



Cribado de meningitis en lactantes con un nuevo dispositivo de ultrasonido transfontanelar no invasivo: estudio de prueba de concepto

Sara Ajanovic, Beatrice Jobst, Javier Jiménez, Rita Quesada, Fabião Santos, Manuela Lopez-Azorín, Eva Valverde, Marta Ybarra, M. Carmen Bravo, Paula Petrone, Hassan Sial, David Muñoz, Thais Agut, Barbara Salas, Nuria Carreras, Ana Alarcón, Martín Iriondo, Carles Luaces, Muhammad Sidat, Mastalina Zandamela, Justina Bramugy, Anelsio Cossa, Chris Buck, Sara Arias, Chaymae El Abbass, Houssain Tligui, Amina Barkat, Alberto Ibáñez, Montserrat Parrilla, Luis Elvira, Cristina Calvo, Adelina Pellicer, Fernando Cabañas*, Quique Bassat*

Relativas a esta presentación existen las siguientes relaciones que podrían ser percibidas como potenciales conflictos de intereses:

B.J., J.J., R.Q. y F.S. son parte del equipo técnico que desarrolla la tecnología presentada.

S.A., A.P., F.C., C.C., P.P., Q.B son asesores clínicos para el desarrollo de la tecnología presentada.



Meningitis

La meningitis es una enfermedad potencialmente letal



1.5M
150K

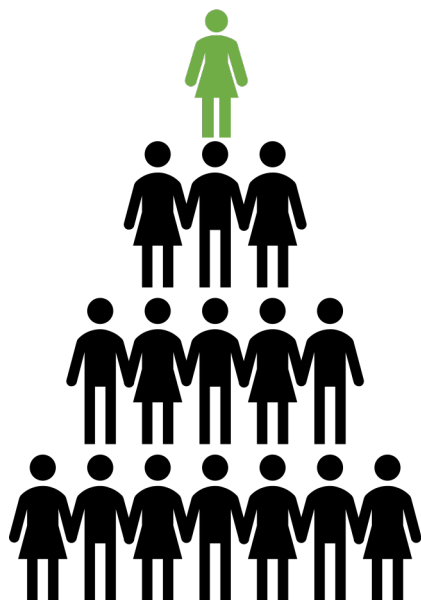
Neonatos y lactantes: clínica poco específica

Gold standard: Punción Lumbar (PL)



Realización sistemática en protocolos

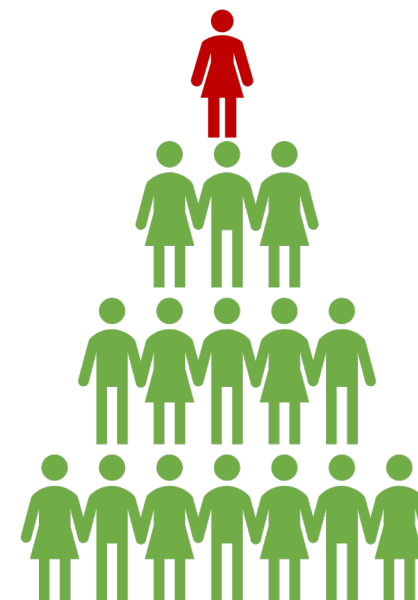
Desigualdad a nivel global



En países de renta baja (PRB)

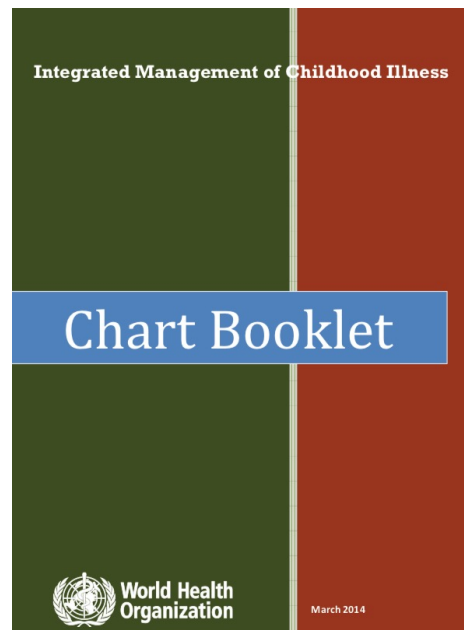
Infradiagnóstico → *seculae* y mortalidad

Uso de antibioterapia de amplio espectro



En países de renta alta (PRA)

Más del 90% de PLs son negativas



Meningitis bacteriana aguda

Sonia Sanchíz Cárdenas, Juan Francisco Collado Caparrós, Cinta Téllez García,
Susana Beatriz Reyes Domínguez
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Téllez González C, Reyes Domínguez S, Sanchíz Cárdenas S, Collado Caparrós JF. Meningitis bacteriana aguda.
Protoc diagn ter pediátr. 2021;1:611-25.



Las **pruebas complementarias** incluirán:

- **Punción lumbar (PL)**: contraindicada en caso de compromiso hemodinámico o respiratorio, infección cutánea en la zona de punción, plaquetas $<50\,000/\text{mm}^3$ o coagulopatía (contraindicada también en pacientes con tratamiento anticoagulante; la antiagregación plaquetaria no la contraindica)^{4,5,9}. Si hay signos de hipertensión intracraneal (HIC) o focalidad neurológica se debe realizar previamente una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM). En todos estos casos se iniciará la antibioterapia empírica sin haber realizado la PL.

CHECK FOR VERY SEVERE DISEASE AND LOCAL BACTERIAL INFECTION			
ASK: - Is the infant having difficulty in feeding? - Has the infant had convulsions (fits)?	LOOK, LISTEN, FEEL: - Count the breaths in one minute. Repeat the count if more than 60 breaths per minute. - Look for severe chest indrawing. - Measure axillary temperature. - Look at the umbilicus. Is it red or draining pus? - Look for skin pustules. - Look at the young infant's movements. <i>If infant is sleeping, ask the mother to wake him/her.</i> - Does the infant move on his/her own? <i>If the young infant is not moving, gently stimulate him/her.</i> - Does the infant not move at all?	Classify ALL YOUNG INFANTS	Any one of the following signs - Not feeding well <i>or</i> - Convulsions <i>or</i> - Fast breathing (60 breaths per minute or more) <i>or</i> - Severe chest indrawing <i>or</i> - Fever ($37.5^{\circ}\text{C}^{\circ}$ or above) <i>or</i> - Low body temperature (less than $35.5^{\circ}\text{C}^{\circ}$) <i>or</i> - Movement only when stimulated or no movement at all.
			Pink: VERY SEVERE DISEASE - Give first dose of intramuscular antibiotics - Treat to prevent low blood sugar - Refer URGENTLY to hospital ** - Advise mother how to keep the infant warm on the way to the hospital
			Yellow: LOCAL BACTERIAL INFECTION - Give an appropriate oral antibiotic - Teach the mother to treat local infections at home - Advise mother to give home care for the young infant - Follow up in 2 days
			Green: SEVERE DISEASE OR LOCAL INFECTION UNLIKELY Advise mother to give home care.

* These thresholds are based on axillary temperature. The thresholds for rectal temperature readings are approximately 0.5°C higher.
** If referral is not possible, management the sick young infant as described in the national referral care guidelines or WHO Pocket Book for hospital care for children.

Objetivo

Entrenar y validar una nueva tecnología no invasiva, basada en ultrasonidos de alta resolución y deep learning, para contar leucocitos en líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de la fontanela anterior, en pacientes con criterios de PL.

Población de estudio

Hospital Universitario
SaludMadrid La Paz

Hospital Universitario
quirónsalud
Madrid

SJD
Sant Joan de Déu
Barcelona · Hospital

المركز الجامعي للمستشفيات
Centre Hospitalier-Universitaire Ibn Sina

HCM
HOSPITAL CENTRAL DE MAPUTO



Córdoba
70º congreso aep
6, 7 y 8 junio de 2024

2020-2023

Criterios de inclusión

Pacientes <24 meses

Fontanela anterior permeable

Sospecha de meningitis

Realización de PL <24h desde el reclutamiento.

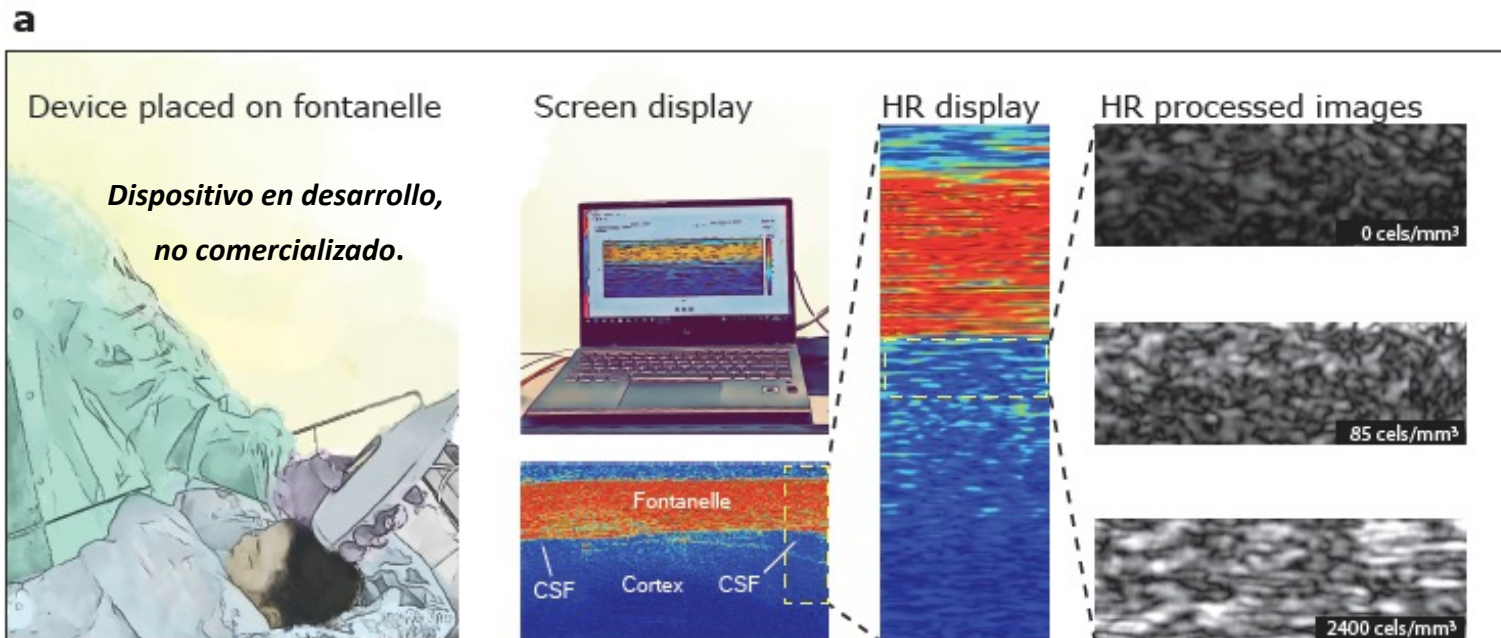
Criterios de exclusión

Malformaciones SNC

Traumatismo craneal o sangrado intracraneal

Métodos

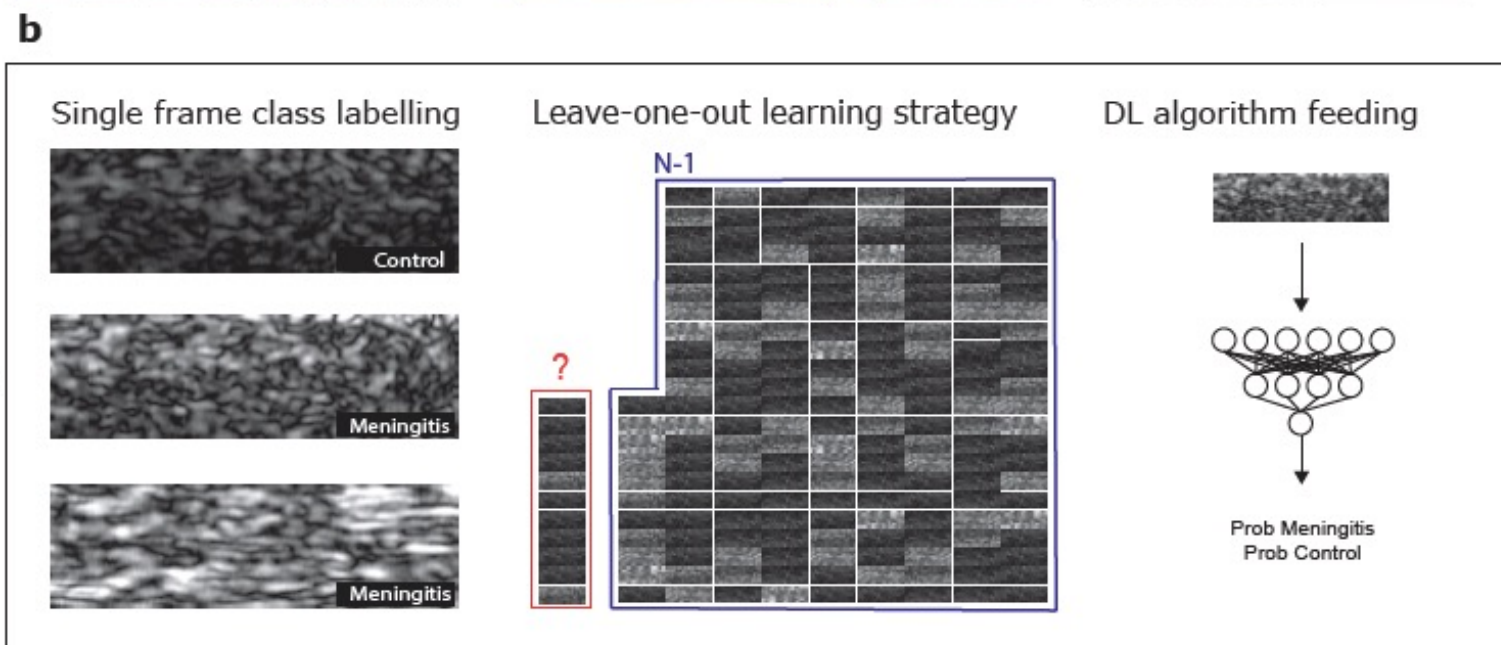
Images acquisition



Obtención de imágenes de LCR

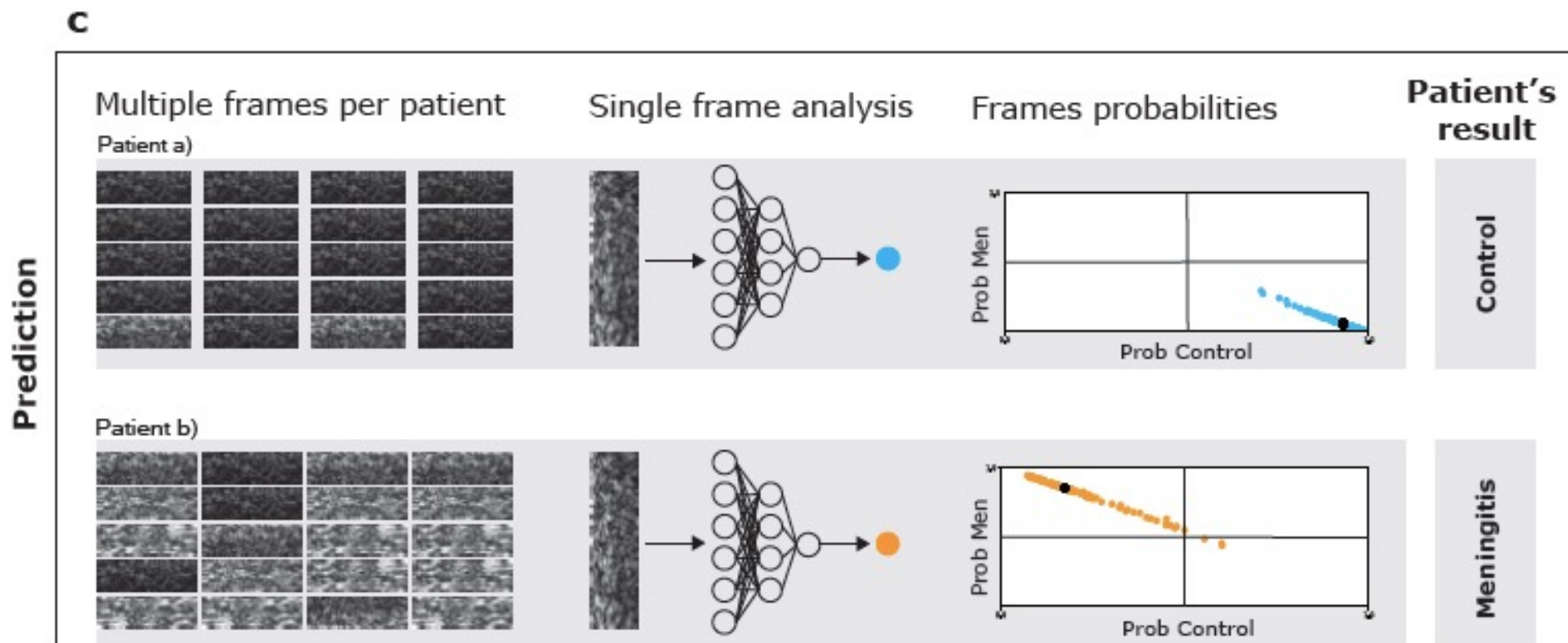
Entrenar al algoritmo para
detectar localización anatómica

Deep learning



Entrenar al algoritmo para
clasificar las imágenes (modelo
binario $\leq/\geq$ 30 leucocitos)

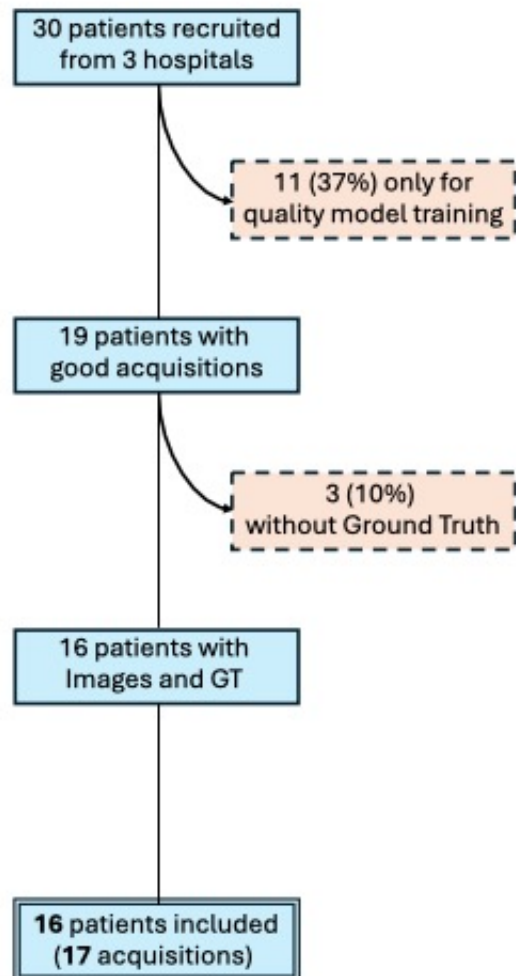
Cohortes de España y
Mozambique



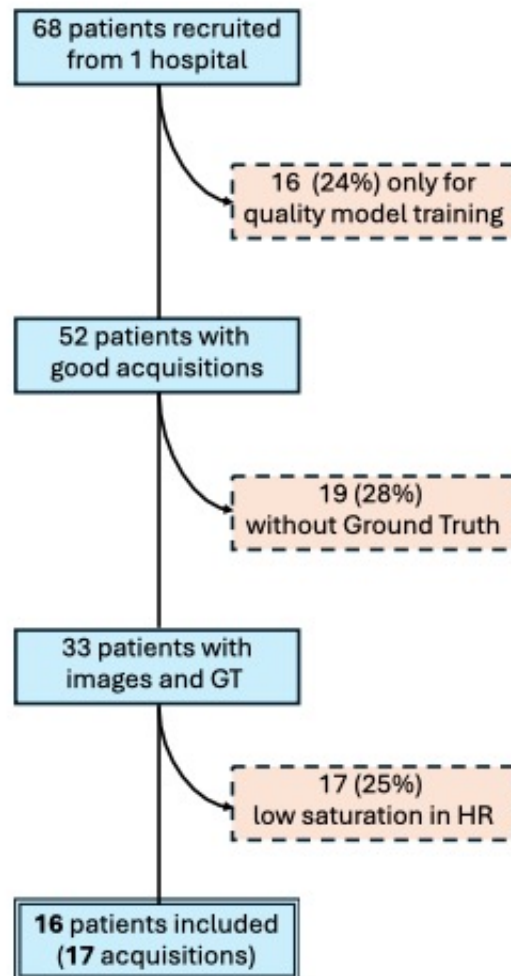
Mostrar al algoritmo imágenes de pacientes y evaluar su capacidad para clasificarlos según su celularidad en LCR

Cohortes de **España, Mozambique y Marruecos**

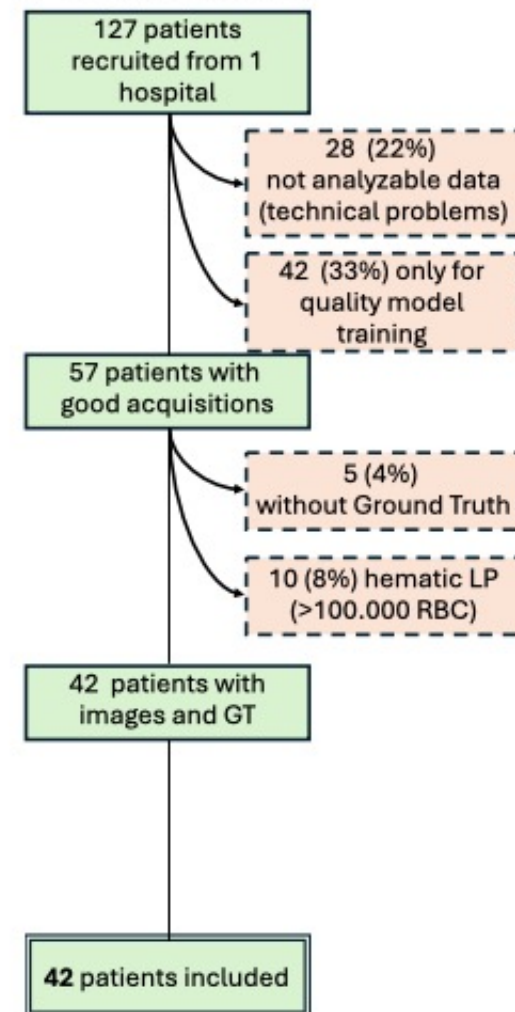
Spain



Mozambique



Morocco



225 pacientes

69 (31%) *quality model*

37 (16%) sin resultados de PL

76 pacientes

analizados en el modelo de predicción

Características de la cohorte

	España	Mozambique	Marruecos	Total
N de PLs	17	17	42	76
Edad (mediana en días)	23 [8-33.5]	47.5 [33-100]	3.5 [2-19]	
Peso (mediana en gr.)	3922.5 [3035-4665]	4200 [3800-6950]	3125 [1740-3925]	
Sexo femenino	50%	44%	26%	
≥30 leucocitos	7	4	8	19
Mediana leucocitos/mm ³	300 [153-558]	1435 [260-7890]	212 [2-46]	
Confirmados microbiológicamente	4	1	2	
<30 leucocitos	10	13	36	59
Mediana leucocitos/mm ³	6 [3-12]	0 [0-0]	2 [1-24]	
Confirmados microbiológicamente	0	0	4	

<30 leucocitos/mm³



1	0
1	0

Especificidad 94.7%

Precisión del dispositivo vs *gold standard*

- Se ha conseguido un nivel de precisión tanto a nivel de sensibilidad como de especificidad de cerca del 95% en esta prueba de concepto.
- Aplicado en la vida real, y junto con bajos niveles de sospecha clínica, se hubiesen podido ahorrar más del 90% de las PLs.



Limitaciones

- **El *gold standard* se basa en conteaje manual y aplicación de fórmulas de corrección**
Importancia en valores en el umbral bajo
- **Las propias del conteaje celular en el laboratorio – no detección de casos específicos**
Algunas etiologías víricas, PL realizada después de iniciar tratamiento, pacientes inmunodeprimidos
- **Un falso negativo.** Paciente con PL hemática y 40 leucocitos corregidos.
- **Tres falsos positivos:** Pacientes más pequeños, con menos espacio de LCR.



Fortalezas

- **No invasividad del procedimiento**
 - Se puede realizar en el primer contacto con el paciente, incluso en casos graves o inestables hemodinámicamente
 - Puede aportar datos valiosos en casos de PL fallida o muy traumática
 - En zonas de PRB dónde no hay disponibilidad de PL puede guiar el tratamiento empírico que se realiza de forma habitual
 - Se puede repetir las veces que sea necesario en casos de duda o para monitorizar respuesta al tratamiento
 - No necesita de alto grado de especialización para ser realizado
 - Comodidad para los pacientes



Trabajo actual...

- Reclutamiento de pacientes (fase de eficacia) con aumento de Hospitales colaboradores
- Desarrollo de algoritmo para obtener resultados cuantitativos
- Diferenciación entre neutrófilos y linfocitos
- Automatización y independencia de corriente eléctrica del dispositivo



Conclusiones

- Los datos preliminares de nuestro estudio sugieren que el dispositivo, no invasivo, es capaz de clasificar a los pacientes con sospecha de meningitis según su celularidad con alta precisión.
- Los pacientes que más se beneficiarían de esta tecnología son aquellos en los que la PL no es una opción viable (pacientes muy graves de todo el mundo, la mayoría de casos en países de baja renta).
- Asimismo, interpretando sus datos de la misma forma que se interpreta una citoquímica en LCR, se podrían disminuir considerablemente las indicaciones de PL en aquellos pacientes con baja sospecha clínica.



Agradecimientos

A todos los pacientes participantes en el estudio y a sus familias.



Mozambique: This work was supported, in whole or in part, by the Bill & Melinda Gates Foundation INV-048197. Under the grant conditions of the Foundation, a Creative Commons Attribution 4.0 Generic License has already been assigned to the Author Accepted Manuscript version that might arise from this submission.

Marruecos: Proyecto PI16/01822 del/de la IP ENRIQUE BASSAT ORELLANA, financiado por el Instituto de Salud Carlos III y cofinanciado por la Unión Europea (FEDER) “Una manera de hacer Europa”.

España: Esta publicación cuenta con la colaboración de la Cooperación Española a través de la Agencia Española de Cooperación (AECID). El contenido de la misma es responsabilidad exclusiva de Sara Ajanovic *et al* y no refleja, necesariamente, la postura de la AECID.

