	IC 95%	Valor de p
Triada clásica	9/12 (75%)	3/12 (25%)	5	1.2 - 19.7	0.009
Desnutrición	18/25 (72%)	7/25 (28%)	5.4	2 - 14.8	0.0003
Alcoholismo	15/21 (71.4%)	6/21 (28.6%)	4.8	1.6 - 13.8	0.001
Inmunosupresión	21/32 (65.6%)	11/32 (34.4%)	1.6	0.7- 4	0.1
TAC anormal	20/29 (68.9%)	9/29 31.1%)	5.5	1.3 - 22.5	0.008
Inicio de tratamiento empírico tardío	38/91 (41.7%)	53/91 (58.3%)	0.8	0.2 - 3.5	0.4
Uso de corticoides	17/45 (37.7%)	28/45 (62.3%)	0.7	0.3 - 1.6	0.2
Tratamiento efectivo	25/60 (41.6%)	35/60 (58.4%)	0.9	0.4 - 2.1	0.4
MEC bacteriana	8/25 (32%)	17/25 (68%)	0.5	0.2 - 1.4	0.1
MEC TBC	18/30 (60%)	12/30 (40%)	2.8	1.1 - 6.9	0.009