

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”



**“EVALUACIÓN DEL PANEL BIOFIRE FILMARRAY MENINGITIS-ENCEFALITIS
EN PACIENTES CON VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA
SÍNDROME DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA ADQUIRIDA SIN
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVO”**

Por

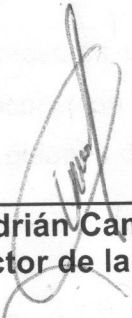
DR. JUAN CARLOS RODRÍGUEZ ALDAMA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

DICIEMBRE, 2018

“EVALUACIÓN DEL PANEL BIOFIRE FILMARRAY MENINGITIS-ENCEFALITIS
EN PACIENTES CON VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA/SÍNDROME DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA ADQUIRIDA SIN
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVO”

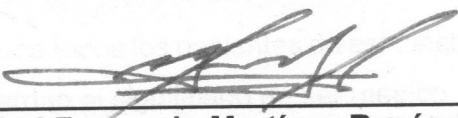
Aprobación de la tesis:



Dr. med. Adrián Camacho Ortiz
Director de la tesis



Dr. Pedro Alberto Hernández Rodríguez
Coordinador de Enseñanza



Dr. Michel Fernando Martínez Reséndez
Coordinador de Investigación



Dr. med. Javier Ramos Jiménez
Jefe de Servicio



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo es dedicado a mi esposa Aidy, a mi hijo Santiago, a mi familia y a Tobías, quienes han sido parte fundamental para mi desarrollo profesional.

Así mismo quiero agradecer a mis profesores, compañeros y amigos de los servicios de Infectología, Epidemiología Hospitalaria y del Laboratorio de Diagnóstico Microbiológico de Alta Especialidad quienes durante estos dos años me regalaron su tiempo, amistad y conocimientos.

En especial al Dr. Adrián Camacho Ortiz y al Dr. Michel Martínez Reséndez por su paciencia y por ser parte fundamental en mi formación como Infectólogo con quienes estare eternamente agradecido.

Por último, quiero agradecer a todos los pacientes de esta institución y a sus familias quienes cada día me recuerdan el significado de ser medico.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	10
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	13
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	15
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	16
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	17
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	23
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	26
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIONES	29

Capítulo IX

9. ANEXOS

30

- 9.1 Hoja de escrutinio en paciente con VIH/SIDA y sospecha de neuroinfección (ANEXO I)
- 9.2 Hoja de recolección de datos de pacientes incluidos al estudio: Evaluación del panel BioFire FilmArray meningitis-encefalitis en pacientes con Virus de la Inmunodeficiencia Humana sin tratamiento antirretroviral altamente activo (ANEXO II)
- 9.3 Información general del fabricante del sistema BioFire FilmArray Meningitis/Encefalitis (ANEXO III)
- 9.4 Resultados de BioFire FilmArray/ME y de estudios complementarios (ANEXO IV)
- 9.5 Procedimientos para el manejo y disposición final de cultivos y/o muestras biológicas (ANEXO V)
- 9.6 formato de asentimiento oral (ANEXO VI):

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA

42

Capítulo XI

11. GRAFICOS Y TABLAS

45

Capítulo XII

12. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

52

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Relación entre patógenos bacterianos comunes y factores predisponentes para meningitis	45
2. Características de LCR de pacientes con criptococosis meníngea	46
3. Resultados de pruebas moleculares entre personas con o sin causa conocida de meningitis	47
4. Características de los pacientes incluidos en el protocolo IF18-00006	49
5. Resultados de los pacientes incluidos en el protocolo IF18-00006	51
6. Casos con patógeno identificado de neuroinfección (%)	51

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Casos de meningitis en una población de pacientes VIH+ de 1999-2010	46
2. Diseño del estudio: Evaluación del panel BioFire FilmArray en pacientes con VIH/SIDA sin TARAA	48

LISTA DE ABREVIATURAS

BAAR: Bacilos acido-alcohol resistentes

BioFire FA/ME: BioFire FilmArray/Meningitis – Encephalitis ® (bioMérieux)

CC: Con copia

CMV: Citomegalovirus

ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EV: Enterovirus

FDA: *Food and Drug Administration*

FLAIR: *Fluid Attenuation Inversión Recovery*

HC: Hemocultivo

HU: Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León

IRM: Imagen por Resonancia Magnética

K/uL: thousands per cubic milliliter

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

LTCD4+: Linfocitos T CD4+

MALDI-TOF: *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization*

máx.: Máximo

mg/dL: Miligramo por decilitro

MDR: Multidrogo resistente

mín.: Mínimo

mL: Mililitro

mmol/L: Milimoles por litro

MTB/RIF: *Mycobacterium Tuberculosis/Rifampicina*

NOM: Norma Oficial Mexicana

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PL: Punción lumbar

PVH: Parecovirus humano

RIQ: Rango intercuartil

SIDA: Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana Adquirida

TARAA: Tratamiento antirretroviral altamente activo

TB: Tuberculosis

TC: Tomografía Computarizada

TMP/SMX: Trimetoprim/Sulfametoxazol

SEMARNAT: Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales.

SSA: Secretaría de Salud

UC: Urocultivó

UI: Unidades internacionales por litro

VEB: Virus de Epstein-Barr

VDRL: (*Venereal Disease Research Laboratory*)

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana Adquirida

Virus JC: Virus John Cunningham

VHS-1: Virus Herpes Simple 1

VHS-2: Virus Herpes Simple 2

VHS-6: Virus Herpes Simple 6

VVZ: Virus Varicela-Zoster

Xpert MTB/RIF: Xpert® *Mycobacterium tuberculosis/ rifampin resistance mutations* (Cepheid)

CAPITULO I

1. RESUMEN:

Introducción: BioFire FilmArray Meningitis - Encefalitis (panel BioFire FA-ME), es un sistema de detección mediante PCR múltiple que puede identificar 14 microorganismos simultáneamente en aproximadamente 1 hora. La información de su utilidad en pacientes con VIH y sospecha de meningitis-encefalitis sin TARAA es limitada y no se ha evaluado en este contexto como herramienta diagnóstica de manera inicial.

Material y métodos: Durante 2017-2018 se realizó una búsqueda activa de casos de neuroinfección en todos los servicios del HU entre pacientes con VIH sin TARAA. Se realizó un estudio comparativo entre el panel BioFire FA/ME +/- Xpert MTB/RIF contra métodos convencionales de diagnóstico en nuestro hospital (tinciones y cultivos en LCR) para determinar la utilidad diagnóstica del mismo entre pacientes con sospecha de neuroinfección e infección por VIH/SIDA sin TARAA. En todos los casos cuando había LCR residual se realizaron PCR para CMV, VEB y JC.

Resultados: Se identificaron 59 casos con datos clínicos sugerentes de los cuales solo 28 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. La mayoría de los pacientes incluidos fueron hombres (82.1%) con una mediana de edad de 40.5 años (RIQ 28.7-47) de ellos en el 75% de las veces el VIH fue diagnosticado de manera hospitalaria; su mediana de carga CV VIH y LTCD4+ fueron 197,898 (RIQ 33,001-361,599) copias/mL y 35.3 (RIQ 13.7-56.2) células/mL respectivamente. Todos los pacientes incluidos tuvieron al menos una manifestación clínica de neuroinfección siendo la alteración del estado de alerta el signo más frecuente encontrado en el 60.7%. Del total de las muestras de LCR recolectadas 27 (96.4%) tuvieron al menos alguna anomalía, un caso con LCR normal, pero con resonancia magnética de cráneo anormal (el 46.4% tuvo algún estudio de neuroimagen compatible con neuroinfección). En 24 (85.7 %) de 28 se pudo confirmar el diagnóstico

microbiológico de neuroinfección mediante métodos de convencionales (tinciones y/o cultivos de LCR), BioFire FA/ME, Xpert MTB/RIF y/o algún otro método diagnóstico disponible en nuestro hospital.

Los métodos convencionales solo pudieron diagnosticar al 29.1% de los casos de neuroinfección confirmados comparado contra BioFire FA/ME y BioFire FA/ME + Xpert MTB/RIF en el 41.6 % ($p < 0.001$) y 54.1 % ($p < 0.001$) respectivamente.

Los principales microorganismos identificados en estos pacientes fueron VEB 12 casos (50%), *Cryptococcus neoformans* en 10 (41.6%) pacientes y 9 (37.5%) casos de virus JC. En 4 pacientes no se identifico evidencia directa de algún microorganismo en LCR; sin embargo, todos los pacientes tenían manifestaciones clínicas de neuroinfección y LCR alterado y/o neuroimagen alterada.

6 de los 28 (21.4%) casos presentaron TB en nuestro estudio independientemente de su localización todos fueron identificados mediante Xpert MTB/RIF: 3 LCR, 1 aspirado traqueal y 1 LBA y 1 biopsia intestinal. Ninguno presentó resistencia a rifampicina. Los 3 casos confirmados fuera del SNC presentaron datos clínicos y radiológicos de neuroinfección pero el Xpert MTB/RIF y métodos convencionales para detección de micobacterias en LCR fueron negativos.

El 54.1% de los pacientes presentó algún tipo de coinfección. La sobrevivencia hospitalaria fue del 71.4% entre los participantes del estudio. BioFire FA/ME diagnóstico 3 (12.5%) casos no detectados por métodos convencionales, en dichos casos el médico tratante realizó cambios al manejo establecido.

Conclusiones: La utilización del panel BioFire FA-ME en LCR en pacientes con VIH/SIDA sin TARAA es útil como herramienta diagnóstica cuando se le compara con métodos convencionales de diagnóstico en meningitis/encefalitis. Los principales agentes causales de meningitis-encefalitis en nuestra población fueron VEB, *Cryptococcus neoformans* y virus JC. Debe de evaluarse la utilidad de esta

prueba diagnostica en pacientes con VIH/SIDA y sospecha de neuroinfección después de un estudio inicial como tinta china negativa y/o antigenemia para *Cryptococcus neoformans* en lugares donde los recursos son limitados.

CAPITULO II

2. INTRODUCCION:

La incidencia de meningitis y encefalitis es variable en todo el mundo. En el Reino Unido y en Europa occidental hay 1-2 casos por 100,000 personas año. En Estados Unidos se reportan aproximadamente 4,100 casos de meningitis bacteriana, con 500 muertes cada año. Los microorganismos más frecuentemente identificados como agentes causales de estas infecciones son: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* (particularmente el serotipo K1), y *Listeria monocytogenes*, los cuales todos en conjunto representan hasta el 80% de los casos ¹⁻² (Tabla 1).

La mortalidad atribuible a meningitis es del 95-100% en ausencia de tratamiento antibacteriano. Con el uso ha modificado con el inicio temprano del tratamiento antimicrobiano, corticosteroides en pacientes selectos y con la introducción de las vacunas contra algunos microorganismos. La mortalidad actual en países desarrollados es entre el 19-37%, pero en países en vías de desarrollo se cree que sea mayor ⁴⁻⁵.

Un problema con el diagnóstico de estas infecciones es que para el grupo de meningitis el porcentaje de tinción de Gram en líquido cefalorraquídeo (LCR) arroja un resultado negativo hasta en el 88% de los casos. Mientras que la identificación de los microorganismos mediante cultivo bacteriano es baja; en un estudio donde se comparó la amplificación de ácidos nucleicos por PCR contra cultivo bacteriano de LCR se encontró una sensibilidad de 53 vs 43% respectivamente ($p < 0.05$); especificidad del 97% para las dos técnicas. La capacidad diagnóstica de las pruebas de laboratorio para determinar la etiología de la meningitis-encefalitis se ve influenciada por la utilización de antimicrobianos previo a la toma de la muestra, por el grupo de edad y por las comorbilidades como infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana Adquirida (VIH/SIDA) ⁶⁻⁸.

En este último grupo particular de pacientes la microbiología causal de las infecciones en sistema nervioso central es distinta a la de una persona inmunocompetente, donde las infecciones por *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, Citomegalovirus, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis*, varios miembros la familia *Herpesviridae* y Virus JC⁹⁻¹¹ son más comunes. Adicionalmente se describe que la incidencia anual en la población VIH-positiva es mayor que cuando se compara contra la población general seronegativa (8.3, IC 95% 4.6-15.1 $p < 0.001$) vs (1.29, IC 95% 1.22-1.37) por 100,000 pacientes/año respectivamente¹² (Imagen 1)¹³.

En los últimos años se han desarrollado técnicas de biología molecular con capacidad de detección de múltiples microorganismos como bacterias, hongos y virus en LCR de pacientes con probable meningitis-encefalitis con resultados en menos de una hora, aproximadamente. Una de estas pruebas es el panel BioFire FilmArray Meningitis - Encefalitis (panel BioFire FA-ME), el cual es un sistema de detección mediante PCR múltiple que puede identificar 14 microorganismos simultáneamente: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, Citomegalovirus (CMV), Enterovirus (EV), Virus Herpes Simple 1 (VHS-1) y 2 (VHS-2), Virus Herpes Humano 6 (VHH-6), Parecovirus humano (PVH), Virus Varicela-Zoster (VVZ) y *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii* en muestras de LCR en aproximadamente 1 hora (Tabla No. 2)¹⁴.

El panel BioFire FA-ME fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en octubre 2015 y ha sido comparado contra PCR patógeno específico, cultivos bacterianos específicos y tiras de flujo lateral de *Cryptococcus* spp.

CAPITULO III

3. HIPOTESIS:

3.1 Hipótesis alterna

La utilización del panel BioFire FA-ME en LCR en pacientes con VIH/SIDA sin tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) es útil como herramienta diagnóstica cuando se le compara con métodos convencionales de diagnóstico en meningitis/encefalitis.

3.2 Hipótesis nula

La utilización del panel BioFire FA-ME en LCR en pacientes con VIH/SIDA sin TARAA no es útil como herramienta diagnóstica cuando se le compara con métodos convencionales de diagnóstico en meningitis/encefalitis.

CAPITULO IV

4. OBJETIVOS:

4.1. Objetivo primario

Evaluar la utilidad del panel BioFire FA-ME para el diagnóstico de neuroinfección en pacientes con VIH/SIDA sin TARAA.

4.2. Objetivos secundarios

Determinar los agentes causales microbianos de meningitis/encefalitis en una población con diagnóstico de VIH/SIDA sin TARAA en un hospital de tercer nivel del noreste de México.

Realizar un análisis de los costos del panel BioFire FA-ME contra los métodos convencionales de diagnóstico.

CAPITULO V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Lugar del estudio

El estudio será realizado en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” adscrito a la Universidad Autónoma de Nuevo León, tercer nivel de atención en los departamentos de Infectología, Urgencias Adultos, Medicina Interna, Neurología, Neurocirugía, Cirugía General, Cirugía Plástica, Ortopedia-Traumatología, Ginecología-Obstetricia y Terapias Intensivas.

5.2 Tamaño de muestra

Debido a que se trata de un estudio exploratorio (piloto) el cálculo será a conveniencia. Se incluirán 30 pacientes.

5.3 Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo. Para la investigación se realizará una búsqueda activa de los casos nuevos con sospecha de neuroinfección que cuenten con líquido cefalorraquídeo residual suficiente obtenido previo a la inclusión del estudio o que se vaya a obtener como parte de su abordaje y se conozcan con VIH/SIDA sin TARAA o que hayan sido diagnósticos en la hospitalización actual.

Los pacientes (toma y análisis de muestras) serán reclutados en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" adscrito a la Universidad Autónoma de Nuevo León, en los departamentos de Infectología, Urgencias Adultos, Medicina Interna, Neurología, Neurocirugía, Cirugía General, Cirugía Plástica, Ortopedia-Traumatología, Ginecología-Obstetricia y Terapias Intensivas.

De los pacientes que acepten participar en el estudio se recolectarán o completarán (exención del consentimiento informado; consentimiento oral; se explicaran las características del estudio, beneficios y la respuesta de los pacientes será registrada en el expediente clínico mediante el formato de exención del consentimiento informado, ver anexo VI) las siguientes muestras de líquidos corporales como parte de su abordaje diagnóstico convencional: LCR, muestra urinaria y muestra de sangre periférica.

El volumen sanguíneo recuperado será utilizado para hemocultivo, VDRL, carga viral VIH, linfocitos T CD4+ totales y porcentaje de linfocitos T CD4+. Mientras que la muestra de orina será utilizada para urocultivo.

Parte de la muestra de LCR (volumen residual) será enviada al laboratorio diagnóstico microbiológico de alta especialidad en el Servicio de Gastroenterología para su procesamiento respectivo, los estudios siguientes se procesarán a parte e independiente de los estudios convencionales que se hagan como rutina del paciente y cuando exista LCR residual para los mismo con prioridad en BioFire FA-ME. En este laboratorio se realizará el panel BioFire FA-ME, GeneXpert MTB/RIF y se realizaran estudios de PCR específicos de los patógenos específicos cuando el panel de meningitis encefalitis arroje un resultado positivo (cuando exista LCR residual). A todos los LCR residuales independientemente de de los resultados previos cuando exista muestra suficiente de LCR se realizara PCR para VEB, virus JC y CMV.

El LCR sera almacenado a -70° C cuando no se puedan realizar las pruebas de biología molecular de manera inmediata.

Tanto el panel BioFire FA-ME, GeneXpert MTB/RIF y los PCR de los estudios pareados necesarios serán parte exclusiva de la investigación y no representarán ningún costo para el paciente, el resto de los estudios se solicita como abordaje de pacientes con VIH y neuroinfección; dichos estudios serán solicitados a discreción del médico tratante.

Se realizarán todos los estudios de rutina que apliquen al tratamiento convencional del paciente y los resultados se revisarán en el expediente clínico.

Una vez incluidos los pacientes, se realizarán visitas médicas diarias hasta su egreso (duración aproximada de 20 minutos), para recabar el desenlace del paciente hasta su egreso. Se recabará la información del expediente médico para completar los anexos I, II y IV incluidos en el documento del protocolo.

Se documentará si el panel BioFire FA-ME identifica otras causas de infección adicionales a los métodos convencionales de diagnóstico solicitados por el médico tratante, se documentarán los casos de paneles negativos con GeneXpert MTB RIF positivos. Así como los casos con ambos estudios negativos

5.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación:

5.41 Criterios de inclusión

Pacientes con VIH/SIDA positivo sin tratamiento antirretroviral altamente activo con sospecha clínica de meningitis/encefalitis y que cumplan al menos un criterio A y uno B. Todos deben de cumplir el criterio C.

Criterio de inclusión A:

Al menos alguno de los siguientes signos o síntomas:

- Signos y síntomas: Fiebre, cefalea, rigidez de nuca alteración del estado de alerta, crisis convulsivas de nuevo inicio y/o datos clínicos de focalización.

Criterio de inclusión B:

Contar con al menos uno de los siguientes datos de laboratorio o gabinete:

- Hallazgos radiológicos en Tomografía Computarizada (TC) / Imagen por Resonancia Magnética (IRM) cráneo compatible con meningitis/encefalitis.
- LCR anormal (cualquiera de los siguientes):
 - >5 leucocitos por campo en LCR (punciones no traumáticas)
 - Tinciones de Gram, BAAR y/o tinta china positivas
 - V.D.R.L en LCR positivo
 - Glucosa <45 mg/dL
 - Proteínas >45 mg/dL
 - Lactato \geq 4 mmol/L

Criterio de inclusión C:

Ausencia de antifúngicos sistémicos, antibióticos sistémicos o antivirales con acción contra virus *Herpesviridae* por más de 24 horas previas a la inclusión (Ver excepciones del criterio E)

Criterio de inclusión E:

a) Situaciones clínicas, antibióticos y/o medicamentos permisibles:

Profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* con Trimetoprim/Sulfametoxazol 160/800 mg al día; 160/800 mg tres veces a la semana.

Profilaxis para *Mycobacterium avium complex* con Claritromicina 500 mg dos veces al día y/o Azitromicina 1200 mg a la semana o Azitromicina 600 mg dos veces a la semana.

Tratamientos sin actividad antimicrobiana o antiviral demostrada de uso regular por el paciente (ej. Captopril, Metformina, Bezafibrato)

5.42 Criterios de exclusión:

Contraindicación para realizar la punción lumbar (ej., hidrocefalia, datos de infección en sitio de punción lumbar, etc.).

Pacientes con patología neurológica previa de base (Ej., Enfermedad de Parkinson, Trastorno depresivo, Demencia vascular) que afecte una evaluación neurológica adecuada.

Pacientes con hallazgos clínicos compatibles con toxoplasmosis cerebral (Ig G Toxoplasma positivo con imagen en anillo con reforzamiento periférico en IRM en T2) y/o lesiones con efecto de masa en sistema nervioso central.

Ausencia de síntomas compatibles con meningitis/encefalitis: Fiebre, cefalea, rigidez de nuca, alteración del estado de alerta, crisis convulsivas, datos clínicos de focalización neurológica, hallazgos radiológicos en TC/IRM cráneo compatibles con meningitis/encefalitis y/o LCR normal.

Recibir antimicrobianos no permitidos dentro de los rangos establecidos previamente.

Tratamiento antirretroviral altamente activo previamente o en curso.

Negativa para participar en el estudio.

5.43 Criterios de eliminación:

Incapacidad de obtener las tres muestras biológicas del paciente incluido (líquido cefalorraquídeo, sangre periférica y orina).

Deseo del paciente o del responsable del paciente de abandonar el estudio una vez incluido al estudio.

5.5. Análisis estadístico

Se realizara estadística descriptiva y analítica de las variables recolectadas. Para la determinación de los verdaderos positivo (VP); se considera como VP cuando el resultado de BioFire FA-ME en LCR sea concordante con alguna otra prueba estándar de diagnóstico según sea el caso, se realizará un análisis de sensibilidad y especificidad cuando sea posible. Se determino la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La prueba de Chi cuadrado de Pearson fue utilizada para las categóricas de muestras independientes, mientras que para las variables numéricas no paramétricas y paramétricas se utilizo U de Mann-Whitney y T de Student respectivamente para realizar una comparacion entre metodos convencionales (tinciones y cultivos en LCR) de diagnostico contra BioFire FA-ME +/- Xpert MTB/RIF. Se considero estadísticamente significativo el valor de $p < 0.05$.

5.6 Aprobación por el comité de etica

Este trabajo fue evaluado y aprobado por el Comité de Etica en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, el cual quedo registrado en dicha Subdirección con la clave IF18-00006.

CAPITULO VI

6.0 RESULTADOS:

De noviembre 2017 a noviembre 2018 se realizo una búsqueda activa de casos de neuroinfección en todos los servicios del HU entre pacientes con VIH.

En este periodo se identificaron 59 casos con datos clínicos sugerentes de neuroinfección, de los cuales solo 28 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión (la principal causa de exclusión fue TARA A previo en el 36.6% de las veces).

La mayoría de los pacientes incluidos fueron hombres (82.1%) con una mediana de edad de 40.5 años (RIQ 28.7-47) de ellos el 75% de las veces el VIH fue diagnosticado de manera hospitalaria; su mediana de CV VIH y LTCD4+ fueron 197,898 (RIQ 33,001-361,599) copias/mL y 35.3 (RIQ 13.7-56.2) células/mL respectivamente. Todos los pacientes incluidos tuvieron al menos una manifestación clínica de neuroinfección siendo la alteración del estado de alerta el signo mas frecuente encontrado entre los pacientes en el 60.7%. Del total de las muestras de LCR recolectadas 27 (96.4%) tuvieron al menos una anormalidad, un caso con LCR normal, pero con resonancia magnética de cráneo anormal (solo el 46.4% tuvo algún estudio de neuroimagen compatible con neuroinfección). Las principales características de los pacientes y de sus muestras se resumen en la tabla 4.

En 24 (85.7 %) de 28 se pudo confirmar el diagnóstico microbiológico de neuroinfección mediante métodos de convencionales (tinciones y/o cultivos de LCR), BioFire FA/ME, Xpert MTB/RIF y/o algún otro método diagnóstico disponible en nuestro hospital.

Los métodos convencionales solo pudieron diagnosticar al 29.1% de los casos de neuroinfección confirmados comparado contra BioFire FA/ME y BioFire FA/ME + Xpert MTB/RIF en el 41.6 % ($p < 0.001$) y 54.1 % ($p < 0.001$) respectivamente (ver tabla 5).

Los principales microorganismos identificados en estos pacientes fueron VEB 12 casos (50%), *Cryptococcus neoformans* en 10 (41.6%) pacientes (tinta china positiva 6, cultivos positivos 7, BioFire FA ME positivos 8); en los casos de tinta china negativa se realizó antigenemia en LCR para *C. neoformans* la cual resulto positiva. Los 7 cultivos de LCR fueron identificados mediante MALDI-TOF como *Cryptococcus neoformans var. grubii* y 9 casos (37.5%) de virus JC.

Dos casos de CMV fueron identificados mediante BioFire FA/ME (1 caso no fue verificado por PCR debido que no se contaba con LCR residual y otro caso negativo mediante PCR; dos casos adicionales de CMV identificados por PCR en los cuales BioFire FA/ME fue negativo); uno de lo casos donde CMV fue identificado con BioFire FA/ME presento coinfección con *M. tuberculosis* identificada mediante Xpert MTB/RIF y presencia de VEB mediante PCR. Otros dos caso de TB en SNC fueron identificados mediante Xpert MTB/RIF (en uno de ellos solo se identifico TB en SNC mientras que el otro caso se identifico CMV y JC mediante PCR). Un caso histoplasmosis diseminada con un probable histoplasma en SNC fue documentado mediante antígeno urinario de histoplasma positivo, IgG toxoplasmosis negativo y biopsia de ganglio cervical con presencia de estructura levaduriformes compatibles con histoplasma (se documento JC y VEB en este caso con PCR). Por otra parte se identificaron 9 casos de JC y 10 casos de VEB total independientemente de otras coinfecciones (ver tabla 6).

En 4 pacientes no se identificó evidencia directa de algún microorganismo en LCR; sin embargo, todos los pacientes tenían manifestaciones clínicas de neuroinfección y LCR alterado y/o neuroimagen alterada.

6 de los 28 (21.4%) casos presentaron TB en nuestro estudio independientemente de su localización todos fueron identificados mediante Xpert MTB/RIF: 3 LCR, 1 aspirado traqueal y 1 LBA y 1 biopsia intestinal. Ninguno presentó resistencia a rifampicina. Los 3 casos confirmados fuera del SNC presentaron datos clínicos y radiológicos de neuroinfección pero el Xpert MTB/RIF y métodos convencionales para detección de micobacterias en LCR fueron negativos.

El 54.1% tuvo algún tipo de coinfección (ver tabla 6). La sobrevida hospitalaria fue del 71.4% entre los participantes del estudio. BioFire FA/ME diagnóstico 3 (12.5%) casos no detectados por métodos convencionales, en dichos casos el médico tratante realizó cambios al manejo establecido.

CAPITULO VII

7.0 DISCUSIÓN:

En nuestro estudio BioFire FA/ME resulto ser de mayor utilidad que los métodos convencionales de diagnóstico en la población con VIH sin TARAA; al comparar nuestros resultados contra estudios en población general encontramos una tasa de resultados positivos del 35.7 % vs población general 8.7%¹⁵. Lo que indica que este tipo de pruebas pudieran mejorar su rendimiento diagnóstico si se selecciona un tipo de población específica en el contexto de sospecha de neuroinfección.

En este estudio los métodos convencionales de diagnóstico identificaron al agente etiológico en solo el 17.8 %. Esto pudiera explicarse en parte al inmunocompromiso de nuestros pacientes y a la sensibilidad de estas pruebas *per se*.

Previamente se ha evaluado la utilidad de BioFire FA/ME en pacientes con VIH en Uganda, durante un primer episodio de meningitis (58% de resultados positivos); sin embargo, no realizaron una estratificación en base a TARAA previo, manifestaciones clínicas y/o paraclínicas. Así mismo en nuestro estudio solo incluimos casos de un primer episodio de meningitis/encefalitis a diferencia de ese estudio donde incluyeron casos de recurrencia, dichos resultados contrastan con nuestro estudio en el cual la proporción de resultados positivos con BioFire FA/ME fue menor²⁴.

El añadir Xpert MTB rutinario en esta población al panel BioFire FA/ME independientemente de la sospecha clínica inicial, incremento la tasa de detección en un 12.5%. Otros autores también han reportado que un proporción importante de pacientes con VIH con sospecha de neuroinfección y con resultado de BioFire negativo en LCR tienen un diagnóstico de TB meníngea de forma frecuente²⁴.

Algo muy interesante de señalar es que en el 21.4 % de nuestros pacientes se demostró evidencia de TB pulmonar (dos 7.1%) y/o extrapulmonar (tres SNC 10.7%, uno intestinal 3.5%) de estos últimos, 3 (10.7 %) pacientes tuvieron datos clínicos y

radiológicos sugerentes de TB en SNC sin embargo las pruebas convencionales y/o el Xpert MTB/RIF resultaron negativas esto probablemente debido a la baja sensibilidad de dichos estudios en LCR la cual en estudios recientes es del 62% incluso cuando la técnica es optimizada, esto en un entorno donde la tuberculosis es un problema frecuente como en el nuestro es importante considerarlo²⁶.

Se pudo verificar lo publicado previamente con relación a la sensibilidad y especificidad de BioFire FA/ME en meningitis por criptococosis donde encontramos una sensibilidad y especificidad del 100% durante un episodio inicial¹⁶.

Este estudio presenta varias debilidades dentro de las principales se encuentran el reducido tamaño de muestra. Así como la no utilización de cultivos líquidos para micobacterias de forma rutinaria en nuestro centro.

Otra debilidad sugerida por otros autores en estudios similares es la no realización sistemática de estudios para arbovirus y/o coccidioidomicosis debido a que nuestro centro es un área endémica de dichas patologías¹⁸.

No se pudo evaluar adecuadamente la sensibilidad y especificidad de BioFire FA/ME para CMV debido a que no en todos se contaba con LCR (dos pacientes) residual para realizar pruebas pareadas. Sin embargo BioFire FA/ME no detectó 2 casos de CMV que si detectó PCR para CMV lo que sugiere que pudiera tener limitaciones para la identificación de este microorganismo en este tipo de pacientes. Esto es importante remarcarlo porque existen casos reportados en la literatura donde esta aplicación puede tener falsos negativos y/o positivos con consecuencias importantes²⁰.

Dentro de las fortalezas se encuentra el tipo de diseño, ya que la sospecha de neuroinfección fue verificada por al menos dos médicos (uno de ellos necesariamente un residente de Infectología). Por otra parte, todos los pacientes incluidos en el estudio debían de tener al menos un dato clínico de neuroinfección

mas una muestra de LCR alterado y/o TAC/IRM de cráneo compatibles con neuroinfección. Dichos datos soportan fuertemente la presencia de neuroinfección incluso entre aquellos casos donde no se pudo identificar algún agente etiológico específico, en nuestro estudio la tasa de no detección de un agente específico fue del 14.2 %.

Así mismo no se permitió el ingreso de pacientes que hubieran recibido antibióticos sistémicos por mas de 24 horas y/o TARAA previo a la recolección de LCR esto para evitar alterar el estudio. Dichas características no habían sido consideradas en los estudios previamente publicados entre pacientes con VIH/SIDA. Otra fortaleza es que fue un estudio prospectivo a diferencia de otros estudios en los cuales se han limitado a realizar la prueba en pacientes con diagnóstico confirmado de neuroinfección¹⁶.

Por ultimo parte hasta donde tenemos conocimiento, el estudio presentado es el primero en realizar pruebas simultaneas de patogenos que no detecta BioFire FA/ME para tratar de definir cual de todas las pruebas disponibles es la mejor de manera inicial en pacientes con VIH/SIDA sin TARAA. En relación a este punto a diferencia de otros estudios en la misma población los agentes causales de meningitis-encefalitis mas frecuentemente identificados fueron VEB, *C. neoformans* y virus JC (en estudios previos se utilizo la versión no comercial de BioFire FA/ME que si incluía VEB y no buscaban virus JC de manera intencionada)^{16, 25}.

Sin embargo la deteccion de VEB y virus JC en LCR debido a la ausencia de tratamiento específico y/o difícil interpretación deben de ser tomadas con cautela, ya que los pacientes con exposición previa a VEB pueden presentar excreción viral intermitente y/o asociarse a linfomas en un 30-100%, en nuestro estudio en ninguno de los casos se documento linfoma²⁷.

CAPITULO VIII

8.0 CONCLUSIONES:

La utilización del panel BioFire FA-ME en LCR en pacientes con VIH/SIDA sin TARAA es útil como herramienta diagnóstica cuando se le compara con métodos convencionales de diagnóstico en meningitis/encefalitis.

Los principales agentes causales de meningitis-encefalitis en nuestra población fueron VEB, *Cryptococcus neoformans* y virus JC.

Debe de evaluarse la utilidad de esta prueba diagnostica en pacientes con VIH/SIDA y sospecha de neuroinfección después de un estudio inicial como tinta china negativa y/o antigenemia para *Cryptococcus neoformans* en lugares donde los recursos son limitados.

CAPITULO IX

9.0 ANEXOS

9.1 Hoja de escrutinio en paciente con VIH/SIDA y sospecha de neuroinfección (ANEXO I)

Sección a):

Nombre del paciente: _____ Edad: _____

Número de registro: _____

Toma y hora recolección de LCR: _____

Toma y hora de recolección de muestra urinaria: _____

Toma y hora de recolección de muestra sanguínea: _____

Teléfono móvil y fijo del paciente: _____

Fecha del escrutinio de Meningitis/Encefalitis: _____

Servicio donde se hace el escrutinio: _____

Fecha del diagnóstico de VIH (ej., mes, año): _____

Sección b):

Recibe tratamiento antirretroviral (ej., si, Atripla): _____

Recibe TMP/SMX 160/800 mg/QD o tres veces a la semana; Claritromicina 500 mg/BID; Azitromicina 1200 mg a la semanas o 600 mg dos veces a la semana: (ej., Si, TMP/SMX mg/QD): _____

Consumo de otros medicamentos I (siempre preguntar Aciclovir, Valaciclovir, Valganciclovir, Fluconazol, Itraconazol (ej., Si, Fluconazol 200 mg QD): _____

Consumo otros medicamentos distintos a los preguntados previamente (ej., Si, Metformina 850 mg TID): _____

Sección c):

Evaluación clínica ¿El paciente presenta alguno de los siguientes signos o síntomas?

Fiebre (Si/No): _____, cefalea (Si/No): _____, rigidez de nuca (Si/No): _____, alteración del estado de alerta (Si/No): _____, algún otro signo meníngeo (Si/No; ej. Si, kerning positivo): _____

Sección d):

Hallazgos radiológicos en TC/IRM cráneo compatibles con meningitis/encefalitis (Si/No ej., Realce meníngeo): _____

LCR anormal (ej., Si, Leucocitos por campo ;100, predominio de neutrófilos, tinción de Gram positiva): _____

9.2 Hoja de recolección de datos de pacientes incluidos al estudio: Evaluación del panel BioFire FilmArray meningitis-encefalitis en pacientes con Virus de la Inmunodeficiencia Humana sin tratamiento antirretroviral altamente activo (ANEXO II)

Sección a):

Nombre del paciente: _____ Edad: _____

Número de registro: _____

Toma y hora recolección de LCR: _____

Toma y hora de recolección de muestra urinaria: _____

Toma y hora de recolección de muestra sanguínea: _____

Teléfono móvil y fijo del paciente: _____

Fecha de diagnóstico de Meningitis/Encefalitis: _____

Fecha de ingreso al hospital (hoja de ingreso): _____

Días al diagnóstico: _____

Servicio donde se identificó al paciente: _____

Sección b):

Datos clínicos al momento del diagnóstico de Meningitis/Encefalitis (contestar como si, no, desconocido y/o especificar hallazgos de TC/IRM cráneo) y agregar tiempo de evolución en días (ej.: si, dos días):

Fiebre: _____

Cefalea: _____

Rigidez de nuca: _____

Alteración del estado de alerta: _____

Algún otro signo meníngeo: _____

Sección c)

Hallazgos radiológicos en TC/IRM cráneo compatibles con meningitis/encefalitis:

LCR anormal (ej., Si, Leucocitos por campo ;100, predominio de neutrófilos, tinción de Gram positiva): _____

Sección d):

Antimicrobianos utilizados *no permitidos* (dosis, numero de dosis administradas previo a la toma de LCR y hora primera y última dosis administrada); si no se administró antimicrobiano previo a toma de muestra de LCR especificar; ej., Ceftriaxona 2g IV dosis única; hora de primera y única dosis 14:00 horas):

Antimicrobianos utilizados permitidos (ej., TMP/SMX 160/800 mg QD, fecha de inicio hace una semana): _____

Fecha de diagnóstico de VIH y método de diagnóstico: (ej., 25 de abril 2017, ELISA VIH): _____

Carga viral al diagnóstico: _____

LTCD4+ totales:

Porcentaje de linfocitos CD4: _____

Presencia de otras infecciones oportunistas al momento de la infección por VIH hasta el momento del diagnóstico de meningitis/encefalitis: _____

Comorbilidades distintas al VIH-SIDA al momento del diagnóstico:

9.3 Información general del fabricante del sistema BioFire FilmArray Meningitis/Encefalitis (ANEXO III)

FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel

(Panel Meningitis/Encefalitis)

1 prueba. 14 patógenos. Todo en aproximadamente una hora:

<http://www.biofire.com/products/the-filmarray-panels/>

Bacterias	Virus	Levaduras
<i>Escherichia coli</i> K1	Citomegalovirus (CMV)	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	Enterovirus (EV)	
<i>Listeria monocytogenes</i>	Virus Herpes Simple (VHS-1)	
<i>Neisseria meningitidis</i>	Virus Herpes Simple 2 (VHS-2)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Virus Herpes Humano 6 (VHH-6)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Parecovirus humano (PCV)	
	Virus Varicella Zoster (VHZ)	

9.4 Resultados de BioFire FilmArray/ME y de estudios complementarios (ANEXO IV)

Sección a)

Nombre del paciente: _____ Edad: _____

Registro: _____ Fecha del BioFire FA/ME: _____

Sección b):

Microorganismo	FA ME			PCR específico			Cultivo LCR			HC	UC	Antígenos urinarios		
	P	N	NR	P	N	NR	P	N	NR			P	N	NR
<i>E. coli</i> K1														
<i>H. influenzae</i>														
<i>L. monocytogenes</i>														
<i>N. meningitidis</i>														
<i>S. agalactiae</i>														
<i>S. pneumoniae</i>														
CMV														
Enterovirus														
VHS-1														
VHS-2														
VHH-6														
<i>Parecovirus humano</i>														
VVZ														
<i>Cryptococcus spp.</i>														
Anotar resultados positivos distintos a lo anterior														
Notas del caso:														
Otros PCR: <i>Virus Dengue</i> , <i>Virus del Nilo Oriental</i> , <i>VEB</i> , <i>Virus JC</i> , <i>Coccidioides immitis</i> . Otros II: Serología <i>VEB</i> , <i>VDRL</i> .														
Carga viral (fecha):														
Linfocitos CD4 y porcentaje (fecha):														

9.5. Procedimientos para el manejo y disposición final de cultivos y/o muestras biológicas (ANEXO V)

9.51 Fases de manejo de residuos

Debe aplicar en las diferentes áreas generadoras de residuos peligrosos biológico-infecciosos.

9.52 Fases de manejo interno

Identificación y Clasificación de los residuos generados Con base a lo indicado en el precepto legal, la NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, la clasificación de los residuos peligrosos biológico-infecciosos deberá realizarse de la siguiente manera:

9.521 Bolsa roja

Sangre: unidades de sangre total, hemoderivados. Cultivos y cepas: materiales desechables utilizados en el procesamiento de cepas microbianas. No anatómicos: bolsas que contengan sangre líquida y/o hemoderivados. Materiales de curación desechables que se encuentren saturados o goteando sangre líquido, cefalorraquídeo, pericárdico, sinovial, pleural y peritoneal. Materiales desechables con secreciones utilizadas para el diagnóstico de tuberculosis, fiebre hemorrágica y cualquier otra nueva enfermedad infecciosa determinada por la Secretaría de Salud, mediante boletín epidemiológico.

9.522 Bote gris

Residuos Inorgánicos (Bolsa transparente). Envases de refresco, agua, yogurt. Vidrio. Envolturas en general. Latas de aluminio. Platos y vasos desechables. Papel.

9.523 Bote verde






Residuos Orgánicos (Bolsa transparente). Restos de alimentos en general. Residuos de café. Flores secas. Hojas de tamal.

9.524 Bote para vidrio

Vidrio. Laminillas de muestras fijadas (no en fresco). Material roto de laboratorio, previa esterilización en caso de estar contaminados. Frascos rotos o enteros.

9.525 Separación y envasado de los residuos generados

Se deberán separar y envasar los residuos peligrosos biológico infecciosos generados de acuerdo a sus características físicas y biológico infecciosas, en los insumos establecidos en el cuadro siguiente, de acuerdo a lo indicado por la normatividad aplicable, estableciendo bolsa roja o amarilla con logotipo de riesgo biológico infeccioso y contenedores herméticos para el envasado de residuos líquidos, así como contenedores rígidos para el envasado de los residuos punzocortantes, siendo descriptivo el cuadro que a continuación se presenta:

TIPO DE RESIDUOS	ESTADO FISICO	ENVASE Y CARACTERISTICAS DEL ENVASE
<p>→ SANGRE </p> <p>→ CULTIVOS Y CEPAS </p> <p>→ NO ANATOMICOS </p>	<p>SOLIDO →</p> <p>LIQUIDO →</p>	<p> Bolsa de plástico color rojo. Calibre mínimo 200</p> <p> Recipiente rígido con tapa hermética</p>
<p>→ PATOLOGICOS </p>	<p>SOLIDO →</p> <p>LIQUIDO →</p>	<p> Bolsa de plástico color amarillo. Calibre mínimo 300.</p> <p> Recipiente rígido con tapa hermética</p>
<p>→ PUNZOCORTANTES </p>	<p>SOLIDO →</p>	<p> Recipiente rígido. De Polipropileno resistente a fracturas con una resistencia mín. De penetración de 12.5 N</p>

La norma aplicable para el manejo de los residuos peligrosos biológico-infecciosos, establece que los insumos empleados para su envasado deben cumplir con una serie de características que permita su identificación, envasado seguro y que al momento de su tratamiento por métodos fisicoquímicos la generación de contaminantes sea lo más baja posible.

Al momento de realizar el envasado de los residuos se deberá vigilar que los insumos no se rebasen a más del 80% de su capacidad, que los envases no sean reutilizados ya que son desechables. No se deberá compactar los residuos durante la fase de envasado y se abstendrá evitar mezclar diferentes clases de residuos en un solo envase.

Fase de recolección y transporte interno Esta fase consiste en retirar los residuos de las áreas de generación y concentrarlos en los cuartos sépticos para su posterior traslado al área de almacenamiento temporal. La recolección interna se encuentra a cargo de personal capacitado y se debe realizar diariamente en un horario fijo, si es necesario se deberá llevar a cabo más de una vez al día. El traslado de los residuos hacia el almacén temporal deberá efectuarse siguiendo una ruta de recolección interna, en la cual debe evitarse el paso por áreas muy concurridas. Para la recolección se utilizarán carritos de recolección rojos para el transporte interno de residuos peligrosos biológico-infecciosos. El personal que realiza la recolección interna de los residuos peligrosos biológico-infecciosos, deberá contar con el equipo mínimo de protección, el cual consiste en:

- Uniforme completo (overol, gorra y botas industriales).
- Cubrebocas.
- Guantes de látex.
- Goggles (En caso de manejar residuos líquidos).
- Guantes de carnaza (sólo el personal encargado del traslado interno).

Las precauciones que el personal encargado de la recolección y traslado interno debe considerar son:

- No manipular el contenido de los envases.
- No abrir los recipientes rígidos herméticos y/o punzocortantes.
- No compactar los residuos.
- La forma de cargar las bolsas con residuos debe ser tal que evite tener contacto directo con el cuerpo del personal que realiza la recolección.
- No desviarse de la ruta de recolección de residuos establecida.

9.526 ALMACENAMIENTO TEMPORAL

Los residuos recolectados en el área de generación son depositados en el almacén temporal de residuos peligrosos y el personal responsable de la recolección interna y traslado al área de almacenamiento temporal, los pesa y registra los datos correspondientes a esta actividad en la bitácora de entrada y salida de residuos peligrosos biológico-infecciosos del almacén temporal.

Los residuos recibidos en esta área serán almacenados temporalmente, hasta ser entregados a la empresa de recolección externa para su traslado a la planta de tratamiento.

El Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” es un generador de nivel III, por lo que el tiempo máximo de permanencia de los residuos en el almacén temporal de acuerdo con lo indicado por la normatividad aplicable, serán 7 días. Los residuos patológicos deberán ser refrigerados a una temperatura de 4°C.

9.53 Manejo externo

9.531 Recolección y transporte externo

Los residuos serán entregados a una empresa de recolección y transporte externo, especializada y autorizada por la Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT) y por la Secretaría de Comunicaciones y Transportes (SCT), para realizar estas actividades.

La entrega, se acompañará por el manifiesto de entrega, transporte y recepción de residuos peligrosos, mismo que será emitido por la empresa de recolección. Una vez que los residuos sean entregados a la planta de tratamiento, el original del manifiesto será regresado al Instituto Nacional de Perinatología, con los datos y sello de la planta tratadora. Con dichos requisitos cumplidos se cuenta con el documento oficial que ampara el correcto manejo de los residuos.

9.54 Tratamiento

El tratamiento de residuos peligrosos biológico-infecciosos es el procedimiento físico o químico al que se somete un residuo peligroso con el fin de eliminar las características infecciosas, el método de tratamiento debe garantizar la eliminación de microorganismos patógenos y hacer irreconocible a los residuos para su posterior disposición final.

Los residuos deben ser tratados en una empresa especializada y con autorización vigente, por la Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT), mediante la presentación de un protocolo de pruebas previamente determinado y aceptado.

El tipo de tratamiento para los residuos con características peligrosos biológico infecciosos de los grupos de cepas y cultivos, sangre, no anatómicos y punzocortantes puede ser físico o químico, sin embargo, los residuos de tipo patológico deben ser eliminados exclusivamente por incineración o inhumación, a excepción de aquellos que estén destinados a fines terapéuticos o de investigación.

9.55 Disposición final

La última fase del manejo de los residuos peligrosos biológico-infecciosos es la etapa de disposición final, que se considera a la acción de depositar permanentemente los residuos en sitios y condiciones adecuadas para evitar daños al ambiente y a la salud. Por lo que una vez tratados, los residuos peligrosos biológico-infecciosos, serán destinados como residuos no peligrosos, mediante su depósito a rellenos sanitarios o en sitios autorizados por las autoridades correspondientes.

9.6 Formato de asentimiento oral (ANEXO VI):

Monterrey, Nuevo León a ____ de _____ de 2018

Por medio de la presente se hace constar que se solicito al paciente _____ con el registro _____, su asentimiento verbal para utilizar el LCR residual que ya había sido tomada como parte como parte del diagnóstico y/o tratamiento dictaminado por su medico tratante; así como su almacenamiento.

El paciente acepto entrar al protocolo IF18-00006 “Evaluación del panel BioFire FilmArray meningitis-encefalitis en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida sin tratamiento antirretroviral altamente activo” y que sus datos y muestras biológicas fueran utilizadas por los investigadores como esta descrito en el protocolo aprobado por el Comité de Ética en Investigación de esta institución.

Atentamente

Dr. Juan Carlos Rodríguez Aldama

Coinvestigador

CAPITULO X

10.0 BIBLIOGRAFIA:

1. Phan AD, Benchetrit L, Jacobs FM. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet*. 2017 Apr 22;389(10079):1609-1610.
2. Heli Harvala, Peter Simmonds. Viral meningitis: epidemiology and diagnosis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Nov;16(11):1211-1212.
3. John E. Bennett, Raphael Dolin and Martin J. Blaser. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition). ISBN: 978-1-4557-4801-3.
4. Bhimraj A. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults: An evidence-based review. *Cleve Clin J Med* 2012 Jun;79(6):393-400.
5. Adriano GA and Melvin IM. Recent advances in the treatment of meningitis, including steroids. *Current opinion in infectious diseases* 1991; 4: 491-499.
6. Sharon ES, Kevin ET and Jayna HL. How Do I Perform a Lumbar Puncture and Analyze the Results to Diagnosis Bacterial Meningitis? *JAMA*, October 25, 2006—Vol 296, No. 16.
7. Smith SV and Forman DT. Laboratory analysis of cerebrospinal fluid. *Clin Lab Sci*. 1994; 7:32-38.
8. Straus SE, Thorpe KE and Holroyd LJ. How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnosis bacterial meningitis? *JAMA* 2006 Oct 25;296(16):2012-22.
9. Kassutto S, Sax PE. HIV and syphilis coinfection: trends and interactions. *AIDS Clin Care*. 2003 feb;15(2):9-15.
10. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1).
11. Radha Rajasingham, Joshua Rhein, Kate Klammer, et al. Epidemiology of Meningitis in an-HIV-Infected Ugandan Cohort. *Am J Trop Med Hyg*. 2015 feb;92(2):274-9.
12. Van Veen KEB, Brouwer MC, Van der Ende A, Van de Beek D, Bacterial meningitis in patients with HIV: A population-based prospective study, *Journal of Infection* (2016), doi: 10.1016/j.jinf.2016.01.001.
13. Jennifer A Veltman, Claire C Bristow and Jeffrey D Klausner. Meningitis in HIV-positive patients in sub-Saharan Africa: a review. *Journal of the International AIDS Society* 2014, 17:19184.

14. Nathan C Bahr and David R Boulware. Methods of rapid diagnosis for the etiology of meningitis in adults. *Biomark Med.* 2014; 8(9): 1085–1103.
15. Amy L. Leber, Kathy Everhart, Joan-Miquel Balada-Llasat, et al. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol.* 2016; 54:2251–2261.
16. Joshua Rhein, Nathan C Bahr, Andrew C Hemmert, et al. Diagnostic Performance of a Multiplex PCR assay for meningitis in an HIV-infected population in Uganda. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016 March; 84(3): 268–273.
17. Joshua Rhein, Bozena M Morawski, Kathy Huppler Hullsiek et al. Efficacy of adjunctive sertraline for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: an open-label dose-ranging study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 809–18.
18. Susan H. Wootton, Elizabeth Aguilera, Lucrecia Salazar, et al. Enhancing pathogen identification in patients with meningitis and a negative Gram stain using the BioFire FilmArray® Meningitis/Encephalitis panel. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016 March; 84(3): 268–273.
19. Harbir Singh Arora, Basim Isa Asmar, Hossein Salimnia, et al. Enhanced Identification of Group B *Streptococcus* and *Escherichia coli* in Young Infants with Meningitis Using the BioFire Filmarray Meningitis/Encephalitis Panel. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Jul;36(7):685-687.
20. Carlos A. Gomez, Benjamin A. Pinsky, Anne Liu and Niaz Banaei. Delayed Diagnosis of Tuberculous Meningitis Misdiagnosed as Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis with the FilmArray Syndromic Polymerase Chain Reaction Panel. *Open Forum Infect Dis.* 2016 Dec 7;4(1): ofw245.
21. Chun Kiat Lee, Lily Chiu, Gabriel Yan et al. False negative results caused by erroneous automated result interpretation algorithm on the FilmArray 2.0 instrument. *Clin Chem Lab Med.* 2017 Aug 1.
22. J.M. Koshy, S. Mohan, D. Deodhar, et al. Clinical diversity in central nervous system cryptococcosis. *IJID* April 2016. Volume 45, Supplement 1, Page 314
23. <http://www.biofiredx.com/products/the-filmarray-panels/>
24. http://www.biomerieux.es/sites/subsidiary_es/files/me_panel_info_sheet_es_int.pdf

25. Sarah Bridge, Kathy Huppler Hullsiek, Richard Kwizera et al. Diagnostic utility of multiplex PCR in an HIV-Infected population with meningitis. 25th CROI 2018. Abstract eBook.

26. Vinod B. Patel, Grant Theron, Laura Lenders et al. Diagnostic Accuracy of Quantitative PCR (Xpert MTB/RIF) for Tuberculous Meningitis in a High Burden Setting: A Prospective Study. PLoS Med 10(10): e1001536.

27. Kieron Dunleavy and Wyndham H. Wilson. How I treat HIV-associated lymphoma. Blood. 2012;119(14): 3245-3255.

CAPITULO XI

11.0 FIGURAS Y TABLAS:

Tabla 1. Relación entre patógenos bacterianos comunes y factores predisponentes para meningitis. Adaptado de Mandell et al ³ .	
Edad y/o factor predisponente	Patógeno bacteriano
Edad <1 mes	<i>Streptococcus agalactiae, Escherichia coli, Listeria monocytogenes</i>
1-23 meses	<i>Streptococcus agalactiae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae,</i>
2-50 años	<i>Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis</i>
>50 años	<i>Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes, bacilos Gram negativos aerobios</i>
Pacientes inmunocomprometidos	<i>Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes, bacilos Gram negativos aerobios (incluido Pseudomonas aeruginosa)</i>
Fractura de base del cráneo	<i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Streptococcus betahemolíticos del grupo A</i>
Trauma craneal; después de neurocirugía	<i>Staphylococcus aureus, Staphylococcus coagulasa negativa (especialmente Staphylococcus epidermidis), bacilos Gram negativos aerobios (incluido Pseudomonas aeruginosa)</i>

Estado inmune	Leucocitos (mm ³)	Proteínas (g/dl)	Glucosa (g/dl)
VIH+	100 +/- 158.532	136.73 +/- 139.82	46.76 +/- 23.39
Inmunocomprometidos VIH-	36.88 +/- 92.43	62.67 +/- 51.11	98.4 +/- 59.61
Inmunocompetentes	32.5 +/- 62.05	152.29 +/- 218.24	59.33 +/- 46.87
Total	71.76 +/- 132.1	122.05 +/- 143.326	57.19 +/- 38.915
Valor de p	0.324	0.196	0.213

Tabla No.2. Características de LCR de pacientes con criptococosis meníngea adaptado de JM Koshy et al²².

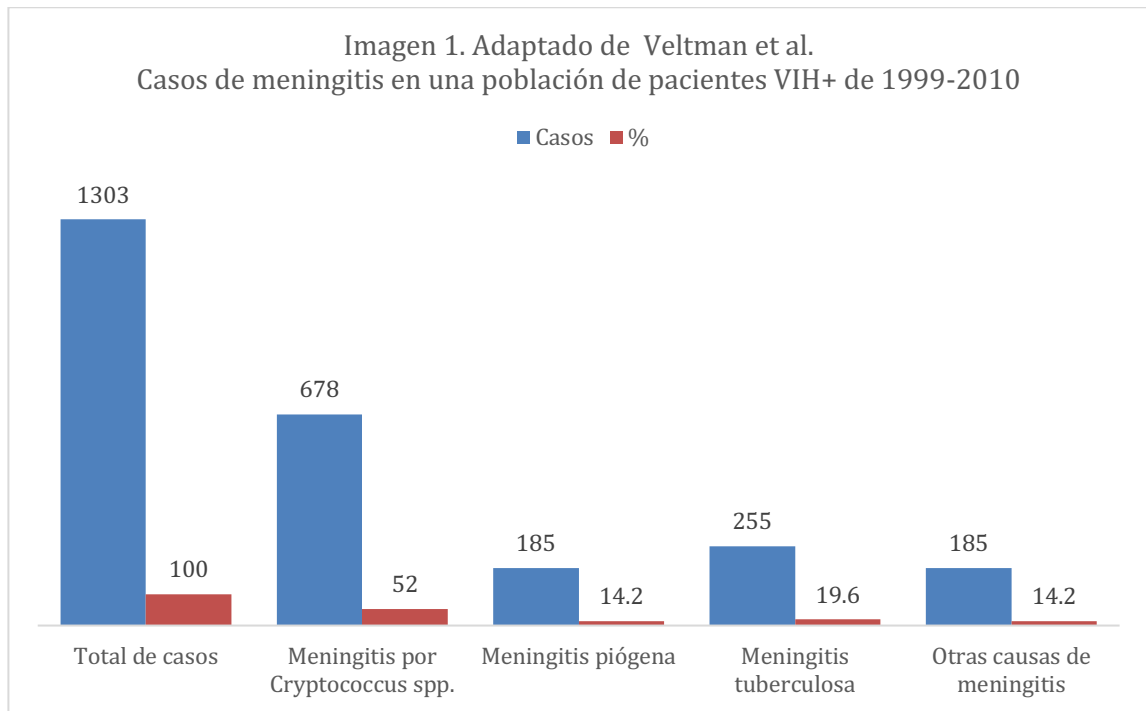


Tabla No. 3. Resultados de pruebas moleculares entre personas con o sin causa conocida de meningitis

Etiología	Total (N=117)	Meningitis por <i>Cryptococcus</i> spp.	Meningitis tuberculosa
VEB	42	21	3
VEB + CMV	3	2	0
CMV	2	0	0
Virus JC	3	2	0
Toxoplasma	3	1	0
VEB + Virus JC	3	2	1
VEB + VVZ	1	0	0
CMV + Toxoplasma	1	0	0
BK	1	0	0
Enterovirus	0	0	0
Negativos	58	26	0

VEB= Virus de Epstein–Barr; CMV= Citomegalovirus; Virus JC= Virus John Cunningham virus; VVZ= Virus Varicela Zoster.

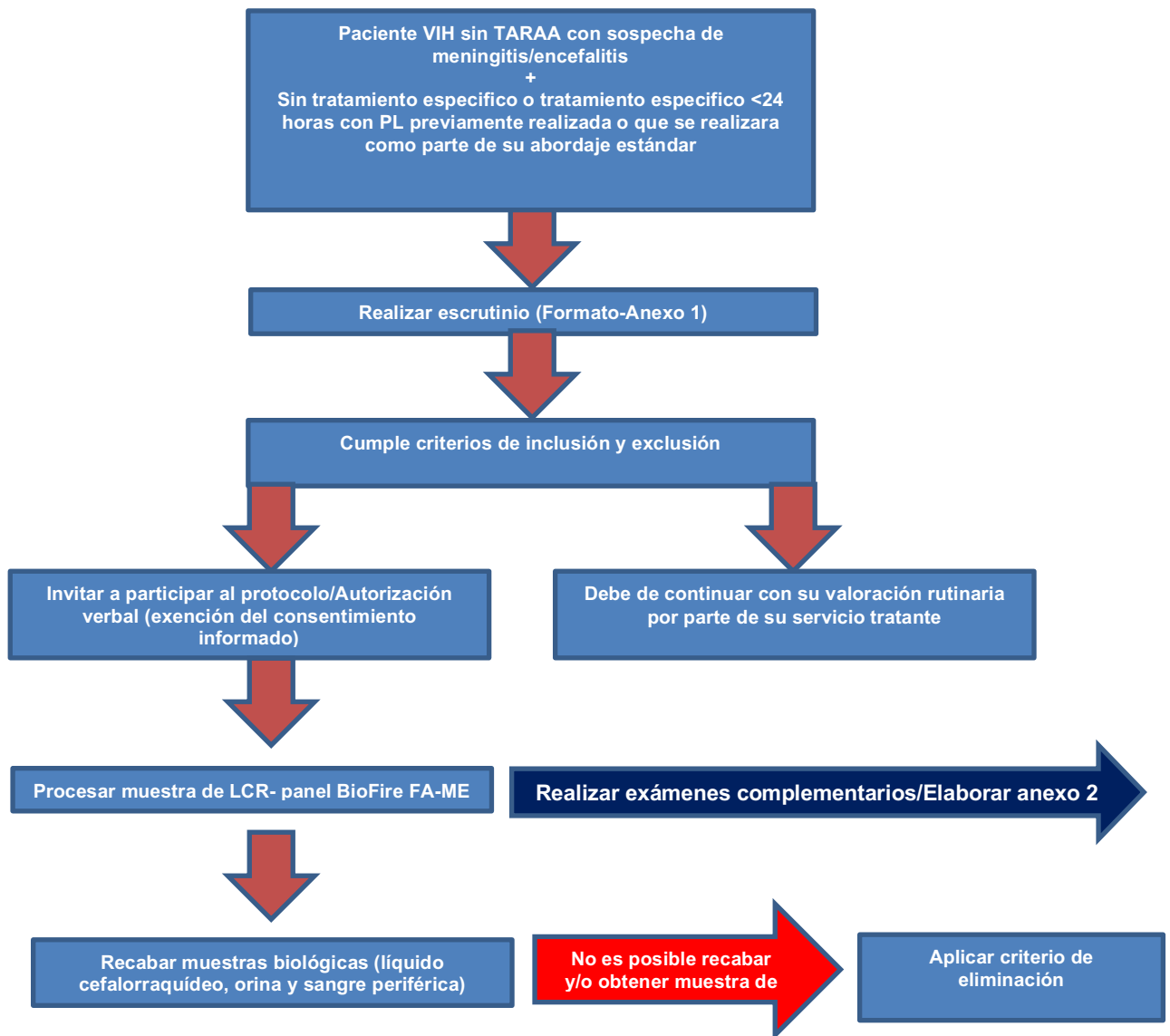


Figura 2. Diseño del estudio: Evaluación del panel BioFire FilmArray en pacientes con VIH/SIDA sin tratamiento antiretroviral altamente activo (TARAA).

Tabla 4. Características de los pacientes incluidos en el protocolo IF18-00006

	Variables	Todos los pacientes N=28	Pacientes con BF positivo n=10	Pacientes con BF negativo n=18	Valor de p
Características demográficas	Hombres (%)	23 (82.1)	8 (80)	15 (83.3)	0.825
	Edad mediana (RIQ)	40.5 (29.25- 45.0)	41.0 (28.75- 47.0)	39 (28.75- 47.0)	0.609
Características relacionadas al momento del diagnóstico de VIH	Diagnóstico reciente de VIH dentro de la hospitalización actual (%)	21 (75)	7 (70)	14 (77.8)	0.410
	CV VIH-1 mediana, copias/mL (RIQ)	197,898 (47,078.5- 450,284.2)	206,796 (206,796- 517,923)	189,000 (33,001- 361,599)	0.682
	LTCD4+T mediana células/mL (RIQ)	35.3 (16.5- 191.5)	17(13.7- 56.2)	96(21- 303)	0.095
Características clínicas al momento del diagnóstico de neuroinfección	Cefalea (%)	13 (46.4)	5 (50)	8 (44.4)	0.778
	Fiebre (%)	3 (10.7)	1 (10)	2 (11.1)	0.927
	Alteración del estado de alerta (%)	17 (60.7)	8 (80)	9 (50)	0.119
	Parálisis de nervios craneales (%)	4 (14.3)	1 (10)	3 (15)	0.629
	Disminución de la agudeza visual y/o retinitis (%)	4 (14.3)	0 (0)	4 (22.2)	0.107
	Crisis convulsivas (%)	3 (10.7)	1 (10)	2 (11.1)	0.927
Laboratorios centrales al momento del diagnóstico de neuroinfección	Hemoglobina mediana (RIQ)	11.2 (9.7- 13.6)	10.9 (9.6- 11.9)	11.8 (9.6- 13.9)	0.356
	Leucocitos mediana (RIQ)	7.6 (4.4- 9.2)	6.9 (3.8- 8.5)	7.7 (4.8- 9.5)	0.839
	Plaquetas mediana (RIQ)	253.5 (212.2- 334.2)	256 (218.2- 307.7)	252 (111.9- 385.5)	0.949
	Creatinina mediana (RIQ)	0.8 (0.7- 0.9)	0.7 (0.6- 0.9)	0.8 (0.7- 1.2)	0.89
	BUN mediana (RIQ)	13 (8.2- 18.5)	9.5 (7.7- 13.7)	15 (9- 27.2)	0.64
	Sodio mediana (RIQ)	134 (130.5- 137.7)	134.1 (130.1- 139.2)	134 (130.1- 136.2)	0.823
	DHL mediana (RIQ)	195 (144- 348)	178.5 (149.2- 277.5)	203 (124- 390)	0.892
	VDRL sérico positivo (%)	6 (21.4)	1 (10)	5 (27.7)	0.272
Características generales del LCR al momento del	Leucocitos en LCR media (min- máx.)	48.5 (0- 395)	47 (0- 395)	49.4 (0- 292)	0.981

diagnóstico de neuroinfección	Glucosa en LCR mediana (RIQ)	36 (25.5-41.7)	35.5 (23.7-40.2)	36 (26-43)	0.759
	Lactato en LCR mediana (RIQ)	2.6 (1.7-3.2)	2.9 (2.2-3.6)	2.4 (1.3-3)	0.079
	Proteínas en LCR mediana (RIQ)	59 (28.7-94.2)	66 (35.5-97.5)	48.6 (24.7-98.5)	0.191
Tinciones y cultivos en LCR al momento del diagnóstico de neuroinfección	BAAR en LCR	0	0	0	-
	Cultivo Löwenstein Jensen (%)	0	0	0	-
	Tinta china positiva (%)	6 (21.4)	6 (60)	0	<0.001
	Cultivo de bacterias en LCR (%)	0	0	0	-
	Cultivo de hongos en LCR (%)	7 (25)	7 (70) ^a	0	<0.001
Otros estudios microbiológicos al momento de diagnóstico de neuroinfección	VDRL en LCR positivo (%)	3 (10.7)	1 (10)	2 (11.1)	0.253
	Hemocultivos (%)	1 (3.5)	1 (10) ^a	0	0.187
	Urocultivó (%)	2 (7.4)	1 (10) ^b	1 (5.5)	0.955
^a Identificación mediante MALDI-TOF de <i>Cryptococcus neoformans var. grubii</i> (paciente con meningitis criptocócica). ^b Identificación mediante CHROMagar de <i>Candida no albicans</i> (paciente con meningitis criptocócica).					

Tabla 5. Resultados de los pacientes incluidos con algun resultado positivo en LCR (n=24)

	Métodos convencionales de diagnóstico	BioFire FA/ME	Xpert MTB/RIF	BioFire FA/ME + Xpert/MTB
Pacientes con diagnóstico de neuroinfección (%)	7 (29.1)	10 (41.6)	3 (12.5)	13 (54.1)

Tabla 6. Casos con patógeno causal identificado de neuroinfección (%) n=24

<i>C. neoformans</i> _a	CMV _b	TB	Sífilis	JC	<i>H. capsulatum</i>	VEB _c	Coinfecciones _d
10 (41.6)	4 (16.6)	3 (16.6)	3 (12.5)	9 (37.5)	1 (4.1)	12 (50)	13 (54.1)

a Todos los casos fueron identificados por BioFire FA/ME.

b 2 casos no fueron identificados por BioFire FA/ME, de los casos detectados por BioFire FA/ME en un caso no había muestra de LCR residual para realizar PCR pareado y en otro caso el resultado de PCR para CMV fue negativo.

c Diagnóstico realizado mediante biopsia de ganglio linfático con estructuras levaduriformes y antígeno urinario positivo para *H. capsulatum*.

d 3 casos de *C. neoformans* + VEB, 2 casos de *C. neoformans* + JC, 1 *C. neoformans* + Neurosífilis, 1 Toxoplasmosis en SNC + JC, 1 Neurosífilis + VEB, 1 JC + VEB, 1 Neurosífilis + JC, 1 TB + CMV + VEB, 1 TB + CMV + JC, 1 Histoplasmosis + JC + VEB.

CAPITULO XII

12.0 RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO:

El Dr. Juan Carlos Rodríguez Aldama nació en México el 3 de febrero de 1986 curso sus estudios de posgrado de Medicina Interna en la Universidad Nacional Autónoma de México para posteriormente iniciar la subespecialidad en Infectología en el Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León.