

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA MULTIPLEX EN TIEMPO REAL, EN COLOMBIA

DIAGNOSIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTION BY REAL-TIME MULTIPLEX POLYMERASE CHAIN REACTION, IN COLOMBIA

Jojoa Ríos, José Danilo^{1,2}; Rodríguez Castro, María Isabel^{1,3}; Mejía Rivera, Luis Fernando^{4,5} y Gómez Urrego, José Fernando^{4,6}

¹Residente de Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Valle del Cauca, Colombia. Investigador del Grupo de Investigación en Pediatría (GRINPED) COL 0142019. Fundación Clínica Infantil Club Noel, Valle del Cauca, Colombia.

²ORCID: 0000-0003-3060-369X. josedanilojoarios@outlook.com

³ORCID: 0000-0002-7178-707X. maria_isabelr1@hotmail.com

⁴Investigador del Grupo de Investigación en Pediatría (GRINPED) COL 0142019. Fundación Clínica Infantil Club Noel, Valle del Cauca, Colombia.

⁵ORCID: 0000-0002-5457-788X. luisfermeja67@gmail.com

⁶ORCID: 0000-0003-4708-7759. postgradopedul@gmail.com

Resumen La infección del sistema nervioso central es un proceso inflamatorio grave, potencialmente mortal, causado principalmente por virus y bacterias. El análisis del líquido cefalorraquídeo ayuda a su diagnóstico; la realización de la reacción en cadena de la polimerasa en el líquido cefalorraquídeo es la técnica elegida para identificar el microorganismo. El objetivo del presente artículo es caracterizar los pacientes con neuroinfección diagnosticada por reacción en cadena de la polimerasa en una clínica en Cali, Colombia. Para ello, se estudiaron 11 pacientes con detección de algún microorganismo por reacción en cadena de la polimerasa en líquido cefalorraquídeo, en la Fundación Clínica Infantil Club Noel. Se detectaron: *Cytomegalovirus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Herpes simplex virus 1*, *Herpes simplex virus 2*, *Human herpesvirus 6*, *Enterovirus* y *Neisseria meningitidis*. En 8/11 pacientes hubo cambios en la conducta terapéutica después del resultado de la reacción en cadena de la polimerasa. El comportamiento del hemoleucograma, reactantes de fase aguda y análisis del líquido cefalorraquídeo fueron concordantes con lo reportado en los textos

consultados dependiendo si es de causa viral o bacteriana. En conclusión, el uso de reacción en cadena de la polimerasa ayuda a detectar el agente causal de la neuroinfección y así usar tratamiento antimicrobiano dirigido.

Palabras clave: meningitis, reacción en cadena de la polimerasa, líquido cefalorraquídeo. Fuente: DeCS, BIREME.

Recibido: 1 Agosto 2019. Aceptado: 14 Septiembre 2019. Publicado: 28 Octubre 2019.

Abstract: Central nervous system infection is a serious life-threatening inflammatory process, mainly caused by viruses and bacteria. Cerebrospinal fluid analysis favours the diagnosis; performing the polymerase chain reaction in the cerebrospinal fluid is the technique chosen to identify the microorganism. The objective of this article is to characterize patients with neuroinfection diagnosed by polymerase chain reaction in a clinic in Cali, Colombia. In order to get this, 11 patients with the detection of a microorganism by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid were studied at the "Fundación Clínica Infantil Club Noel". We detected: *Cytomegalovirus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Herpes simplex virus 1*, *Herpes simplex virus 2*, *Human herpesvirus 6*, *Enterovirus* and *Neisseria meningitidis*. In 8/11 patients there were changes in therapeutic behavior after the result of the polymerase chain reaction. The behavior of the hemoleucogram, acute phase reactants and analysis of the cerebrospinal fluid were consistent with what was reported in the texts consulted depending on whether it is a viral or bacterial cause. In conclusion, the use of polymerase chain reaction helps to detect the causative agent of neuroinfection and thus use targeted antimicrobial treatment.

Key words: meningitis, polymerase chain reaction, cerebrospinal fluid. Source: DeCS, BIREME.

INTRODUCCIÓN

En la meningoencefalitis ocurre un proceso inflamatorio de componentes del sistema nervioso central (SNC), generando clínicamente alteración de funciones neurológicas, los principales agentes infecciosos son virus primando sobre las bacterias, aunque la identificación etiológica no se logra en la mayoría de los pacientes (1). La causa infecciosa se puede orientar según la edad. En el periodo neonatal son causas virales los enterovirus, Herpes virus (VHS), virus de Epstein-barr (VEB) y citomegalovirus (CMV) principalmente (2,3), y causas bacterianas en este grupo etario corresponden a microorganismos adquiridos en el canal del parto como *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes* y *Escherichia coli* (2,4);

siguiendo con lo anterior, en pacientes mayores de 3 meses la principal etiología bacteriana corresponde a *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (4,5), mientras que las virales son los enterovirus, seguido por VHS y en menor proporción VEB, adenovirus y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (6); en el grupo de edad entre 1 y 3 meses la etiología es mixta (microorganismos de la etapa neonatal y también microorganismos que afectan a mayores de 3 meses) (6).

Clínicamente las manifestaciones de meningoencefalitis dependen de la edad, es inespecífica en neonatos y lactantes, en general es de característica insidiosa, aunque en un

porcentaje menor se expresa con deterioro neurológico rápidamente progresivo (7). En recién nacidos se observa inestabilidad térmica, letargia o irritabilidad, emesis, taquipnea, convulsiones, apnea o abombamiento fontanelar. En lactantes aparece fiebre, emesis, decaimiento, irritabilidad, quejido, alteración del sensorio y convulsiones, a partir de los 8 meses, ya puede haber signos de irritación meníngea. En mayores de 1 año fiebre, cefalea, emesis, convulsiones y signos de irritación meníngea son los principales síntomas (4, 8).

Para sospechar un diagnóstico de infección del SNC en pacientes con signos y síntomas relacionados con este sistema, se debe tener en cuenta los antecedentes personales, sus patologías de base o recientes, condiciones predisponentes, procedencia, esquema de vacunación y antecedentes perinatales (2). La realización de exámenes como hemoleucograma y reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y procalcitonina) pueden dar una idea entre etiología viral o bacteriana. Los hemocultivos pueden identificar bacteriemia (1,4,9). Se debe realizar punción lumbar (PL) para analizar el líquido cefalorraquídeo (LCR) valorando parámetros como leucorraquia, proteinorraquia, glucorraquia y tinción de Gram que orienten la causa etiológica (10); la realización de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR es la técnica de elección para identificar el microorganismo infeccioso del SNC, y así, dirigir el tratamiento (9,11,12,13,15).

Con el advenimiento de las nuevas técnicas de biología molecular para el reconocimiento de los microorganismos infectantes, se han desarrollado nuevos métodos de detección de los mismos entre los cuales se encuentra la PCR multiplex en tiempo real. El presente artículo muestra el uso de esta técnica para el diagnóstico y manejo dirigido de pacientes con infección del SNC.

El objetivo de este artículo es caracterizar a los pacientes con diagnóstico de infección del sistema nervioso central por PCR Multiplex en tiempo real en un centro de referencia en Cali, Colombia.

PACIENTES Y MÉTODOS

La presente investigación es un estudio observacional descriptivo retrospectivo tipo serie de casos, se tomó como población estudiada a pacientes menores de 18 años con diagnóstico de meningitis de cualquier etiología identificada por PCR Multiplex en tiempo real en LCR tomado por punción lumbar y procesada por el sistema FilmArray de BioMérieux, en la Fundación Clínica Infantil Club Noel de la ciudad de Cali-Colombia en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2017 a 30 de junio de 2018; en total fueron 11 pacientes con detección de cualquier tipo de microorganismo por PCR multiplex en tiempo real. Las principales variables que se estudiaron fueron: edad; sexo; signos y síntomas como por ejemplo: fiebre, signos de irritación meníngea y síndrome encefálico/alteración de función neurológica; además, microorganismos detectados por PCR; modificaciones al tratamiento al recibir el resultado de PCR Multiplex en tiempo real; días de hospitalización; número de pacientes fallecidos y hallazgos de diversos exámenes realizados en los pacientes con neuroinfección (Hemoleucograma, Proteína C Reactiva, Procalcitonina, Análisis de LCR, hemocultivos, cultivo de LCR). En análisis estadístico, las variables cualitativas o categóricas se reportaron con frecuencias absolutas y porcentajes y las variables cuantitativas continuas, se analizaron con medidas de tendencia central.

La presente investigación se desarrolló con apego a los tratados internacionales de Bioética; fue aprobada por el comité de Ética de la Fundación Clínica Infantil Club Noel de la ciudad de Cali-Colombia.

RESULTADOS

Se identificaron en 11 pacientes resultados positivos para cualquier microorganismo por PCR Multiplex en tiempo real en LCR. Por otra parte, la edad de los pacientes con PCR positiva oscilaba entre 1 mes y 16 años, siendo lactantes menores 5/11, lactantes mayores 2/11, escolares 2/11 y adolescentes 2/11 pacientes. 7/11 correspondían al género masculino y 4/11 al femenino.

Ahora bien, en cuanto a signos y síntomas, se presentó fiebre en 10/11 pacientes, signos de irritación meníngea en 4/11 pacientes, síndrome encefálico o alteración de función neurológica en 7/11 pacientes y la triada de fiebre (signos de irritación meníngea, síndrome encefálico/alteración de función neurológica en 3/11 pacientes).

Los microorganismos detectados por PCR multiplex en tiempo real fueron los siguientes:

- *Cytomegalovirus*: (1/11)
- *Streptococcus pneumoniae* (1/11)
- *Streptococcus pneumoniae* + *Herpes simplex virus 1* (1/11)
- *Herpes simplex virus 2* (1/11)
- *Human herpesvirus 6* (2/11)
- *Enterovirus* (4/11): correspondiente al 34.6% de las identificaciones
- *Neisseria meningitidis* (1/11)

Transcurrieron 4 días, en promedio, (rango de 1 a 26 días) con moda y mediana de un día desde el ingreso del paciente a la clínica hasta la realización de PCR en LCR.

El promedio de hospitalización fue de 30 días con un rango de 4 a 110 días, siendo la mediana 17 días. 5/11 pacientes requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos y se presentó un caso de mortalidad.

La Tabla No. 1 resume las modificaciones al tratamiento al recibir el resultado de PCR

Multiplex en tiempo real (ver Tabla No. 1).

En resumen, con el uso de PCR Multiplex en tiempo real en LCR:

- Se hizo omisión de resultado de PCR en 2/11 pacientes.
- No se realizó cambio terapéutico con el resultado de PCR, pero sin omitir el resultado de este, en 1/11 pacientes
- En 8/11 pacientes el resultado de la PCR indujo un cambio de conducta terapéutica.

En la Tabla No. 2, se describen los hallazgos en los diversos exámenes realizados en los pacientes con neuroinfección, en donde los pacientes con etiología bacteriana presentaron en promedio leucocitosis y neutrofilia en el hemoleucograma, importante aumento de reactantes de fase aguda, y en LCR presencia de pleocitosis a expensas de neutrófilos con hipogluorraquia e hiperproteíorraquia. En los paraclínicos de los pacientes con etiología viral, en promedio, no hubo significativo aumento de leucocitos y la desviación de la fórmula leucocitaria fue hacia un mayor porcentaje de linfocitos, el aumento de reactantes de fase aguda fue mínimo; y en LCR la pleocitosis no fue tan marcada, su aumento fue a expensas de linfocitos, la glucosa no tuvo alteración y la hiperproteíorraquia fue discreta (ver Tabla No. 2).

Tabla No. 1. Modificaciones al tratamiento en pacientes con infección del SNC según reporte de PCR Multiplex en tiempo real en LCR.

Paciente	Resultado de PCR	Manejo antimicrobiano previo	Manejo antimicrobiano posterior	Observaciones
1	<i>Enterovirus</i>	Ninguno	Vancomicina Meropenem	Se le realizó neurocirugía 5 días antes del inicio de síntomas, y en LCR había hipogluorraquia con hiperproteorraquia, por lo anterior se maneja como etiología bacteriana
2	<i>Neisseria meningitidis</i>	Cefepima Vancomicina	Vancomicina Penicilina cristalina.	+ Se administró Vancomicina por presencia de hemocultivos positivos para <i>S. epidermidis</i> en paciente hemodinámicamente inestable
3	<i>Enterovirus</i>	Ninguno	Ninguno	Confirma no uso de antimicrobianos para este agente infeccioso
4	<i>Citomegalovirus</i>	Ninguno	Ganciclovir	Se decide manejo dirigido para el microorganismo detectado
5	<i>Herpes simplex virus 1 y Streptococcus pneumoniae.</i>	Ceftriaxona	Vancomicina Ceftriaxona Aciclovir	Coinfección en SNC por agente viral-bacteriano versus posibilidad de falso positivo para Herpes virus activo
6	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ceftriaxona	Vancomicina Ceftriaxona	Se decide manejo dirigido para el microorganismo detectado
7	<i>Human herpesvirus 6</i>	Vancomicina Ceftriaxona	Ganciclovir	Se decide manejo dirigido para el microorganismo detectado
8	<i>Human herpesvirus 6</i>	Vancomicina Ceftriaxona	Aciclovir	Se decide manejo dirigido para el microorganismo detectado
9	<i>Herpes simplex 2</i>	Vancomicina Ceftriaxona Aciclovir	Aciclovir	Se decide manejo dirigido para el microorganismo detectado
10	<i>Enterovirus</i>	Vancomicina Ceftriaxona	Ninguno	Se decide no uso de antimicrobianos para este agente infeccioso
11	<i>Enterovirus</i>	Vancomicina Ceftriaxona	Ninguno	Se decide no uso de antimicrobianos para este agente infeccioso

Tabla No. 2. Comparación de resultados paraclínicos de interés según detección del PCR Multiplex en tiempo real en LCR

Tipo de Paraclínico	Detección viral por PCR (8 pacientes)	Detección bacteriana por PCR (3 pacientes)
Hemoleucograma y Reactantes de Fase Aguda		
Leucocitos/μL en cuadro hemático al ingreso	Promedio: 10907 Mediana: 9520 Rango: 6240-17700	Promedio: 16266 Mediana: 17510 Rango: 6590-24700
Neutrófilos/μL en cuadro hemático al ingreso	Promedio: 4493 Mediana: 3940 Rango: 1650-9980	Promedio: 12530 Mediana: 16310 Rango: 4240-17040
Linfocitos/μL en cuadro hemático al ingreso	Promedio: 5218 Mediana: 4525 Rango: 1390-10190	Promedio: 2163 Mediana: 2040 Rango: 770-3680
Monocitos/μL en cuadro hemático al ingreso	Promedio: 1003 Mediana: 860 Rango: 680-1870	Promedio: 1530 Mediana: 410 Rango: 240-3940
Plaquetas/μL en cuadro hemático al ingreso	Promedio: 386000 Mediana: 343000 Rango: 247000-749000	Promedio: 525333 Mediana: 436000 Rango: 184000-959000
Proteína C Reactiva más alta durante la hospitalización (mg/L)	Promedio: 42,6 Mediana: 13 Rango: 0,02 -226	Promedio: 154 Mediana: 70 Rango: 14-378
Procalcitonina más alta durante la hospitalización (ng/ml)	Promedio: 3,29 Mediana: 0,49 Rango: 0,08-12,1	Promedio: 10,95 Mediana: 10,95 Rango: 0,4- 21,5
Líquido Cefalorraquídeo		
Conteo de leucocitos / mm^3	Promedio: 257,7 Mediana: 204 Rango: 0-775	Promedio: 3019 Mediana: 495 Rango: 13-8550
Porcentaje de Neutrófilos	Promedio: 8% Mediana: 2,5% Moda: 0% Rango: 0-96	Promedio: 96,6% Mediana: 100% Moda: 100% Rango: 90-100
Porcentaje de Linfocitos	Promedio: 68,5% Mediana: 87,5% Moda: 100% Rango: 0-100	Promedio: 3,3 Mediana: 0 Moda: 0 Rango: 0-10
Glucosa (mg/dl)	Promedio: 41,8 Mediana: 43,5 Rango: 5- 66	Promedio: 2,6 Mediana: 1 Rango: 0-7
Proteínas (mg/dl)	Promedio: 94,2 Mediana: 71,5 Rango: 25-311	Promedio: 296,3 Mediana: 287 Rango: 187-415
Bacteriológicos		
Positividad de la coloración de Gram en LCR	En cero de ocho pacientes	En dos de tres pacientes
Positividad de cultivos de LCR	En cero de ocho pacientes	En dos de tres pacientes: Los dos con <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Positividad de Hemocultivos	En cero de ocho pacientes	En tres de tres pacientes: Uno con <i>Staphylococcus epidermidis</i> , y dos con <i>Streptococcus pneumoniae</i>

DISCUSION

La implementación de PCR en procesos diagnósticos adquiere importante utilidad, siendo actualmente una técnica de la biología molecular útil en el diagnóstico médico, en donde su proceso implica la amplificación de un fragmento de ADN y, de esta manera, identifica si en la muestra procesada existen microorganismos patógenos (14,15). Por lo anterior, la realización de la PCR en conjunto con los métodos microbiológicos convencionales de diagnóstico en neuroinfección aumenta la posibilidad de identificar el agente causal (13,15). Gracias al uso de PCR multiplex en tiempo real en el presente artículo logramos la identificación de microorganismos patógenos (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus 1*, *Herpes simplex virus 2*, *Human herpesvirus 6* y *Enterovirus*) en LCR de pacientes con neuroinfección; y como se describió, en 8/11 pacientes la realización PCR fue determinante al momento de afinar, afianzar y encaminar una ruta de manejo terapéutico.

En todo paciente con sospecha de meningitis es necesario analizar el citoquímico de LCR y dependiendo de la disponibilidad se puede realizar PCR a la muestra de LCR; inicialmente la terapia antimicrobiana empírica se basa en la edad del paciente, datos importantes de la historia clínica y el estado de la enfermedad subyacente, además de la interpretación del citoquímico de LCR; una vez que se detecta el patógeno infectante (por cultivo o PCR) la terapia antimicrobiana puede modificarse para un tratamiento óptimo y dirigido (15,16). En el presente estudio el resultado de PCR y el análisis del citoquímico de LCR fueron los principales determinantes en el momento de ajustar la terapia antimicrobiana.

Las causas bacterianas de meningitis generan alta morbimortalidad, por lo que requieren de un diagnóstico y tratamiento oportunos para mejorar el pronóstico de los pacientes; afortunadamente la introducción de vacunas (*H. influenzae b*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*) ha disminuido la incidencia y mejorado el pronóstico de pacientes

con meningitis por estas causas (17). En 3/11 pacientes analizados en este artículo la etiología microbiológica fue bacteriana, 2 de ellos con buena respuesta clínica al manejo oportuno (*N. meningitidis* y *S. pneumoniae*) pero con mortalidad en 1/11 en donde su detección por PCR multiplex en tiempo real reportó coinfección de *Streptococcus pneumoniae* + *Herpes simplex virus 1*.

En Colombia se reportan cada año casos de *Neisseria meningitidis*, en los cuales la identificación microbiológica es difícil de realizar, afectando principalmente, a menores de 10 años, presentando un curso rápido y síntomas inusuales por lo cual es difícil de reconocer clínicamente y esto genera una alta tasa de letalidad (18); con diagnóstico etiológico por PCR multiplex en tiempo real se identificó *Neisseria meningitidis* en 1/11 pacientes con meningitis, corroborando la presencia de este microorganismo como agente causal de meningitis en la población pediátrica de nuestro medio.

Como manejo antimicrobiano empírico de neuroinfección la guía de la "infectious Diseases Society of America" (IDSA) recomienda: en menores de 1 mes cubrir *S. agalactiae* - *E. coli* - *L. monocytogenes* - *Klebsiella*, esto con el uso de Ampicilina más Cefotaxima o Ampicilina más un aminoglucósido. Entre 1 y 23 meses de edad cubrir *S. pneumoniae* - *N. meningitidis* - *S. agalactiae* - *E. coli* - *H. influenzae*, estos con Vancomicina más Cefalosporina de tercera generación. Por su parte, a los mayores de 2 años cubrir principalmente *S. pneumoniae* - *N. meningitidis* con Vancomicina más Cefalosporina de tercera generación (9). Identificamos, en general, la adherencia a la guía IDSA en donde los manejos antibacterianos empíricos para neuroinfección fueron Vancomicina más Ceftriaxona en 5/11 pacientes, Vancomicina más Cefepima en 1/11 y solo Ceftriaxona en 2/12 pacientes.

Los estudios al respecto son enfáticos en determinar que la principal causa de neuroinfección es de etiología viral con predominio de enterovirus (1,2,3,6,19). En

nuestro estudio se encontró que la etiología viral neuroinfecciosa identificada por PCR Multiplex en tiempo real correspondió a 8/11 pacientes, reportando *Cytomegalovirus* (1/11), *Herpes simplex virus 1* (1/11), *Herpes simplex virus 2* (1/11), *Human herpesvirus 6* (2/11) y *Enterovirus* (4/11). La guía IDSA recomienda como tratamiento dirigido para cada uno de estos virus los siguientes planes: *Herpes simplex virus*: Aciclovir. *Cytomegalovirus*: Ganciclovir más foscarnet. *Human herpesvirus 6*: Ganciclovir o foscarnet. *Enterovirus* no requiere manejo antiviral (19).

Con respecto a los exámenes solicitados con el fin de identificar si la neuroinfección es de causa viral o bacteriana, generalmente se usa el hemoleucograma en donde la elevación de leucocitos a expensas de neutrófilos podría indicar más una causa bacteriana, en comparación con la causa viral donde generalmente la leucocitosis no es tan marcada y la desviación de la fórmula leucocitaria es hacia un mayor porcentaje de linfocitos (2,4,9). En la neuroinfección de etiología bacteriana hay un mayor aumento de reactantes de fase aguda tales como Proteína C Reactiva, Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y Procalcitonina (4,9) en donde Procalcitonina tiene alta sensibilidad y especificidad para un diagnóstico temprano de neuroinfección de causa bacteriana y, de esta manera, es útil como complemento para diferenciar las meningitis de etiología bacteriana y no bacteriana logrando instaurar un manejo antimicrobiano rápido y eficaz (20). Estos mismos datos los encontramos en el presente artículo, en donde en el hemoleucograma en promedio existe mayor leucocitosis en etiología bacteriana a expensas de neutrófilos; por el contrario, en etiología viral se observa linfocitosis sin aumento tan marcado en el conteo total de leucocitos; además de esto, presencia de reactantes de fase aguda Proteína C Reactiva y Procalcitonina más elevados en etiología bacteriana.

Con respecto al citoquímico de LCR de pacientes con etiología bacteriana hubo mayor pleocitosis a expensas de neutrófilos, se encontró

hipoglucoorraquia importante y mayor hiperproteíorraquia; esto comparado con la etiología viral en donde la pleocitosis no fue tan marcada, su aumento fue a expensas de linfocitos, la glucosa no tuvo alteración y la hiperproteíorraquia fue discreta. Datos similares se describen en los textos referentes al tema, en donde la neuroinfección bacteriana generalmente se manifiesta en el LCR con pleocitosis establecida con predominio de neutrófilos, consumo de glucosa y elevación de proteínas; y la neuroinfección viral con pleocitosis de predominio linfocitario, sin consumo de glucosa y discreta elevación de proteínas (10,21). La realización de punción lumbar para obtención de LCR debe realizarse de una manera aséptica y con protocolos establecidos para su correcta toma y así realizar un diagnóstico más confiable (22).

CONCLUSIONES

Con el uso de PCR multiplex en tiempo real en muestra de LCR de pacientes con neuroinfección, se detectaron microorganismos patógenos (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus 1*, *Herpes simplex virus 2*, *Human herpesvirus 6* y *Enterovirus*) para los cuales en 8 de 11 pacientes la realización de esta técnica de biología molecular fue determinante al momento de afinar, afianzar y encaminar un plan terapéutico.

La realización de hemoleucograma, reactantes de fase aguda y punción lumbar para análisis de LCR y tinción de Gram ayudan a orientar la posible etiología neuroinfecciosa; pero el diagnóstico confirmatorio lo realiza la positividad del cultivo de LCR o la detección de microorganismos por PCR.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

La presente investigación no contó con ningún tipo de financiación, los costos fueron asumidos por todos los autores.

REFERENCIAS

1. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis:



- clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *CID*. 2008 Aug 1; 47(3):303-327. doi: 10.1086/589747.
2. Navarro F, González M, Santos J, Saavedra Lozano T, Hernández M. Encefalitis. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP*. Edición 2011. Consultado: el 28 Noviembre de 2018. Disponible en <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/encefalitis.pdf>
 3. Izquierdo G, Cofré J, Torres JP, Venegas G, Vergara A, Farfán M. Encefalitis herpética neonatal: valor de la clínica versus la biología molecular. *Rev chil infectol*. 2012 Ago; 29(4): 464-467. Consultado: el 28 Noviembre de 2018. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000400019&lng=es.
 4. Baquero F, Vecino R, Castillo F. Meningitis bacteriana. *Protoc Diagnóstico-Ter AEP Infectol Pediátrica*. 2011;3:47-57. Consultado: el 30 Julio de 2018. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/meningitis.pdf>
 5. Tzanakaki G, Mastrantonio P. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Jun; 29(6): 621-629.
 6. Sáez X, McCracken. Acute Bacterial Meningitis beyond the neonatal period. In: Long S, Pickering L. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 284-289.
 7. Baquero-Artigao F, Hernandez Sampelayo T, Navarro M. Meningitis Bacteriana. *An Pediatr Contin*. 2007; 5(1):22-29.
 8. Blamey R. Meningitis Bacteriana Aguda. *Rev Med Clin Condes*. 2014; 25 (3) 534-540.
 9. Barry J, Hartman B, Kaplan S, Kaufman B, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *CID*. 2004 Nov 1; 39(9):1267-1284.
 10. Gómez JF. Guía Básica para el análisis del reporte del examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) en mayores de seis semanas de vida. *PRECOP*. Año 2014; 13(4): 27-35.
 11. De Tiège X, Rozenberg R, Héron B. The spectrum of herpes simplex encephalitis in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008; 12(2): 72-81.
 12. Read SJ, Jeffery K, Bangham C. Aseptic meningitis and encephalitis: the role of PCR in the diagnostic laboratory. *J Clin Microbiol*. 1997 Mar;35(3):691-696.
 13. Conca N, Santolaya ME, Farfan MJ, Cofré F, Vergara A, Salazar L, et al. Diagnóstico etiológico en meningitis y encefalitis por técnicas de biología molecular. *Rev Chil Pediatr*. 2016 Feb; 87(1): 24-30.
 14. Reyes M, Torres J, Prado V, Vidal R. Diseño y evaluación de una reacción de polimerasa en cadena (RPC) múltiple, para la identificación de bacterias causantes de meningitis aguda en líquido cefalorraquídeo de niños chilenos. *Rev Méd Chile*. 2008; 136(3):338-346. Consultado: 22 Noviembre de 2018. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008000300009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872008000300009>.
 15. Akkaya O, et al. Real-time PCR Detection of the Most Common Bacteria and Viruses Causing Meningitis. *Clin Lab*. 2017 Apr 1;63(4):827-832. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160912.
 16. Nudelman Y, Tunkel AR. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update. *Drugs*. 2009;69(18):2577-2596. doi: 10.2165/11530590-000000000-00000.
 17. Kaplan SL. Bacterial meningitis in children older than one month: Treatment and prognosis Up to date. [2015 Sep 24]. Consultado 28 Septiembre 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/>
 18. Velez-Van-Meerbeke A, Medina-Silva N, Besada-Lombana S, Mojica-Maderob JA. Epidemiología de la enfermedad por meningococo en Colombia. *Infectio*. 2017;21(1):19-24. <https://doi.org/10.22354/in.v21i1.637>
 19. Allan R, Tunkel, Carol A, Glaser, Karen C, Bloch, et al. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*. 2008 Aug 1; 47(3): 303-327.
 20. Chaudhary S, et al. Serum procalcitonin in bacterial and non-bacterial meningitis in children. *BMC*



pediatrics. 2018 Nov 2; 18(1): 342. doi:
10.1186/s12887-018-1314-5. PMID: 30388962;
PMCID: PMC6215352.

21. Montero R. Interpretación del líquido cefalorraquídeo. *An Pediatr Contin.* 2014; 12(1):30-33.
22. De la Torre Espí M, Díaz M, Garcí G, et al. ¿Se realiza correctamente la punción lumbar en pediatría? Revisión de las recomendaciones actuales y análisis de la realidad. *An Pediatr.* 2012 Aug; 77(2):115-123.

Correspondencia:

Jojoa Ríos, José Danilo

Correo: josedanilojojoarios@outlook.com

