

Técnicas moleculares para el diagnóstico microbiológico de meningitis bacteriana y su adaptación en terapia antimicrobiana.

Molecular techniques for the microbiological diagnosis of bacterial meningitis and their adaptation in antimicrobial therapy

María Sol Zambrano Zambrano ^{1*} & Isaac Alfredo Sánchez Sinche ²

1.* Estudiantes de Medicina, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

Email: maria.zambrano70@cu.ucsg.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3843-7550>

2. Estudiantes de Medicina, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

Email: isaac.sanchez@cu.ucsg.edu.ec ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5764-3344>

Destinatario: maria.zambrano70@cu.ucsg.edu.ec

Recibido: 12/octubre/2022

Aceptado: 13/Noviembre/2022

Publicado: 30/Diciembre/2022

Como citar: Zambrano Zambrano, M. S., & Sánchez Sinche, I. A. (2022). Técnicas moleculares para el diagnóstico microbiológico de meningitis bacteriana y su adaptación en terapia antimicrobiana. Revista E-IDEA 4.0 Revista Multidisciplinaria, 4 (13), 57-70. <https://doi.org/10.53734/mj.vol4.id250>

Resumen: La meningitis es una inflamación que afecta a las meninges y al líquido cefalorraquídeo (LCR). Pueden clasificarse atendiendo al tiempo de evolución, etiología, lugar de adquisición y características del LCR. La meningitis aguda puede ser ocasionada por múltiples causas, entre las que destaca su asociación a infecciones de origen bacteriano. La morbimortalidad de la meningitis, sobre todo de las de origen bacteriano, se asocia con la demora en el diagnóstico y la instauración del tratamiento empírico adecuado. El presente estudio de tipo documental, comprende la revisión de las técnicas moleculares para el diagnóstico microbiológico para adaptar adecuadamente la terapia antimicrobiana en niños con meningitis bacteriana. Dentro de los hallazgos, se encuentra que las técnicas moleculares favorecen el diagnóstico y la monitorización de la meningitis, aunque sigue siendo necesario el cultivo para determinar la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos. Todavía falta una comprensión básica de los mecanismos moleculares de la patogenia meningocócica y neumocócica y se necesita con urgencia para apoyar los avances en nuevos enfoques terapéuticos y preventivos para la meningitis. El control definitivo de la enfermedad meningocócica y neumocócica requerirá el uso generalizado y ampliado de vacunas eficaces.

Palabras Clave: Meningitis bacteriana, técnicas moleculares, tinción de Gram, líquido cefalorraquídeo (LCR).

Abstract: Meningitis is an inflammation that affects the meninges and cerebrospinal fluid (CSF). They can be classified according to the time of evolution, etiology, place of acquisition and characteristics of the CSF. Acute meningitis can be caused by multiple causes, among which its association with infections of bacterial origin stands out. The morbidity and mortality of meningitis, especially those of bacterial origin, is associated with a delay in diagnosis and the establishment of adequate empirical treatment. This documentary study includes a review of molecular techniques for microbiological diagnosis to adequately adapt antimicrobial therapy in children with bacterial meningitis. Among the findings, it is found that molecular techniques favor the diagnosis and monitoring of meningitis, although culture is still necessary to determine the sensitivity of microorganisms to antibiotics. A basic understanding of the molecular mechanisms of meningococcal and pneumococcal pathogenesis is still lacking and is urgently needed to support advances in new therapeutic and preventive approaches for meningitis. Definitive control of meningococcal and pneumococcal disease will require widespread and expanded use of effective vaccines.

Keywords: Bacterial meningitis, molecular techniques, Gram stain, cerebrospinal fluid (CSF).

INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana es una inflamación de las meninges, incluidas la piamadre, la aracnoides y el espacio subaracnoideo, que se produce en respuesta a una infección con bacterias y/o productos bacterianos (Beltrán et al., 2021). La meningitis bacteriana es una causa importante de mortalidad y morbilidad en todo el mundo Cerda-Mancillas et al. (2022), con una variación considerable en la incidencia según la edad y la ubicación geográfica del paciente y el agente causal. Los niños pequeños corren el mayor riesgo de mortalidad y morbilidad, especialmente los de estratos socioeconómicos más bajos en países con infraestructura médica deficiente y los infectados con *Neisseria meningitidis* (el meningococo) o *Streptococcus pneumoniae* (el neumococo).

Los factores de riesgo adicionales para un mal pronóstico después de la infección incluyen la gravedad/etapa de la enfermedad en el momento de la presentación, la exposición a un organismo resistente a los antibióticos y el hecho de que los profesionales médicos no comprenden los mecanismos subyacentes a las características patológicas de la meningitis. Cuando se sospecha meningitis bacteriana, es imperativo actuar de inmediato para establecer un diagnóstico definitivo, y el tratamiento antimicrobiano debe iniciarse de inmediato como medida de precaución, porque la tasa de mortalidad de la meningitis bacteriana no tratada se acerca al 100% Chang et al. (2020); incluso con un tratamiento óptimo, la mortalidad y la morbilidad siguen siendo altas. Las secuelas neurológicas son relativamente comunes en los sobrevivientes de meningitis, especialmente si el agente de la enfermedad es un microorganismo neumocócico.

La mayoría de los microbios patógenos podrían potencialmente causar meningitis en el cerebro humano; sin embargo, solo dos patógenos, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*, explican la mayoría de los casos de meningitis bacteriana aguda, cuando se consideran pacientes de todos los grupos de edad (Moriguchi et al., 2020). Por el contrario, en niños muy pequeños y recién nacidos, la mayoría de los casos son causados por estreptococos del grupo B, *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*.

La meningitis es, en la mayoría de los casos, consecuencia de una bacteriemia precedente con cepas encapsuladas. Aunque las razones de esta asociación no se comprenden por completo, los agentes bacterianos que causan meningitis tienden a expresar estructuras superficiales que imitan estructuras y epítomos en células humanas y una cápsula con propiedades antifagocíticas que las protege de la fagocitosis y la vigilancia inmunitaria normal. Por lo tanto, la ausencia de anticuerpos opsonicos o bactericidas se considera un factor de riesgo importante para la meningitis. En este sentido, la incidencia relacionada con la edad de la enfermedad meningocócica y neumocócica está inversamente relacionada con la prevalencia de actividad bactericida sérica. La identificación exitosa de epítomos microbianos que inducen anticuerpos opsonicos o bactericidas y la vacunación exitosa de bebés y niños usando agentes antigénicos basados en estos epítomos ha cambiado la epidemiología de la meningitis bacteriana, particularmente debido a la

reducción de la incidencia de meningitis inducida por *Haemophilus influenzae* tipo b, más aún en países industrializados.

El diagnóstico clínico y microbiológico rápido, junto a un tratamiento precoz y eficaz, son aspectos claves para minimizar la morbimortalidad de las meningitis, cuyas complicaciones pueden ser muy graves y las secuelas devastadoras, pese a la supervivencia. Para el diagnóstico clínico, citobioquímico y microbiológico de las meningitis, el líquido cefalorraquídeo (LCR) constituye una muestra de valor incuestionable. De acuerdo con las pruebas esenciales en el estudio del LCR suelen incluir las tinciones rápidas (Gram, Ziehl-Neelsen, tinta china), la detección de antígenos bacterianos, los distintos tipos de cultivos (bacterias, micobacterias y hongos) y, cada vez más, la implementación de métodos moleculares Vila et al. (2016) junto con el análisis celular y estudio bioquímico de una serie de parámetros de laboratorio

De allí, la importancia de un diagnóstico microbiológico certero, el cual ha sufrido muchas mejoras con el pasar de los tiempos gracias a los avances tecnológicos. Consiguiendo que en algunos casos los métodos sean más simplificados y en otros casos es posible poder determinar con exactitud al patógeno, lo que permite adaptar adecuadamente la terapia antimicrobiana en pacientes con meningitis. En el presente artículo, se describen las técnicas moleculares para el diagnóstico microbiológico actuales y tradicionales para adaptar adecuadamente la terapia antimicrobiana en pacientes con meningitis bacteriana.

METODOLOGÍA

Con el propósito de describir las técnicas moleculares para el diagnóstico microbiológico actuales y tradicionales para adaptar adecuadamente la terapia antimicrobiana en pacientes con meningitis bacteriana se realizó esta investigación documental-bibliográfica en la que se recopiló, analizó, comparó y sintetizó la información de diversas fuentes especializadas en salud y reportes de casos clínicos de meningitis bacteriana para comparar la efectividad de estas terapias en la actualidad.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La gravedad de la enfermedad en el momento de la presentación, la infección por organismos resistentes a los antimicrobianos y el conocimiento incompleto de la patogénesis de la meningitis son factores que contribuyen significativamente a la mortalidad y morbilidad asociadas con la meningitis bacteriana. Ante la sospecha de meningitis bacteriana, es imperativo actuar de inmediato para establecer un diagnóstico definitivo y tratamiento antimicrobiano.

El diagnóstico clínico de meningitis comienza con el reconocimiento de fiebre, erupción petequeal, signos meníngeos y estado mental alterado y se confirma por pleocitosis, tinción de Gram con o sin cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre o lesiones cutáneas; no obstante, el diagnóstico de meningitis bacteriana mediante el análisis de LCR es el método estándar, “el cual se obtiene mediante la realización de la punción lumbar y se debe obtener al menos 10 ml de LCR” (Chang et al., 2020, p. 7). Es de suma importancia examinar el LCR para diagnosticar adecuadamente todas las formas de meningitis. El LCR, la sangre, las biopsias de piel, los hisopos nasofaríngeos y los aspirados son muestras relevantes para el diagnóstico de la enfermedad meningocócica y neumocócica. También se pueden cultivar líquido sinovial, esputo e hisopos conjuntivales, si está clínicamente indicado (Nájera, 2018). Porque los meningococos y los neumococos son susceptibles a la desecación y temperaturas extremas, las muestras deben cultivarse lo antes posible después de la recolección (Fariñas Guerrero, 2020).

Con respecto a pleocitosis, en la meningitis bacteriana se observa la presencia de pleocitosis (100 -10. 000 leucocitos/mm³) que indica inflamación meníngea. Aproximadamente 90% de los pacientes tienen un recuento de leucocitos > 100 células/ mm³, sin embargo, según Chang et al. (2020) “la ausencia de pleocitosis no descarta el diagnóstico de meningitis bacteriana, ya que 1 a 2% de los pacientes presentan un recuento normal de leucocitos, por ejemplo, inmunocomprometidos o pacientes previamente tratados con antibióticos” (p. 7).

Para el diagnóstico presuntivo, las muestras se examinan mediante tinción de Gram (Rodríguez y Arenas, 2018) y naranja de acridina (Pérez-Anker et al., 2020). Los frotis teñidos de Gram y con naranja de acridina se obtienen directamente del LCR, si el LCR está turbio o después de la centrifugación cuando el LCR está claro. La mayoría de los frotis mostrarán diplococos gramnegativos dentro y fuera de las células polimorfonucleares cuando el recuento de bacterias en LCR sea >105/mL (Aksamit y Berkowitz, 2021). Aproximadamente el 25 % de los frotis se tiñen positivamente con la tinción de Gram cuando la densidad bacteriana en el LCR es <103 ml; en promedio, entre el 60 y el 90 % de las muestras de LCR con cultivo positivo son positivas para la tinción (López-Amor, y otros, 2019). Los frotis con tinción de Gram combinados con cultivos de lesiones cutáneas petequeales relacionadas con la enfermedad detectan meningococos en el 62 % de los casos (Morsli et al., 2022).

Las sospechas de meningitis con una tinción de Gram del LCR negativa representan un desafío diagnóstico y terapéutico importante, puesto que, en la mayoría de los casos, los microorganismos causantes serán desconocidos (Vila et al., 2016). Los polisacáridos capsulares meningocócicos se detectan directamente en el LCR mediante aglutinación en látex y coaglutinación con anticuerpos policlonales para los serogrupos A, B, C, Y y W-135 (González et al., 2019). Estos métodos pueden detectar 0,02–0,05 mg de antígeno por ml, con una sensibilidad de aproximadamente el 50 %, en comparación con el 82–90 % de la detección directa de meningococos en LCR y sangre mediante NAAT/PCR Soloaga et al. (2021), sin embargo, a causa de los resultados falsos positivos que también se han comunicado con este método, algunas

instituciones lo han abandonado (Vila et al., 2016). Según Chang et al., (2020, p. 8) “en la aglutinación en látex la sensibilidad para *S. pneumoniae* varía de un 59-100% y *N. meningitidis* entre 22-93%, pero ambos presentan una especificidad de 95 a 100%” y puede disminuir en pacientes tratados con antibióticos antes de realizar la punción lumbar.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) consiste, según Diz (2020, p. 90) en la “amplificación de una región específica de ADN utilizando unos primers o cebadores (secuencias de ADN que delimitan la zona de amplificación, que tienen una longitud de 15-30 nucleótidos y son complementarios a la región del ADN que se quiere amplificar)”. El método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR):

Puede detectar organismos en el LCR durante varios días después del tratamiento antibiótico y es de utilidad en pacientes con resultado negativo en la tinción Gram y cultivo LCR. La PCR presenta una sensibilidad de 87 a 100% y una especificidad de 98 a 100% y detecta infección por neumococo, meningococo, *S. agalactiae*, *Escherichia coli* y *L. monocytogenes*” (Chang et al., 2020, p. 7)

La tinción de Gram positiva se observa en aproximadamente el 90 % de los niños con meningitis neumocócica, el 80 % de los niños con meningitis meningocócica, la mitad de los pacientes con meningitis bacilar gramnegativa y un tercio de los pacientes con meningitis por *Listeria* López et al. (2021); detecta rápidamente la presencia de bacterias, con una sensibilidad entre 50-99%, la cual varía dependiendo del organismo *S. pneumoniae* (90%), *N. meningitidis* (70-90%), *L. monocytogenes* (25-35%) (Chang, Carranza, & Gutiérrez, 2020) Cuando el LCR se aclara por primera vez mediante centrifugación Cytospin, la fracción de muestras que se tiñen positivamente aumenta (Sharma et al., 2022). El recuento y diferencial de células del LCR, y las concentraciones de proteína y glucosa a menudo ayudan con el diagnóstico diferencial de diversas formas de meningitis (Aguirre y Marín, 2021). La proporción de células polimorfonucleares en el LCR de pacientes con meningitis oscila entre el 49 % y el 98 % (media del 86 %) (Bravo et al., 2018).

El cultivo del LCR puede ser negativo en niños que reciben tratamiento antibiótico antes del examen del LCR. Durante un curso de tratamiento con antibióticos, el recuento de leucocitos en el LCR, la concentración de glucosa y proteínas y las pruebas de antígenos son anormales durante varios días, aunque las bacterias no sean evidentes en el frotis o en el cultivo del LCR (Crespo et al., 2020). Los hemocultivos dan positivo en sólo el 50 % de los pacientes con enfermedad meningocócica y neumocócica. En aquellos que han recibido antibióticos antes de la extracción de sangre para cultivo, los hemocultivos son estériles (Giménez y Malin, 2022). Un hisopo nasofaríngeo de niños pequeños proporciona información valiosa en casos de sospecha de enfermedad meningocócica y neumocócica.

Según Chang et al. (2020) el estudio citológico y bioquímico del LCR en meningitis:

TÉCNICAS MOLECULARES PARA EL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO
DICIEMBRE (2022)-FEBRERO (2023), VOL.4 (13): 57-70

Normalmente en el LCR hay $< 5-10$ leucocitos/mm³, en su mayoría mononucleares. El diferencial leucocitario ayuda a predecir el tipo de patógeno que está provocando la infección, si existe predominio de neutrófilos sugiere afectación bacteriana y si hay predominio de linfocitos sugiere infección viral. Las proteínas del LCR normalmente no superan los 40 mg/dl, en las infecciones bacterianas se encuentran elevadas (>45 mg/dl). La concentración de glucosa en LCR depende de la glucemia concomitante, normalmente corresponde cerca de dos tercios de la concentración sanguínea, por tanto, es importante medir la glucosa en sangre previo la punción lumbar. En la meningitis bacteriana se produce disminución de la glucosa del LCR (< 40 mg/dl), como consecuencia del metabolismo bacteriano y es un dato típico, con una sensibilidad de 97% y especificidad 49% para diferenciar de etiología viral. (pág. 7)

Para el aislamiento de *Neisseria meningitidis*, la muestra clínica debe inocularse en medios de cultivo selectivos y no selectivos (Torres et al., 2022). Los meningococos y los neumococos se cultivan en medios de agar en una atmósfera enriquecida con dióxido de carbono al 5-10 % con una humedad bastante alta a 35-37 °C (95-98,6 °F) (Rojas et al., 2020). Después de 18 a 24 h, hay colonias planas, de color marrón grisáceo, translúcidas, lisas, de 1 a 3 mm de *Neisseria meningitidis* o *Streptococcus pneumoniae* que pueden analizarse mediante tinción de Gram (Tonjum 2005). El hallazgo de diplococos gramnegativos oxidasa y catalasa positivos es suficiente para respaldar un diagnóstico provisional de enfermedad meningocócica. Las características de diferenciación son la producción de ácido a partir de glucosa y maltosa. Las bacterias sensibles a la optoquina con un ombligo central característico indican *S. pneumoniae*. También se puede confirmar finalmente el aislamiento de *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* por técnica de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs/PCR), secuencia de ADN o análisis MALDI/TOF.

Existen diferentes sistemas comerciales que se basan en la PCR en tiempo real como la Tecnología TOCE, y la Biomerieux Film Array Biofire. Según Diz (2020, p. 93), la Tecnología TOCE:

Tagging Oligonucleotid Cleavage and Extension es una tecnología basada en el diseño de oligonucleótidos para detectar ADN. Se basa en la realización de un PCR múltiple. Al igual que las comentadas anteriormente, se utilizan unas sondas específicas marcadas con fluorescencia que producirán señal en el momento en el que se haya producido la extensión del ADN objetivo. Mediante esta tecnología se pueden utilizar diferentes paneles, para detectar patologías respiratorias, meningitis, infecciones de transmisión sexual y patologías a nivel digestivo.

Mientras que el sistema Biomerieux Film Array Biofire “combina los procesos de preparación de la muestra, la amplificación y detección y el posterior análisis de los resultados. Trabaja mediante paneles, en función de la clínica que presente el paciente (panel de meningitis).” (Diz, 2020, p. 93). Aunque se conoce que este sistema permite obtener resultados preliminares en

una hora, no se encontraron diferencias significativas en la duración antimicrobiana empírica y la duración de la estadía entre los pacientes evaluados con este sistema que tuvo la ventaja de un tiempo de detección más corto y una exclusión temprana de posibles patógenos causantes (Lin et al., 2022)

Posterior al diagnóstico de meningitis empleando las técnicas moleculares anteriormente expuestas, se procede a indicar el tratamiento antimicrobiano de acuerdo con el tipo de meningitis. La erradicación del organismo infeccioso del LCR es totalmente dependiente de antibióticos, y los antibióticos bactericidas deben administrarse por vía intravenosa en las dosis clínicamente validadas más altas a pacientes con sospecha de meningitis bacteriana. En pacientes con sospecha de meningitis bacteriana en los que la punción lumbar inmediata se retrasa debido a un estudio de imagen cerebral pendiente o la presencia de coagulación intravascular diseminada, se deben obtener cultivos de sangre y se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano de inmediato (Chang et al., 2020). La selección de regímenes antimicrobianos empíricos está diseñada para cubrir los patógenos probables, según la edad del paciente y los factores de riesgo específicos, con modificaciones si la tinción de Gram del LCR es positiva.

El tratamiento recomendado para pacientes con meningitis meningocócica o neumocócica es bencilpenicilina o una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona) (Chang et al., 2020). Para la mayoría de los casos de meningitis bacteriana no complicada, el tratamiento de 7 días es adecuado. Cuando se desconoce la etiología al ingreso, se utiliza ceftriaxona o cefotaxima durante las primeras 24-48 h para cubrir la posibilidad de otros patógenos bacterianos (Levi et al., 2021). De manera similar, la penicilina ha sido el tratamiento estándar para la meningitis meningocócica, pero ha evolucionado la resistencia a la penicilina, lo que implica fallas en el tratamiento, y fomenta el uso de una cefalosporina de tercera generación para la meningitis meningocócica en áreas donde prevalece la resistencia a la penicilina, al menos hasta que se conozca la susceptibilidad a la penicilina. Aunque la frecuencia de meningococos relativamente resistentes a la penicilina es baja, es necesaria una vigilancia continua. Se utiliza cefotaxima o ceftriaxona cuando se aíslan cepas relativamente resistentes a la penicilina.

La capacidad de un agente antimicrobiano para penetrar la barrera hematoencefálica es el factor más importante que determina si se producirá una eliminación eficaz de bacterias en el LCR (Levi et al., 2021). La penetración de la barrera hematoencefálica se ve afectada por la propiedad lipofílica, el peso molecular y la capacidad de unión a proteínas de los fármacos, la inflamación de las meninges, el transporte de agua y los transportadores de eflujo (Vásquez-Alva et al., 2020).

La elección de agentes antimicrobianos empíricos es la aparición de organismos resistentes a los antimicrobianos, incluidos *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* que son resistentes a la penicilina o a las cefalosporinas de tercera generación, y bacilos gramnegativos que son resistentes a muchos fármacos betalactámicos. Por ejemplo, la prevalencia de cepas de *S. pneumoniae* que son

relativamente resistentes a la penicilina está aumentando, y muchas de los neumococos resistentes a la penicilina tienen una susceptibilidad reducida a las cefalosporinas de tercera generación (es decir, cefotaxima y ceftriaxona) (Aksamit y Berkowitz, 2021). Por lo tanto, el tratamiento empírico para pacientes con meningitis bacteriana en áreas donde prevalecen las cepas resistentes de *S. pneumoniae* debe incluir la adición de vancomicina (Wolff et al., 2019). Sin embargo, la penetración de vancomicina en el LCR puede reducirse en ausencia de inflamación meníngea y también en pacientes que reciben tratamiento complementario con dexametasona (López-Amor, y otros, 2019).

Para los pacientes en cuidados intensivos, el reconocimiento de los diferentes procesos fisiopatológicos asociados con la meningitis meningocócica (que causa la muerte predominantemente por edema cerebral) y el shock séptico meningocócico (que causa la muerte predominantemente por hipovolemia, fuga capilar, disfunción miocárdica y falla multiorgánica) ha llevado a cambios importantes en las estrategias de tratamiento y manejo para estas dos formas diferentes de enfermedad (Sabino, 2021). El manejo agresivo de la presión intracraneal elevada reduce la mortalidad. Si el tratamiento con antibióticos se inicia antes del ingreso, se debe inyectar bencilpenicilina, ceftriaxona u otro antibiótico eficaz por vía intravenosa o intramuscular en adultos y por vía intramuscular en niños (Beltrán et al., 2021). Una sola inyección de ceftriaxona es igualmente efectiva y podría convertirse en el tratamiento preferido para la meningitis epidémica.

Las infecciones neumocócicas se han tratado con penicilina desde hace décadas. Sin embargo, ahora se está observando un aumento emergente en las tasas de resistencia a la penicilina y a otros antibióticos comunes, lo que afecta el resultado del tratamiento. Hasta el momento se ha encontrado resistencia a la mayoría de los antibióticos excepto a la vancomicina. Las tasas de resistencia a la penicilina y los macrólidos pueden ser altas y superar el 50 % en algunas zonas (Han et al., 2022). Además, los neumococos con susceptibilidad reducida a la penicilina a menudo tienen otros determinantes de resistencia. La propagación de la resistencia a los antibióticos se debe principalmente a la propagación de clones internacionales exitosos que portan rasgos de resistencia; el amplio uso de antibióticos también influye en las tasas de resistencia (Farfán, 2019)

Las secuelas neurológicas son comunes en los sobrevivientes de meningitis e incluyen pérdida de audición, deterioro cognitivo y retraso en el desarrollo. Por ejemplo, la meningitis bacteriana se ha identificado como la principal causa posnatal de discapacidades del desarrollo, incluida la parálisis cerebral y el retraso mental (Palacios et al., 2020). La pérdida de audición ocurre en el 22-30 % de los sobrevivientes de meningitis neumocócica en comparación con el 1-8 % después de la meningitis meningocócica (Ramirez, 2020). En un metanálisis reciente, el tratamiento complementario con dexametasona se asoció con una mortalidad más baja y tasas más bajas de pérdida auditiva grave y secuelas neurológicas a largo plazo (Luque, 2019). El efecto beneficioso del tratamiento complementario con dexametasona también fue evidente en adultos con meningitis bacteriana. Se ha sugerido que el resultado de la meningitis bacteriana está relacionado con la inflamación del espacio subaracnoideo (Sabino, 2021). Por lo tanto, también se

ha sugerido que, además de los antibióticos, la meningitis meningocócica y neumocócica se puede tratar con corticosteroides (Tian et al.,

2022). Los datos en la literatura son controvertidos donde algunos estudios muestran un efecto sobre secuelas como la pérdida de audición y la mortalidad, mientras que otros no. Se podría considerar el tratamiento con dexametasona para bebés y niños mayores de 6 semanas con meningitis neumocócica después de considerar los posibles beneficios y riesgos. Sin embargo, no hay evidencia de ensayos clínicos controlados aleatorios de que la dexametasona reduzca la muerte causada por edema cerebral, que puede ocurrir en pacientes con meningitis meningocócica.

CONCLUSIONES

Las principales patologías que afectan al sistema nervioso central (SNC) y resultan de interés a nivel microbiológico son la meningitis y la encefalitis de origen infeccioso. Se trata de dos patologías muy importantes, con muchas complicaciones y secuelas asociadas. Las infecciones del sistema nervioso central están asociadas a una gran morbimortalidad, por eso, los diagnósticos clínico y microbiológico son de vital importancia, para instaurar un tratamiento precoz y eficaz. La muestra utilizada en estos casos es el líquido cefalorraquídeo, donde además de las pruebas microbiológicas clásicas (tinciones de Gram, Ziehl-Neelsen, tinta china, detección de antígenos y diferentes cultivos) se realizan técnicas moleculares. El cultivo de estas muestras continúa siendo la prueba de referencia para el diagnóstico de bacterias y hongos, mientras que la extracción de ADN con la posterior amplificación se utiliza de forma rutinaria para el diagnóstico de virus.

Las técnicas moleculares favorecen el diagnóstico y la monitorización de la meningitis, aunque sigue siendo necesario el cultivo para determinar la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos. Permiten dirigir el tratamiento en función del agente patógeno (ya sea bacteriano o vírico), aunque esta información ya puede orientarse con el análisis bioquímico y celular del líquido cefalorraquídeo. Actualmente existen en el mercado paneles de detección múltiple de microorganismos responsables de infecciones a nivel del sistema nervioso central.

Aunque los datos recogidos hasta ahora sobre el uso de este panel reflejan buenos resultados (diagnóstico más precoz, mayor sensibilidad y mayor especificidad), no es posible aún dejar de realizar las pruebas rutinarias. El cultivo y la tinción de Gram se siguen realizando para detectar microorganismos no incluidos en el panel y para la realización de pruebas de sensibilidad a antibióticos.

Todavía falta una comprensión de los mecanismos moleculares de la patogenia meningocócica y neumocócica y se necesita con urgencia para apoyar los avances en nuevos

enfoques terapéuticos y preventivos para la meningitis. Dicha investigación mejorará nuestra comprensión de la aparición de bacterias, la estructura del genoma patógeno, el intercambio genético horizontal y las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas.

En resumen, el reconocimiento clínico más temprano y el tratamiento más efectivo de la enfermedad meningocócica y neumocócica serán fundamentales para reducir aún más la morbilidad y la mortalidad asociadas con estas enfermedades. Una mejor comprensión de la fisiopatología de la infección por la bacteria que causa la meningitis sin duda conducirá a nuevos enfoques innovadores para el tratamiento también de pacientes con septicemia meningocócica y neumocócica, lo que podría reducir aún más la letalidad y/o la morbilidad de los casos. El control definitivo de la enfermedad meningocócica y neumocócica requerirá el uso generalizado y ampliado de vacunas eficaces.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguirre, H., & Marín, S. (2021). Evaluación del costo efectividad de la prueba diagnóstica Filmarray en líquido cefalorraquídeo (LCR) frente al cultivo de LCR como estrategia para la detección microbiológica y tratamiento en los pacientes con diagnóstico clínico de meningitis en el Insti. Antioquia, Colombia: Universidad de Antioquia. Obtenido de <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/21484>
- Aksamit, A., & Berkowitz, A. (2021). Meningitis. *Neuroinfectious Diseases*, 27(4), 836-854. doi:10.1212/CON.0000000000001016
- Beltrán, K. S., Guerra, A. A., Parra, P. D., & Huanca, K. E. (2021). Meningitis bacteriana en paciente pediátrico. *RECIMUNDO*, 5(4), 45-52. doi:[https://doi.org/10.26820/recimundo/5.\(4\).oct.2021.45-52](https://doi.org/10.26820/recimundo/5.(4).oct.2021.45-52)
- Bravo, A., García, J., Miramontes, M., Pierdant, M., Gordillo, A., & Ledezma, I. (2018). Determinantes clínico-diagnósticos en adultos con sospecha de meningitis infecciosa en la sala de urgencias. *Archivo Médico Urgencias México*, 10(3), 90-96. Obtenido de https://www.researchgate.net/profile/Mauricio-Pierdant/publication/327032257_Determinantes_clinico-diagnosticos_en_adultos_con_sospecha_de_meningitis_infecciosa_en_la_sala_de_urgencias/links/5b7382b445851546c903414a/Determinantes-clinico-diagnosticos-en-a
- Cerda-Mancillas, M., Martínez-Marino, M., Pérez-Pérez, J., Flores-Silva, F., Valle-Murillo, M., & Sánchez-Jordán, A. (2022). Meningitis bacteriana en adultos. Abordaje clínico de la bibliografía. *Medicina Interna de México*, 38(2), 335-343. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=104943>
- Chang, F., Carranza, Z., & Gutiérrez, L. (2020). Diagnóstico y tratamiento de la meningitis bacteriana aguda. *Revista Médica Sinergia*, 5(6), 1-13. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=94278>
- Crespo, M., Romoleroux, G., Vásquez, V., & Garcés, N. (2020). Características diferenciales del LCR en meningitis víricas y bacterianas. *Reciamuc. Revista científica de investigación actualización del mundo de las ciencias*, 4(4), 161-169. doi:[https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.\(4\).noviembre.2020.161-169](https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.(4).noviembre.2020.161-169)
- Diz, O. (2020). Técnicas de biología molecular en el diagnóstico de enfermedades infecciosas. *NPunto*, III(30), 88-111. Obtenido de <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/5f69a919884e7Art5.pdf>

- Farfán, J. (2019). Caracterización de las meningitis agudas por *Streptococcus pneumoniae* en la población pediátrica desde 2008 hasta 2019 en 10 hospitales de la ciudad de Bogotá, Colombia. Bogotá, Colombi: Universidad Nacional de Colombia. Obtenido de <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/75533>
- Fariñas Guerrero, F. (2020). Aspectos inmunológicos de la infección por meningococo. *Adolescere*, VIII(1), 65-71. Obtenido de <https://cdn.adolescenciasema.org/ficheros/REVISTA%20ADOLESCERE/vol8num1-2020/Adolescere%202020%201%20%20WEB.pdf#page=97>
- Giménez, T., & Malin, M. (2022). Prevalencia de meningitis bacteriana en niños febriles entre 28 y 90 días de vida con diagnóstico de infección urinaria. *Emergencias Pediátricas*, 1(2), 73-77. Obtenido de https://www.aeped.es/sites/default/files/emerg_pediatr_1-2.pdf#page=15
- González, E., Reyes, F., Otero, O., Camacho, F., Cuello, M., Ramírez, F., & Acevedo, R. (2019). Monoclonal Antibodies Against the Capsular Polysaccharides A, C, Y, W, and X of *Neisseria meningitidis*: A Platform for the Quality Control of Meningococcal Vaccines. En K. Seib, & I. Pack, *Neisseria meningitidis. Methods in Molecular Biology* (págs. 181-203). New York, NY.: Humana Press. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9202-7_13
- Han, X., Yu, H., Molina-Águila, N., & Toledo-Romaní, M. (2022). Serotipos y resistencia antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* en población pediátrica china: una revisión de alcance. *Medisur*, 20(6), 1-12. Obtenido de <https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5525>
- Levi, N., Baker, H., Ben-Chetrit, E., Levine, P., Margalit, N., & Winestone, J. (2021). Decompressive craniectomy for treatment of elevated intracranial pressure in community-acquired bacterial meningitis: Case study, literature review, and proposed guidelines. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 24, 1-3. doi:<https://doi.org/10.1016/j.inat.2021.101107>
- Lin, G., Lin, C., Chi, H., Huang, D., Huang, C., & Chiu, N. (2022). The experience of using FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for the diagnosis of meningitis and encephalitis in pediatric patients. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 1-8. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.07.013>
- López, C., Millán, G., & Garcés, Y. (2021). Estudios del líquido cefalorraquídeo en el laboratorio para el diagnóstico de meningitis bacteriana. Segundo Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas en Granma. Manzanillo (págs. 1-13). Granma. Manzanillo: Centro Virtual de Convenciones de Salud. Obtenido de <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/231/108>

- López-Amor, L., Escudero, D., Fernández, J., Martín-Iglesias, L., Viña, L., Fernández-Suárez, J., . . . Vázquez, F. (2019). Diagnóstico de meningitis/encefalitis en UCI con sistema de PCR múltiple. ¿Es tiempo de cambio? *Revista Española de Quimioterapia*, 32(3), 246-253. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6609945/>
- Luque, M. T. (2019). Efectividad de la dexametasona como tratamiento adyuvante en niños con meningitis neumocócica: revisión de la literatura. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina. Obtenido de https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB_UNAM/TES01000626306
- Moriguchi, T., Harri, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J., . . . Furuya, S. (2020). A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 55-58. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
- Morsli, M., Boudet, A., Kerharo, Q., Stephan, R., Salipante, F., Dunyach-Remy, C., . . . Drancourt, M. (2022). Real-time metagenomics-based diagnosis of community-acquired meningitis: A prospective series, southern France. *eBioMedicine*. Part of The Lancet Discovery Science, 84(October 2022), 1-15. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104247>
- Nájera, A. (2018). Guía de laboratorio microbiología clínica. Colombia: Corporación Universitaria Rafael Núñez. Obtenido de <http://site.curn.edu.co:8080/jspui/handle/123456789/24>
- Palacios, F. J., Palacios, J. R., Larrea, M. J., Vallejo, V. E., Mendoza, M. A., & Reyes, M. K. (2020). Riesgos y cuidados a los pacientes diagnosticados con una meningitis bacteriana. *RECIMUNDO*, 3(4), 417-437. doi:[https://doi.org/10.26820/recimundo/3.\(4\).diciembre.2019.417-437](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(4).diciembre.2019.417-437)
- Pérez-Anker, J., Malveyh, J., & Moreno-Ramírez, D. (2020). Microscopia confocal ex vivo con método de fusión y tinción digital: cambiando paradigmas en el diagnóstico histológico. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 111(3), 236-242. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.05.005>
- Ramirez, A. (2020). Manejo de meningitis bacteriana en pacientes pediátricos. San Simón, Bolivia: Universidad Mayor de San Simón. Obtenido de <http://ddigital.umss.edu.bo:8080/jspui/handle/123456789/18338>
- Rodríguez, P., & Arenas, R. (2018). Hans Christian Gram y su tinción. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 16(2), 166-167. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=80715>

- Rojas, J., Donneys, D., & Valencia, J. (2020). Perfil clínico y epidemiológico de la enfermedad Meningocócica en pediatría. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 14(1), 1-9. doi:<https://doi.org/10.15517/rmucr.v14i1.42218>
- Sabino, A. (2021). Sepsis mortalidad en meningitis bacteriana adquirida en comunidad. *Revista Médica Trujillo*, 16(4), 236-237. doi:<https://doi.org/10.17268/rmt.2021.v16i4.4138>
- Sharma, R., Gupta, S., Agarwal, A., Finelli, R., Kuroda, S., Saleh, R., . . . Shah, R. (2022). Role of Cyto centrifugation Combined with Nuclear Fast Picroindigocarmine Staining in Detecting Cryptozoospermia in Men Diagnosed with Azoospermia. *World J Mens Health*, 40(4), 627-635. Obtenido de https://scholarlycommons.henryford.com/urology_articles/485/
- Soloaga, R., Carrion, N., Cech, N., Guillen, A., Margari, A., Diez, A., . . . Pidone, J. (2021). Estudio colaborativo sobre la utilidad del panel Meningitis/Encefalitis FilmArray (Biofire) en el diagnóstico de pacientes con sospecha de meningitis o encefalitis. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 55(1), 55-60. Obtenido de <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v55n1/0325-2957-abcl-55-1-10.pdf>
- Tian, C., Jin, S., Zhao, Z., Liu, X., Cheng, H., Wang, X., & Zhao, L. (2022). Association of Corticosteroid Treatment With Outcomes in Pediatric Patients With Bacterial Meningitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Therapeutics*, 44(4), 551-564. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.02.008>
- Torres, I., Castellares, C., Santos, C., Benito, M., Brandini, A., & García, E. (2022). IE-7969. Vacunación antimeningocócica en los pacientes con diagnóstico de enfermedad por meningococo. *Vacunas*, 23(3), 20. doi:<https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.09.030>
- Vásquez-Alva, R., Biminchumo-Sagastegui, C., Villareal-Hifume, C., & Silva-Meza, C. (2020). Meningitis por listeria monocytogenes en paciente adulto mayor. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 20(3), 507-511. doi:<http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i3.3039>
- Vila, J., Gómez, M., Salavert, M., & Bosch, J. (2016). Métodos de diagnóstico rápido en microbiología clínica: necesidades clínicas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 35(1), 41-46. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.11.004>
- Wolff, M., Quintanilla, R., Carrasco, J. P., & Cifuentes, M. (2019). Análisis crítico de un antimicrobiano sub-óptimo, de frecuente sobre-utilización e inadecuada dosificación: Vancomicina. *Revista chilena de infectología*, 36(6), 687-697. doi:<https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000600687>