

Utilidad de las técnicas de biología molecular en neuroinfecciones

Ana Taborda*, Romina Rey†, Gustavo Bruno‡, Antonio Galiana§, Mariela Vieytes¶, Fabio Grill***, Marcela Zurmendi††, Andrea Vaucher††

Resumen

Introducción: un porcentaje de las infecciones del sistema nervioso central permanece sin diagnóstico etiológico. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real pueden disminuir este porcentaje.

Objetivo: describir la etiología de las neuroinfecciones y valorar la utilidad de las técnicas de biología molecular en el diagnóstico y su impacto en el tratamiento antimicrobiano.

Metodología: estudio observacional, descriptivo, retrospectivo a partir de registros clínicos. Se incluyeron mayores de 18 años asistidos en un hospital público de Montevideo durante un período de 32 meses, a quienes se les realizaron técnicas de biología molecular en líquido cefalorraquídeo por sospecha clínica de neuroinfección.

Resultados: se incluyeron 109 pacientes. En pacientes sin infección por VIH ni antecedentes neuroquirúrgicos (67%), se identificó microorganismo responsable en 16 casos, 8 bacterias y 9 virus. Todos identificados por técnicas de biología molecular modificando el tratamiento antimicrobiano empírico en 25 casos (34,2%). En portadores de VIH (25,7%), se detectaron microorganismos en 14 pacientes (50%). Seis virus, 5 bacterias y 7 hongos (*Cryptococcus neoformans*). El estudio por técnicas de biología molecular determinó el diagnóstico de 17 microorganismos y modificó el plan antimicrobiano inicial en 12 casos (42,9%). En pacientes con antecedente de neurocirugía reciente (7,3%), se aislaron seis microorganismos, tres de ellos exclusivamente mediante cultivo. Se modificó el tratamiento en tres casos (37,5%).

Conclusiones: las técnicas de biología molecular deben considerarse complementarias. El impacto que generan en el diagnóstico y tratamiento justifica el uso de estas técnicas a pesar de su mayor costo.

Palabras clave: Infecciones del sistema nervioso central
Biología molecular
Meningitis

Key words: Central nervous system infections
Molecular biology
Meningitis

* Médico internista. Asistente de Clínica Médica 1. Hospital Maciel. Correo electrónico: anat37@hotmail.com.

† Residente de Medicina Interna. Clínica Médica 3. Hospital Maciel.

‡ Médico internista. Prof. Adjunto Clínica Médica 3. Hospital Maciel.

Participación: concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

§ Especialista en Microbiología. Jefe de Servicio de Laboratorio de Microbiología y Biología Molecular UDYCI. Hospital Maciel.

¶ Especialista en Microbiología. Servicio de Laboratorio de Microbiología y Biología Molecular UDYCI. Hospital Maciel.

** Infectólogo. Médico intensivista. Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Control de la infección nosocomial. Hospital Maciel.

†† Infectóloga. Médico internista. Ex. Prof. Adjunto Clínica Médica 3. Unidad de Enfermedades Infecciosas y Control de la infección nosocomial. Hospital Maciel.

‡‡ Médico internista. Prof. Adjunto Clínica Médica 3. Coordinadora médica, Servicio de Emergencia. Hospital Maciel.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

El proyecto no ha recibido subvenciones.

Recibido: 24/10/2019

Aprobado: 28/4/2020

Introducción

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) presentan una alta morbilidad y se encuentran dentro de las infecciones con mayor mortalidad⁽¹⁾. Un gran porcentaje permanece sin diagnóstico etiológico aun luego de una búsqueda exhaustiva⁽²⁻⁴⁾. Si bien la mayoría de las infecciones donde no se encuentra el agente etiológico son causadas presumiblemente por virus, diversas circunstancias, como tratamiento antibiótico previo, la mala conservación de la muestra y otros problemas de la fase analítica contribuyen a que no se identifique el agente responsable^(5,6).

En Uruguay, datos publicados por el Ministerio de Salud Pública (MSP) en el año 2012 muestran que *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) es el microorganismo más frecuente en las meningitis agudas supuradas (MEAS), seguido por *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) y *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*). En el 39% de los casos de MEAS no se logra identificar el microorganismo⁽⁵⁾. Los informes sobre infecciones virales ubican a los *Enterovirus* como los principales agentes seguido por los virus de la familia *Herpes*^(6,7).

El diagnóstico precoz de las infecciones agudas del SNC impacta directamente en el pronóstico^(8,9). La baja rentabilidad del estudio directo del líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante tinción Gram y de la detección de antígenos, sumado a la demora en obtener los resultados del cultivo, ha determinado la búsqueda de nuevas técnicas diagnósticas. Las técnicas de biología molecular (tBM) mediante amplificación de ácidos nucleicos a través de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y con paneles sindrómicos, adquieren gran relevancia en el uso clínico por su rapidez y alta sensibilidad, permitiendo la identificación de varios agentes de forma simultánea^(3,10). Dado que no requiere la presencia de agentes vivos, su capacidad de detección se ve menos afectada tras la administración de tratamiento antibiótico. Los principales inconvenientes son la falta de estandarización de protocolos y el elevado costo de los sistemas comerciales⁽²⁾.

Las tBM han demostrado tener mayor sensibilidad que el cultivo en infecciones por *N. meningitidis*⁽¹¹⁾. Sin embargo, el mayor beneficio se observa en las infecciones causadas por virus, donde han sustituido al cultivo, ya que este es engorroso, reservado para laboratorios de investigación y muchas veces resulta falsamente negativo⁽¹²⁻¹⁴⁾. En casos de infección por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) su sensibilidad es variable^(15,16).

El presente estudio tiene por objetivo describir la etiología de las neuroinfecciones y valorar la utilidad de

las tBM en el diagnóstico y su impacto en el tratamiento antimicrobiano.

Material y método

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años asistidos en un hospital público de Montevideo en un período de 32 meses, a los que se le realizó tBM al LCR por sospecha clínica de meningitis, encefalitis o meningoencefalitis.

El diagnóstico presuntivo de infección del SNC fue realizado por el médico tratante en servicio de emergencia, sala de cuidados moderados o cuidados intensivos. Se consignaron datos como edad, sexo, infección por VIH, neurocirugía reciente (menor a un mes), características citoquímicas del LCR, estudio directo (Gram), cultivos, detección de antígenos bacterianos y el resultado del estudio de biología molecular. Se registró la terapia antimicrobiana empírica inicial y tras la obtención del resultado de las tBM. La información se obtuvo de los registros realizados en la historia clínica.

Se definieron tres grupos de pacientes: grupo 1, quienes no presentaban infección por VIH ni el antecedente de neurocirugía previa; grupo 2, pacientes portadores de VIH, y grupo 3, pacientes que habían sido sometidos a neurocirugía recientemente, de estos últimos ninguno presentaba diagnóstico de VIH.

Se considera LCR normal aquel que presente aspecto cristal de roca, presión apertura < 15 cm H₂O, glucosa > 50 mg/dL, proteínas 30-40 mg/dL, leucocitos < 10 mm³⁽⁸⁾.

Se utilizaron dos sistemas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. GeneXpert® (Cepheid) para la detección de *M. tuberculosis complex* - resistencia a rifampicina y FilmArray® (Biofire-Biomérieux) que incluye la detección de *Escherichia coli K1*, *H. influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *N. meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Enterovirus*, *Herpes simplex virus 1 (HSV-1)*, *Herpes simplex virus 2 (HSV-2)*, *Herpesvirus 6 (HHV-6)*, *Human parechovirus*, *Varicella zoster virus (VZV)*, *Cryptococcus neoformans (C. neoformans)* y *Cryptococcus gattii*.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete IMB SPSS Statistics 23. Las variables cualitativas se presentan en tablas de frecuencia y porcentaje. En las variables cuantitativas de distribución normal se realizó media y desvío estándar. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Maciel.

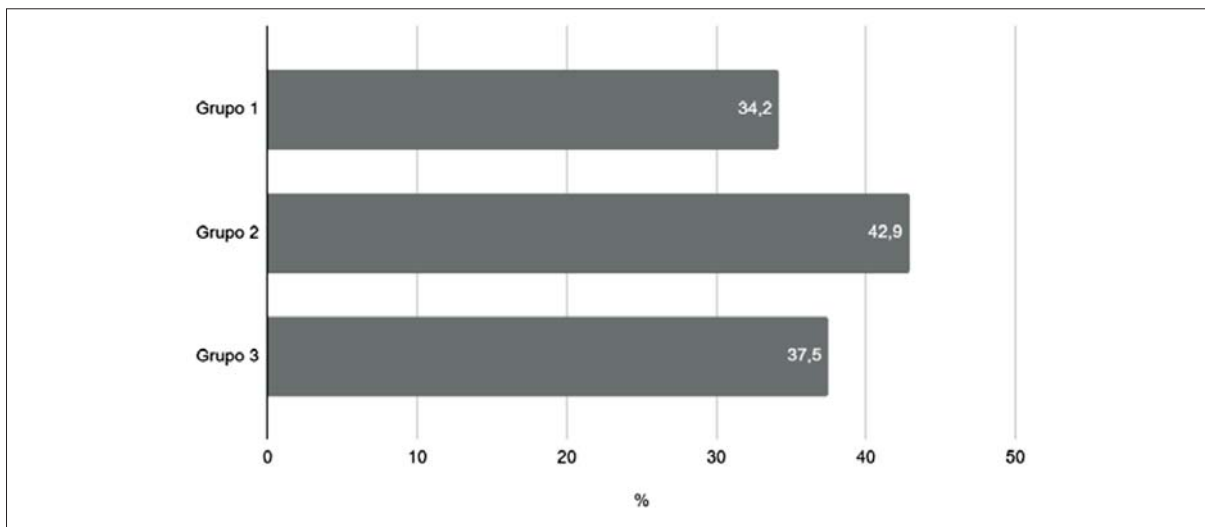
Resultados

Se incluyeron 109 pacientes, 73 no presentaban infección por VIH ni el antecedente de neurocirugía previa

Tabla 1. Características de la población.

| Características de la población | Grupo 1 | Grupo 2 | Grupo 3 | Total |
|---------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| <i>Datos demográficos</i> | | | | |
| Total pacientes | 73 (67%) | 28 (25,7%) | 8 (7,3%) | 109 |
| Edad media \pm DS (años) | 46,3 \pm 17,6 | 41,5 \pm 9,5 | 51,6 \pm 11,9 | 45,5 \pm 17,2 |
| Sexo masculino | 44 (60,3%) | 22 (78,6%) | 3 (37,5%) | 69 (63,3%) |
| Uso de antibióticos previo | 15 (20,5%) | 4 (14,3%) | 3 (37,5%) | 19 (17,4%) |

Los datos son expresados como VM \pm DE y frecuencia relativa en porcentaje. Grupo 1: sin infección por VIH. Grupo 2: con infección por VIH. Grupo 3: con neurocirugía reciente. VM: valor medio; DE: desvío estándar. VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

**Figura 1.** Modificación del tratamiento por resultado de técnicas de biología molecular.

Grupo 1: sin infección por VIH, ni el antecedente de neurocirugía previa. Grupo 2: portadores de VIH. Grupo 3: sometidos a neurocirugía recientemente.

(grupo 1); 28 pacientes eran portadores del VIH (grupo 2) y 8 habían sido sometidos a neurocirugía recientemente (grupo 3) (tabla 1).

El LCR fue patológico en 89 pacientes (81,7%), identificándose al menos un microorganismo responsable en 35 de estos (32,1%). En los LCR no patológicos, no se identificaron microorganismos por ninguna de las técnicas microbiológicas realizadas.

En el grupo 1 (tabla 2) se identificaron 17 microorganismos. Una de las neuroinfecciones fue polimicrobiana, identificándose *H. influenzae* y *S. pneumoniae*. En todos los casos las tBM identificaron el microorganismo involucrado. El cultivo del LCR aisló dos de ocho bacterias identificadas por tBM, este número asciende a cuatro si se consideran otras técnicas (hemocultivo, estudio

directo, antígeno neumocócico en LCR y orina). El resultado de las tBM modificó el tratamiento antimicrobiano en 25 casos (34,2%) (figura 1). Se suspendieron 19 tratamientos con ceftriaxona, 11 aciclovir, 4 ampicilina, 2 vancomicina y 1 meropenem.

En el grupo 2 (tabla 3) se identificaron microorganismos en 14 casos (50%), aislando 18 microorganismos, 17 de los cuales se identificaron mediante tBM. En cuatro casos (28,5%), la infección fue polimicrobiana, identificándose coinfección entre *M. tuberculosis* - *S. pneumoniae*, *CMV* - *VZV*, *CMV* - *C. neoformans* y *CMV* - *HHV-6*. El cultivo de bacterias y hongos aisló siete de 12 microorganismos identificadas por tBM. Este número asciende a nueve si se consideran otras técnicas (hemocultivo, estudio directo, tinta china, antígeno neutro-

Tabla 2. Resultados en grupo 1 (casos no infectados por VIH sin antecedente de neurocirugía).

| | Número | Porcentaje | Método de identificación | |
|---------------------------------|--------|------------|--------------------------|---------|
| | | | tBM | Cultivo |
| Casos con etiología confirmada | 16 | 21,9 | - | - |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 6 | 37,5 | 6/6 | 2/6 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 2 | 12,5 | 2/2 | 0/2 |
| <i>Herpes simplex 2</i> | 3 | 18,7 | 3/3 | - |
| <i>Enterovirus</i> | 3 | 18,7 | 3/3 | - |
| <i>Herpes simplex 1</i> | 2 | 12,5 | 2/2 | - |
| <i>Cytomegalovirus</i> | 1 | 6,2 | 1/1 | - |

Los datos son expresados como frecuencia relativa en porcentaje.

* Un caso presentó infección por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.

LCR: líquido cefalorraquídeo; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 3. Resultados en grupo 2 (casos infectados con VIH).

| | Recuento | Porcentaje | Método de identificación | |
|-----------------------------------|----------|------------|--------------------------|---------|
| | | | tBM | Cultivo |
| Casos con etiología confirmada | 14 | 50 | - | - |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 3 | 21,4 | 2/3 | 1/3 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 1 | 7,1 | 1/1 | 0/1 |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 1 | 7,1 | 1/1 | 1/1 |
| <i>Cytomegalovirus</i> | 4 | 28,6 | 4/4 | - |
| <i>Varicela zóster virus</i> | 1 | 7,1 | 1/1 | - |
| <i>Herpes simplex 6</i> | 1 | 7,1 | 1/1 | - |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | 7 | 50 | 7/7 | 5/7 |

Los datos son expresados como frecuencia relativa en porcentaje.

* Un caso presentó infección por *Mycobacterium tuberculosis* y *Streptococcus pneumoniae*.

** Un caso presentó infección por *Cytomegalovirus* y varicela zóster virus.

*** Un caso presentó infección por *Cytomegalovirus* y *Cryptococcus neoformans*.

**** Un caso presentó infección por *Cytomegalovirus* y *Herpes simplex 6*.

VIH: virus de inmunodeficiencia humana; LCR: líquido cefalorraquídeo.

cócico en LCR y orina). *M. tuberculosis* se identificó en tres casos, dos mediante tBM y el restante por estudio directo y cultivo. Los resultados tras las tBM modificaron el plan antimicrobiano en 42,9% de los casos. Se suspendieron cinco tratamientos antimicrobianos empíricos, la mayoría en base a cefalosporinas de tercera generación. Se iniciaron tres terapias con ganciclovir y dos con fármacos antituberculosos.

En el grupo 3 (tabla 4) se aislaron seis microorganismos, tres de ellos exclusivamente mediante cultivo (*Acinetobacter baumannii*, *Proteus sp.* y *Klebsiella pneumoniae*). Estos últimos no se encuentran incluidos en el panel multiplex utilizado. En el resto de los casos, los microorganismos se identificaron por PCR en tiempo real. En uno de los pacientes se identificó *H. influenzae* y *HSV-2*. Las tBM modificaron el tratamiento antimi-

Tabla 4. Resultados en grupo 3 (casos con neurocirugía reciente).

| | Recuento | Porcentaje | Método de identificación | |
|--------------------------------|----------|------------|--------------------------|---------|
| | | | tBM | Cultivo |
| Casos con etiología confirmada | 5 | 62,5 | - | - |
| <i>Escherichia coli</i> | 1 | 20 | 1/1 | 1/1 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 1 | 20 | 0/1 | 1/1 |
| <i>Proteus sp.</i> | 1 | 20 | 0/1 | 1/1 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 | 20 | 0/1 | 1/1 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 1 | 20 | 1/1 | 0/1 |
| <i>Herpes simplex 2</i> | 1 | 20 | 1/1 | - |

Los datos son expresados como frecuencia relativa en porcentaje.

* Un caso presentó infección por *Haemophilus influenzae* y *Herpes simplex 2*.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

crobiano en tres casos (37,5%). Se suspendió un tratamiento con aciclovir, uno con ampicilina y uno con vancomicina.

En pacientes con uso previo de antibióticos, las tBM identificaron una bacteria que posteriormente no se aisló en cultivo.

Discusión

Este trabajo aporta datos relevantes sobre la epidemiología local y valora la utilidad de las técnicas de biología molecular en el diagnóstico etiológico y en la optimización del tratamiento de las neuroinfecciones.

En este estudio todos los casos presentaban elementos clínicos sugestivos de infección del SNC. La valoración clínica y el análisis citoquímico del LCR guían la utilización de las técnicas que permiten el diagnóstico etiológico. El análisis de este último es una herramienta fundamental para definir la presencia de infección del SNC. Múltiples estudios internacionales demuestran que en infecciones del SNC, éste se encuentra alterado, siendo normal en un bajo porcentaje de los casos (menor a 2%)^(9,17,18). Nuestros resultados concuerdan con esta afirmación, ya que en aquellos pacientes en los que el LCR fue normal, no se detectó ningún microorganismo por las técnicas diagnósticas utilizadas. En los pacientes neuroquirúrgicos la probabilidad de infección con LCR normal aumenta⁽¹⁹⁾.

La etiología de las neuroinfecciones difiere según el grupo estudiado, como lo revelan las series internacionales^(9,13,17,19). En pacientes sin infección por VIH, ni antecedente de neurocirugía reciente, se detectaron en similar proporción virus y bacterias, no identificándose hongos. El microorganismo identificado con mayor fre-

cuencia fue *S. pneumoniae*, seguido por *H. influenzae*, destacando la ausencia de infección por *N. meningitidis* en este período de estudio. Datos del MSP muestran que la enfermedad meningocócica se presenta con mayor frecuencia en individuos menores de 16 años, la media de edad de nuestra muestra fue de 45,5 +- 17,2 años, lo que puede explicar estos resultados⁽²⁰⁾. El estudio mediante tBM en estos pacientes fue la técnica que reportó mayores resultados positivos, identificando infección bacteriana en casos con estudio directo y cultivo negativo, como se evidencia en la revisión publicada por Tunkel y colaboradores⁽⁹⁾. La relevancia del uso de estas técnicas en este grupo se encuentra en la rapidez de los resultados y en la identificación de bacterias no detectadas por los métodos habituales, lo cual impacta directamente en el tratamiento y pronóstico. Con respecto a las infecciones virales, *HSV-2* y *Enterovirus* fueron los más frecuentes en este grupo, obteniendo resultados distintos a los reportes nacionales del MSP del año 2012 y los publicados por Salamano y colaboradores en 2009, donde se encontró al *HSV-1* en mayor proporción. Todos los virus involucrados se detectaron por biología molecular, ya que no se realizó cultivo virológico en ninguno de los casos. Otra utilidad de importancia de las tBM utilizadas es que aporta a la identificación de virus distintos a la familia *Herpes*.

En pacientes con infección por VIH, *C. neoformans* fue el microorganismo más frecuente, seguido por *CMV* y *M. tuberculosis*. Estos resultados son habituales en pacientes VIH estadio C, donde los microorganismos oportunistas cobran relevancia⁽²¹⁻²³⁾. Para la infección por *C. neoformans*, el cultivo es el *gold standar* para definir infección activa, ya que la tinta china puede perma-

necer positiva, al igual que el antígeno luego de una infección, así como el estudio de biología molecular⁽²⁴⁾. Se destaca el valor del estudio directo con tinta china para *C. neoformans*, de los siete pacientes diagnosticados se realizó en seis, siendo positiva en todos los casos, lo que contrasta con estudios internacionales donde la sensibilidad de la técnica ronda el 40%⁽²⁵⁻²⁸⁾. El valor de esta técnica en pacientes inmunodeprimidos, y en particular en VIH, es que confirma y acorta el diagnóstico de agentes infecciosos. Aporta el diagnóstico de coinfecciones, detectando microorganismos no hallados por otros medios, principalmente virus, los cuales no estaban contemplados en el tratamiento inicial. El uso de tBM en pacientes inmunodeprimidos, particularmente en los infectados por VIH, es justificado y debe recomendarse.

La infección del SNC por *M. tuberculosis* puede presentarse con cualquier inmunidad, pero los inmunocomprometidos presentan mayor frecuencia⁽²³⁾. Esta infección se encuentra en ascenso en Uruguay, como lo refleja el informe publicado por la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes en 2016⁽²⁸⁾. En la infección por *M. tuberculosis* las tBM son menos sensibles que el cultivo, pero más sensibles que la microscopía directa, que detecta entre 10% y 20% de los casos, y otras técnicas rápidas disponibles. En el presente trabajo resultó diagnóstica en dos de tres pacientes, presentando un falso negativo diagnosticado mediante cultivo. La relevancia del uso de tBM para el diagnóstico de infección por *M. tuberculosis* radica en ser un método rápido, por tanto tiene valor cuando la sospecha clínica es alta, los resultados se deben interpretar junto con el resto de los hallazgos de laboratorio^(15,16). En infecciones por micobacterias, así como en individuos inmunocompetentes, la biología molecular fue la técnica diagnóstica que aportó mayor cantidad de resultados positivos.

No existió predominancia de ningún microorganismo en las infecciones ocurridas en individuos con neurocirugía reciente. Se destaca la ausencia de *S. aureus* y *S. coagulasa* negativos, que son los microorganismos más frecuentes en este grupo de pacientes, pero no contemplados en el panel utilizado^(19,29). El cultivo estándar y en medios enriquecidos se consideran como métodos válidos para el diagnóstico microbiológico en estos casos, siendo las tBM una herramienta diagnóstica complementaria.

El estudio con tBM modificó el plan antimicrobiano en 36,7% de los casos. El mayor beneficio se obtuvo en pacientes con infección por VIH, en quienes se modificó el tratamiento en el 42,9%. En pacientes posneurocirugía (grupo 3) el impacto de estas técnicas diagnósticas en el tratamiento fue menor. Este resultado está condicionado por el menor número de pacientes contempla-

dos en este grupo y la presencia de microorganismos intrahospitalarios que no están incluidos en el panel de las tBM disponible para este estudio. La utilización de otro tipo de panel de tBM, que incluya microorganismos nosocomiales, puede incrementar el número de agentes detectados favoreciendo su diagnóstico precoz, debiendo evaluar su impacto en el tratamiento empírico.

La adición de estas técnicas a los métodos microbiológicos convencionales aumenta significativamente la probabilidad de detectar el agente causal, presentando como ventaja la rapidez en la obtención de resultados⁽¹⁰⁾. Su incorporación rutinaria ante la sospecha de neuroinfección, sumado al criterio clínico, evita tratamientos empíricos innecesarios, optimiza precozmente el tratamiento antimicrobiano específico, favorece el pronóstico del paciente, y disminuye la estadía hospitalaria y los costos económicos⁽³⁰⁻³³⁾.

En Uruguay los protocolos de tratamiento para neuroinfecciones en inmunocompetentes contemplan el inicio empírico de cefalosporinas de tercera generación adicionado a ampicilina o antivirales en función de la clínica y terreno del paciente^(34,35). Este estudio evidencia que el empleo de esta técnica puede modificar los tratamientos empíricos iniciales, en general, suspendiendo tratamientos innecesarios. Sin embargo, en pacientes con infección por VIH, los tratamientos iniciales fueron insuficientes dado que se evidenció una importante incidencia de coinfección con herpes virus, en las que, gracias a las tBM, se realizó un tratamiento precoz adecuado.

Es una limitación el diseño del estudio. Este se definió para evaluar la presencia de microorganismos ante la sospecha clínica por parte del médico tratante y cómo esta herramienta ayuda a optimizar el tratamiento. Esto conlleva la inclusión de casos cuyo diagnóstico clínico realizado no fue confirmado por los diversos medios utilizados, pudiendo existir diagnósticos alternativos. Esto puede explicar el alto porcentaje de LCR normal en la población estudiada (18,3%). Por otro lado, el panel utilizado no discrimina entre infección activa o latente de CMV o HHV-6. La detección de estos agentes puede significar tanto primoinfección o reactivación secundaria como infección latente.

Conclusiones

Las tBM deben ser consideradas como técnicas complementarias para el diagnóstico microbiológico de las neuroinfecciones. Permiten dirigir el tratamiento antimicrobiano de forma precoz, optimizando el uso de antimicrobianos, lo cual incide directamente en el pronóstico del paciente. El impacto que generan en el diagnóstico y tratamiento justifica el uso de estas técnicas a pe-

sar de su mayor costo, especialmente en pacientes inmunodeprimidos o con VIH.

Summary

Introduction: a certain percentage of infections of the central nervous system have no etiological diagnosis. Nucleic acids amplification techniques by means of a polymerase chain reaction in real time may reduce this percentage.

Objective: to describe etiology of neuroinfectious diseases and assess the usefulness of molecular biology techniques in their diagnosis, as well as its impact on antimicrobial treatment.

Method: observational, descriptive, retrospective study based on clinical records which included patients older than 18 years old, who had been assisted in a public hospital in Montevideo for over 32 months and had undergone molecular biology techniques with cerebrospinal fluid (CSF) given the clinical suspicion of neuroinfection.

Results: 109 patients were included in the study. Among non-HIV infected patients who had not undergone neurosurgeries the responsible microorganism was identified in 16 cases (8 bacteria and 9 virus). They were all identified by molecular biology techniques by modifying the empiric antimicrobial therapy in 25 cases (34.2%). In carriers of HIV (25.7%), microorganisms were identified in 14 patients (50%). Six virus, 5 bacteria and 7 fungi (*Cryptococcus neoformans*). Molecular biology techniques defined the diagnosis of 17 microorganisms and modified the initial antimicrobial plan in 12 cases (42.9%). In patients with a history of recent neurosurgery (7.3%), 6 microorganisms were isolated, 3 of them exclusively through cultures. Treatment was modified in 3 cases (37.5%)

Conclusions: molecular biology techniques need to be regarded as a complement. The impact that have in diagnosis and therapy justify their use despite its higher cost.

Resumo

Introdução: uma proporção das infecções do sistema nervoso central permanece sem diagnóstico etiológico. As técnicas de ampliação de ácidos nucleicos por reação em cadeia da polimerase em tempo real, podem diminuir esta proporção.

Objetivo: descrever a etiologia das neuro infecções e avaliar a utilidade das técnicas de biologia molecular no diagnóstico e seu impacto no tratamento antimicrobiano.

Metodologia: estudo observacional, descritivo, retrospectivo de prontuários de pacientes. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, atendidos em um hos-

pital público de Montevideú, durante um período de 32 meses. Foram realizadas técnicas de biologia molecular ao líquido cefalorraquidiano por suspeita clínica de neuroinfecção.

Resultados: foram incluídos 109 pacientes. Em pacientes sem infecção por VIH e sem antecedentes neurocirúrgicos (67%), o microrganismo responsável em 16 casos, sendo 8 bactérias e 9 vírus. Todos foram identificados por técnicas de biologia molecular modificando el tratamiento antimicrobiano empírico em 25 casos (34,2%). Em portadores de VIH (25,7%), foram detectados microrganismos em 14 pacientes (50%). Seis vírus, 5 bactérias e 7 leveduras (*Cryptococcus neoformans*). O estudo por técnicas de biologia molecular permitiu o diagnóstico de 17 microrganismos e modificou o tratamento antimicrobiano inicial em 12 casos (42,9%). Em pacientes com antecedentes de neurocirurgia recente (7,3%), foram isolados 6 microrganismos, em 3 casos exclusivamente por cultura. O tratamento foi modificado em 3 casos (37,5%).

Conclusões: as técnicas de biologia molecular devem ser consideradas como complementares. O impacto que causam sobre o diagnóstico e o tratamento justifica seu uso apesar de seu maior custo.

Bibliografía

1. **GBD 2016 Neurology Collaborators** Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18(5):459-80.
2. **Pérez-Ruiz M, Vicente D, Navarro-Mari JM.** Infecciones agudas del sistema nervioso central (meningitis y encefalitis) virales y bacterianas de origen autóctono. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26:8-14.
3. **Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW.** Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. *J Infect Dis* 2002; 186(Suppl. 2):225-33.
4. **Tunkel A, Glaser C, Bloch K, Sejvar J, Marra C, Roos K, et al.** The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47:303-27.
5. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública. División Epidemiología.** Enfermedades de notificación obligatoria-2012. Diciembre 2012. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/Enf_notificacion_obligatoria_acumulada_2012.pdf [Consulta: 16 febrero 2019].
6. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública, División Epidemiología, Departamento de Vigilancia en Salud.** Boletín epidemiológico. Mayo 2012. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Boletin%20epidemiológico%20mayo%202012.pdf [Consulta: 3 setiembre 2019].
7. **Salamano R, Scavone C, Baz M, Rey A, González G, Perina A, et al.** Meningitis y encefalitis víricas en Uruguay: rele-

- vamiento mediante técnicas de reacción en cadena de polimerasa aplicadas al líquido cefalorraquídeo de los grupos herpes, enterovirus y arbovirus como principales agentes etiológicos. A propósito de 59 casos. *Rev Méd Urug* 2009; 25(4):212-8.
8. **Codina MG, de Cueto M, Vicente D, Echevarría JE, Prats G.** Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29(2):127-34.
 9. **Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al.** Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9): 1267-84.
 10. **Daza M, Cabot E, Casarramona F, Bassa J, Bigas J, Miret C.** Utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para enterovirus en el diagnóstico de la meningitis aséptica. Análisis de un brote con 17 casos confirmados. *Emergencias* 2010; 22:199-202.
 11. **Muñoz-Almagro C, Palomeque A, Roca J, Gené A, Palacín E, Latorre C.** Aumento de la rentabilidad diagnóstica en la enfermedad meningocócica mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa. *Med Clín.* 2003; 120(19): 721-4.
 12. **Tyler KL.** Acute viral encephalitis. *N Engl J Med* 2018; 379:557-66.
 13. **Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al.** Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010; 17(8):999-1009, e55-7.
 14. **Iqbal Bhigjee A, Padayachee R, Paruk H, Hallwirth-Pillay KD, Marais S, Connolly C.** Diagnosis of tuberculous meningitis: clinical and laboratory parameters. *Int J Infect Dis* 2007; 11:348-54.
 15. **Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, et al.** Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl Med* 1993; 328:21-8.
 16. **Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D.** Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:467-92.
 17. **Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld W, et al.** 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis* 2017; 64(6): 701-6.
 18. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública. División Epidemiología Departamento de Vigilancia en Salud.** Actualización epidemiológica. Enfermedad meningocócica. Octubre 2018. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Informe%20E_Meningo%20_16_10_2018%20%281%29.pdf [Consulta: 3 setiembre 2019].
 19. **Low A, Gavrilidis G, Larke N, B-Lajoie MR, Drouin O, Stover J, Muhe L, Easterbrook P.** Incidence of opportunistic infections and the impact of antiretroviral therapy among HIV-infected adults in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016; 62(12):1595-603.
 20. **Mocroft A, Furrer HJ, Miro JM, Reiss P, Mussini C, Kirk O, et al.** The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count = 200 cells/μL in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2013; 57(7):1038-47.
 21. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2018. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf [Consulta: 15 setiembre 2019].
 22. **World Health Organization.** Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. December 2011. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44786/1/9789241502979_eng.pdf [Consulta: 24 setiembre 2019].
 23. **Abassi M, Boulware D, Rhein J.** Cryptococcal meningitis: diagnosis and management update. *Curr Trop Med Rep* 2015; 2(2):90-9.
 24. **Sato Y, Osabe S, Kuno H, Kaji M, Oizumi K.** Rapid diagnosis of cryptococcal meningitis by microscopic examination of centrifuged cerebrospinal fluid sediment. *J Neurol Sci* 1999; (164):72-5.
 25. **Martín-Mazuelos E, Valverde-Conde A.** Criptococcosis: diagnóstico microbiológico y estudio de la sensibilidad in vitro. Madrid: SEIMC, 2001. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/cripto.pdf> [Consulta: 16 febrero 2019].
 26. **Uruguay. Ministerio de Salud.** Guía nacional para el manejo de la tuberculosis. 3a. ed. Montevideo, noviembre 2016. Disponible en: www.paho.org/uru/index.php?option=com_docman&view=download&slug=tuberculosis-guia-nacional-para-el-manejo-uruguay&Itemid=307 [Consulta: 24 marzo 2019].
 27. **Van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR.** Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2010; 362:146-54.
 28. **Conca N, Santolaya M, Farfan M, Cofré F, Vergara A, Salazar L, et al.** Diagnóstico etiológico en meningitis y encefalitis por técnicas de biología molecular. *Rev Chil Pediatr* 2016; 87(1):24-30.
 29. **Alonso N, Sagastizabal B, Prieto L, Guillén S, González A, García I, et al.** Evaluación de una técnica de diagnóstico molecular Xpert EV (Cepheid) en la meningitis por enterovirus. *An Pediatr (Barc)* 2017; 87(4):201-5.
 30. **Carrasco J, Gómez-Pastrana D, Alados J, Aragón C, Ortiz J.** Impacto de la implantación de la reacción en cadena de la polimerasa a enterovirus en el manejo de la meningitis aséptica. *An Pediatr (Barc)* 2015; 82(1):e26-9.
 31. **Huizing KM, Swanink CM, Landstra AM, van Zweet AA, van Setten PA.** Rapid enterovirus molecular testing in cerebrospinal fluid reduces length of hospitalization and du-

- ration of antibiotic therapy in children with aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:1107-9.
32. **Rey R, Bruno G, Zurmendi M.** Meningoencefalitis aguda supurada. En: Torres V. (comp.) Encares de medicina preparando los ciclos clínicos. v.II Montevideo: Oficina del Libro-FEFMUR; 2018:261-8.
33. **Rey R, Bruno G.** Meningitis viral. En: Torres V. (comp.) Encares de medicina preparando los ciclos clínicos. v. II Montevideo: Oficina del Libro-FEFMUR; 2018:255-60.

Contribución de autores

Ana Taborda, <https://orcid.org/0000-0003-0169-0325>. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Romina Rey, <https://orcid.org/0000-0002-3276-1547>. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción.

Gustavo Bruno, <https://orcid.org/0000-0001-7829-9928>. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Antonio Galiana, <https://orcid.org/0000-0003-0159-9775>. Concepción, diseño, ejecución, redacción, revisión crítica.

Mariela Vieytes, <https://orcid.org/0000-0003-0690-7845>. Participación: concepción, diseño, ejecución.

Fabio Grill, <https://orcid.org/0000-0002-2647-9561>. Participación: concepción, diseño, revisión crítica.

Marcela Zurmendi, <https://orcid.org/0000-0001-9075-0160>. Concepción, diseño, revisión crítica.

Andrea Vaucher, <https://orcid.org/0000-0002-5574-7596>. Concepción, diseño, redacción, revisión crítica.