



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO**

**Análisis interpretativo de los estudios de líquido cefalorraquídeo en el  
diagnóstico de meningoencefalitis**

**Trabajo de Titulación para optar al título de  
Licenciado en Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico**

**Autor:**

Carlos Patricio Erazo Moreno

**Tutora:**

Mgs. María del Carmen Cordovéz Martínez

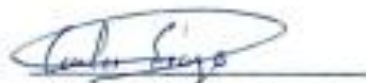
**Riobamba, Ecuador. 2022**

## DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Carlos Patricio Erazo Moreno, con cédula de ciudadanía 0603860297, autor del trabajo de investigación titulado: Análisis de los estudios de líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de meningoencefalitis, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 31 de mayo de 2022.



Carlos Patricio Erazo Moreno

C.I: 0603860297

## DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Análisis interpretativo de los estudios de líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de meningoencefalitis, presentado por Carlos Patricio Erazo Moreno, con cédula de identidad número 0603860297, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba, 31 de mayo de 2022

Mgs. Mercedes Balladares Saltos  
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Firma

Mgs. Yisela Ramos Campi  
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO

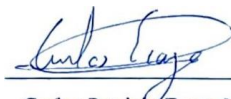


Firma

Mgs. María del Carmen Cordovéz Martínez  
TUTORA



Firma



Carlos Patricio Erazo Moreno  
C.I: 0603860297

## **CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL**

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Análisis interpretativo de los estudios de líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de meningoencefalitis, presentado por Carlos Patricio Erazo Moreno, con cédula de identidad número 0603860297, bajo la tutoría de Mgs. María del Carmen Cordovéz Martínez; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchad# la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 31 de mayo de 2012

Mgs. Mercedes Balladares Saltos  
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Firma

Mgs. Yisela Ramos Campi  
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Firma

Mgs. María del Carmen Cordovéz Martínez  
TUTOR



Firma

# CERTIFICADO ANTIPLAGIO



Dirección  
Académica  
VICERRECTORADO ACADÉMICO



## CERTIFICACIÓN

Que, **ERAZO MORENO CARLOS PARRICIO** con CC: **0403869297**, estudiante de la Carrera **LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO, NO VIGENTE**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutela el trabajo de investigación titulado **"ANÁLISIS INTERPRETATIVO DE LOS ESTUDIOS DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN EL DIAGNÓSTICO DE MENINGOENCEFALITIS"**, cumple con el **4 %**, de acuerdo al reporte del sistema **Anti plagio URKUND**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 12 de Mayo de 2022

Mg. María del Carmen Cordovéz  
TUTOR (A)

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo de titulación a mis padres, Patricio Erazo y Paulina Moreno, a mi hermana Valentina Erazo, que todo el tiempo me brindaron su soporte moral y económico, además que este trabajo sea como evidencia de que el árbol plantado junto a corrientes de agua ha comenzado finalmente a dar su fruto a su tiempo.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a todas las personas que a lo largo de mi vida me han sabido corregir y exhortar, para que este logro el día de hoy sea posible.

A mis padres que supieron siempre conducirme por el camino del temor a Dios, inculcándome los valores necesarios para ser una persona que sirve a los demás y no ser servido.

A mi tutora quien me entregó gran parte de su tiempo y conocimiento de muchas maneras con el fin de perfeccionar este trabajo al mayor grado posible.

A mis maestros Galo Aldaz, Alex Egas y Carmen Noriega, que durante mis años de formación académica fueron un apoyo vital en infinidad de áreas de mi vida.

## ÍNDICE GENERAL

<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>12</b>
<b>CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>18</b>
<b>Líquido Cefalorraquídeo .....</b>	<b>18</b>
<b>Obtención del Líquido Cefalorraquídeo .....</b>	<b>19</b>
<b>LCR en condiciones normales .....</b>	<b>19</b>
<b>Meningoencefalitis víricas .....</b>	<b>19</b>
• Herpes simple virus tipo 1 (HSV -1) .....	20
• Virus de la varicela zóster (VZV).....	20
• Enterovirus.....	20
• Virus de la encefalitis japonesa (VEJ).....	20
• Zika virus (ZIKV).....	20
• Virus del Nilo Occidental .....	21
• Coronavirus.....	21
<b>Meningoencefalitis eosinofílica (MEE).....</b>	<b>21</b>
<b>Meningoencefalitis Amebiana Primaria (MAP).....</b>	<b>22</b>
<b>Meningoencefalitis Bacteriana (MEB) .....</b>	<b>22</b>
• <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	22
• <i>Neisseria meningitidis</i> .....	22
• <i>Listeria monocytogenes</i> .....	23
<b>Diagnóstico de laboratorio.....</b>	<b>23</b>
• Diagnóstico de meningoencefalitis bacteriana.....	23
• Diagnóstico de meningoencefalitis vírica.....	24
• Diagnóstico de meningoencefalitis eosinofílica .....	24
• Diagnóstico de meningoencefalitis Amebiana Primaria.....	24
<b>CAPÍTULO III. METODOLOGÍA .....</b>	<b>25</b>
<b>Población .....</b>	<b>25</b>



<b>Muestra</b> .....	25
<b>Técnicas y procedimientos</b> .....	26
<b>Estrategia de búsqueda</b> .....	26
<b>Criterios de inclusión</b> .....	26
<b>Criterios de exclusión</b> .....	27
<b>Criterios de selección y extracción de datos:</b> .....	27
<b>CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>29</b>
<b>Tabla 1.</b> Métodos más utilizados en el estudio del LCR, para el diagnóstico de meningoencefalitis .....	30
<b>Tabla 2.</b> Microorganismos más frecuentes causantes de meningoencefalitis .....	39
<b>Tabla 3.</b> Manifestaciones clínicas y las edades más frecuentes de presentación de meningoencefalitis. ....	46
<b>CAPÍTULO V. CONCLUSIONES</b> .....	<b>52</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>54</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>65</b>
<b>Anexo 1.</b> Países que comprenden el “Cinturón de la meningitis de África subsahariana	66
<b>Anexo 2.</b> Distribución geográfica de los patógenos virales causantes de Encefalitis.....	67
<b>Anexo 3.</b> Esquema de una punción lumbar entre vértebras L4 y L5 .....	68
<b>Anexo 4.</b> El ciclo de vida, la transmisión humana y los síntomas de <i>Angiostrongylus cantonensis</i> . ....	69
<b>Anexo 5:</b> artículos seleccionados.....	70

## **RESUMEN**

El presente trabajo de investigación se realizó mediante revisión bibliográfica, con el objetivo de recopilar información científica sobre el análisis interpretativo de los estudios de líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de esta entidad. Consistió en un estudio de tipo descriptivo, documental y no experimental, retrospectivo, logrando encontrar en el proceso de revisión 74 artículos científicos y se seleccionaron 39 artículos por medio de los criterios de inclusión y exclusión. La información fue buscada en de bases de datos importantes como PubMed, Science Direct, Research Gate y libros, siendo recolectados en un periodo no mayor a 10 años de antigüedad en idioma inglés o español. Con el análisis y discusión de los diferentes autores se concluyó la investigación, lográndose el objetivo propuesto, en el cual se evidenció que los métodos moleculares, específicamente la prueba de la cadena de la polimerasa es la más usada para el diagnóstico de meningoencefalitis. Las causas víricas, especialmente los enterovirus, son la etiología más reportada, seguida de las de tipo bacterianas. Las manifestaciones clínicas descritas con mayor frecuencia fueron la fiebre, el estado mental alterado, la cefalea y la rigidez de nuca. Mientras que se evidenció esta enfermedad en las edades extremas de la vida.

**Palabras claves:** Meningoencefalitis viral, etiología de la meningoencefalitis, análisis de líquido cefalorraquídeo

## ABSTRACT

The current investigation was carried out through a bibliographic review, with the aim of collecting scientific information on the interpretive analysis of cerebrospinal fluid studies in the diagnosis of this entity. Consisted of a descriptive, documentary and non-experimental, retrospective study, managing to find 74 scientific articles in the review process and 39 articles were selected through the inclusion and exclusion criteria. The information was searched in important databases such as PubMed, Science Direct, Research Gate and books, being collected in a period not older than 10 years old in English or Spanish. With the analysis and discussion of the different authors, the investigation was concluded, achieving the proposed objective, in which it was shown that molecular methods, specifically the polymerase chain reaction test, are the most used for the diagnosis of meningoencephalitis. Viral causes, especially enteroviruses, are the most reported aetiology, followed by bacterial causes. The most frequently described clinical manifestations were fever, altered mental status, headache, and neck stiffness. While this disease is reported in the extreme ages of life.

**Keywords:** Viral meningoencephalitis, etiology of meningoencephalitis, cerebrospinal fluid analysis



HUGO ALONSO  
SOLIS

Reviewed by:

Mgs. Hugo Solis Viteri

**ENGLISH PROFESSOR**

C.C. 0603450438

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) son eventos que precisan de un diagnóstico y tratamiento oportuno por parte del personal de salud, puesto que pueden ocasionar un daño neurológico permanente<sup>1</sup>, presentándose como meningitis, encefalitis o meningoencefalitis (ME), según el área encefálica afectada<sup>2</sup>.

Schibler, et al.<sup>1</sup> describe a la encefalitis como “una inflamación del cerebro que causa alteraciones neurológicas, que en ocasiones es potencialmente mortal”. Su aparición está generalmente acompañada de inflamación de las meninges o meningitis<sup>1,3</sup>. Las mismas pueden ser en su mayoría, de tipo viral, con varios agentes patógenos o bacterianas, principalmente con *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Listeria monocytogenes*<sup>1</sup>.

Según el estudio realizado en el Centro de Encefalitis Johns Hopkins, Maryland, por Venkatesan et al.<sup>4</sup> muestra que menos del 50% de casos de meningoencefalitis (ME) tienen etiologías no específicas, debido mayormente a la falta de consenso sobre las definiciones.

Los hallazgos clínicos más frecuentes de la ME son la triada conformada por fiebre mayor a 38°C, cefalea y rigidez de nuca<sup>5</sup>, estos tres síntomas se presentan en menos del 50% de pacientes con ME, sin embargo, un 95% contará con dos de los tres síntomas mencionados<sup>6,7</sup>. Se recurre al análisis citoquímico bacteriológico de líquido cefalorraquídeo (LCR) para obtener un panorama más claro de la situación por la que atraviesa el paciente.

La ME un problema mundial de salud en el que intervienen varios actores. En el norte de Europa, se estimaba que la ME viral en adultos era poco común, de cada 100 000 habitantes habían de 1 a 2 casos, para el año 2018 en Reino Unido la incidencia de casos de meningitis bacteriana y viral es de 1, y 2,78/100 000 habitantes, respectivamente<sup>8,9</sup> evidenciando un aumento en la tendencia de la meningitis viral.

En Reino Unido, los virus son la causa más frecuente identificada de meningitis y encefalitis, para tener una idea general, los reportes se han incrementado 7 veces en 2013 con respecto al 2004. Las etiologías virales que más se reportan en adultos corresponden a los Enterovirus

y los Herpes virus. Aunque las ME de origen bacteriano han disminuido notablemente, no se han eliminado, *S. pneumoniae* es la bacteria que más frecuentemente se reporta, también hay casos también de meningitis meningocócica en menor escala, junto con meningitis criptocócica y tuberculosa<sup>10</sup>.

La encefalitis transmitida por garrapatas (ETG) es una enfermedad con altos reportes en Europa que causa ME, 23 países europeos reportaron 12 500 casos, entre el 2012 a 2016<sup>11</sup>. En el 2018 se alcanzó un máximo histórico de 154 casos en humanos localizados en Austria<sup>12</sup>.

En Asia, los virus son los mayores causantes de infección, junto con las bacterias<sup>13-16</sup>. El virus japonés de la encefalitis (VJE) tiene una alta incidencia con tendencia creciente (entre 2-15 casos/ 100 000 habitantes)<sup>16</sup>. Alrededor de 30 000 a 50 000 casos se reportan al año en este continente<sup>15</sup>.

El virus de la Chikungunya (CHIKV), Virus del Dengue (DENV), Enterovirus a71 (EV-a71) también son virus causantes de ME, en cuanto a bacterias, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* son las más recurrentes. Las ME bacterianas aparecen con mayor frecuencia en infantes menores de 5 años, presentándose 20 707 casos entre 1987 y el año 2013, de los cuales el 13% de los casos corresponde con Hib en el Sur de Asia<sup>14,17</sup>

En África la meningoencefalitis es causada por virus, bacterias, hongos y mínimamente por parásitos<sup>18,19</sup>. El virus de la fiebre del valle del Rift tuvo un brote de ME en Kenia en 2018 y 2019, que de acuerdo con el Centro de control y prevención de enfermedades de África<sup>20</sup> tuvo 21 casos confirmados y 11 muertes. La ME criptocócica en pacientes con VIH alcanzó una incidencia anual de 162 500 casos en 2014 en el África subsahariana y de ellos, 135 000 terminaron en muerte<sup>21</sup>.

La introducción de vacunas a partir del 2010 en el denominado “Cinturón de meningitis de África subsahariana”, región que comprende las ciudades de Etiopía hasta Senegal (Anexo 1), ha aportado a una enorme disminución de brotes y epidemias de meningitis bacterianas, en el caso de *Neisseria meningitidis* del serogrupo A, los casos se redujeron un 99% en el 2018<sup>22</sup>.

La meningoencefalitis amebiana primaria (MAP) causada por *Naegleria fowleri* se reportó en el 2017 por primera vez en Zambia, el paciente murió a los 8 días de haberla reportado. Está descrito que hay menos de 400 casos en el mundo y 10 de ellos reportados en África<sup>23,24</sup>.

En Norteamérica, Estados Unidos (EUA), son más frecuente los casos de ME viral, especialmente los enterovirus, tanto en niños como en adultos, aunque las etiologías bacterianas a pesar de diagnosticarse menos, en el estudio realizado por Hasbun R et al. en el año 2017 sobre la epidemiología de la meningitis y encefalitis en EUA fueron la segunda etiología más común, además pueden ser mortales y requieren tratamiento de emergencia con antibióticos<sup>25,26</sup>.

Es importante mencionar también que en EUA se han reportado el 41% de los casos a nivel mundial de MAP desde 1962, aunque se estima que aproximadamente hay de 0 a 16 casos anuales frente a los 0 a 8 casos reportados por año de este tipo de infección a nivel mundial debido a que no son reconocidos por no ser debidamente identificados<sup>27,28</sup>.

Las MAP tienen una elevada mortalidad pues generalmente los pacientes fallecen entre 5-10 días de presentar síntomas, como por ejemplo en el año 2020, en California, Estados Unidos, falleció una persona a los 5 días de haber mostrado la sintomatología<sup>29</sup>.

En Sudamérica, entre las etiologías comunes de ME, se encuentran el virus Chikungunya, Dengue, Zika y el virus de Encefalitis Equina Oriental, seguidas de las bacterianas provocadas por *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, las de tipo parasitarias como por ejemplo las causadas por *Angiostrongylus spp* como en Cuba, Brasil, Colombia y Ecuador<sup>13,30</sup>.

La dirección nacional de Vigilancia Epidemiológica Ecuatoriana comunicó que entre el año 2017 y el 2020 hubo 14 casos de meningitis meningocócica causados por *N. meningitidis*, 2019 fue el año en el que más casos fueron reportados de esta enfermedad, 8 en total con una persona fallecida, los subgrupos encontrados en ese año por el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) fueron 4 del C y 4 del B, el grupo etario más afectado en este periodo de tiempo fue de 51 a 65 años<sup>31</sup>.

La frecuencia de la meningitis meningocócica disminuyó notablemente, en el año 2020, los reportes de esta enfermedad disminuyeron un 50% (solo 4 casos reportados), el año 2021 solamente registró 1 caso y hasta la semana 11 del año 2022 no se han registrado más casos de meningitis meningocócica<sup>32</sup>.

La meningoencefalitis eosinofílica (MEE) una de las enfermedades emergentes en el Ecuador, tuvo su primer reporte en el año 2008, en la provincia de los Ríos y hasta el 2011 fueron reportados 50 casos<sup>33</sup>, con la posibilidad de que algunos mas no hayan sido registrados, debido posiblemente al desconocimiento de la enfermedad en esos momentos<sup>34</sup>.

El Ministerio de Salud Pública incluyó a la MEE dentro de los eventos bajo vigilancia epidemiológica y en los años 2016 y 2017 se dieron los últimos casos reportados de la enfermedad (1 caso/ año) y a partir de ahí no ha habido más casos hasta la presente fecha<sup>35,36</sup>. En 2020, en Chone, Manabí se presentó un caso con sintomatología y hallazgos clínicos sugerentes de MEE, pero no fue confirmado como tal<sup>34</sup>.

En Riobamba, Chimborazo, en el año 2018 se reportó un caso de ME causado por *Candida krusei* en el cual el paciente sobrevivió. La literatura no indica antecedentes con este patógeno en la zona, por lo que es el primero en ser reportado<sup>37</sup>, sin embargo, esto no es indicativo o garantía de no haber existido otros casos en el lugar mencionado, el personal de salud comenta que la difusión de datos epidemiológicos sobre sobre la ME no es la más adecuada<sup>38</sup>.

A nivel mundial la meningoencefalitis sigue causando gran morbilidad y mortalidad, debido a la falta de consenso sobre las definiciones de casos. Los avances en el diagnóstico y el manejo de esta patología se han visto limitados en cuanto a los enfoques de diagnóstico estandarizados y las prioridades para su investigación<sup>5</sup>.

La incidencia de casos de ME bacteriana ha disminuido gradualmente con la introducción de diversas vacunas, pero en el caso de las de tipo virales se ha incrementado, posiblemente debido al uso de métodos moleculares en su diagnóstico, lo que mejora la detección del agente causal<sup>8,10</sup>.

La ME aparte de la muerte, puede ocasionar discapacidades a largo plazo, ya sea en adultos o niños, Bumburidi et al.<sup>8</sup> menciona que estas pueden ser daño cerebral y/o nervioso, con manifestaciones como la pérdida del habla o del oído, cambios de conducta, discapacidades y deterioro cognitivo, entre otras.

Las secuelas son halladas con más frecuencia cuando la ME es de tipo bacteriana, sin embargo, en las meningoencefalitis virales, se han reportado otras, como ansiedad, depresión y deterioro cognitivo, a pesar de ser considerada una enfermedad benigna<sup>10,39</sup>.

Los pacientes con ME son tratados de manera urgente con terapia antiviral o antimicrobiana para una cura y la supervivencia<sup>26</sup>, de modo que se ha establecido la administración de regímenes empíricos de antibióticos que generalmente incluyen vancomicina, cefalosporinas de tercera generación y opcionalmente ampicilina para cubrir a las bacterias más comunes, y aciclovir para casos sospechosos de ME viral<sup>40</sup>.

El problema recae sobre el nivel de rapidez y exactitud con la que se pueda obtener un diagnóstico a través de los análisis citoquímicos, bacteriológicos y moleculares del LCR para otorgar resultados concluyentes sobre la enfermedad del paciente. Estudios realizados en Reino Unido y Estados Unidos<sup>10,25</sup> arrojaron un porcentaje del 42% (267 de 1126 pacientes) y del 21,4% (4 944 de 26 429 pacientes) respectivamente de casos en los cuales no se pudo detectar la etiología de la enfermedad.

Las causas pueden ser amplias, incluyendo problemas que se arrastran desde el área preanalítica, como el tiempo y las condiciones de la toma de muestra, el traslado de esta a un laboratorio externo o el tiempo que tarda en acudir una persona al hospital podrían estar relacionadas con las limitaciones de los algoritmos diagnósticos<sup>10</sup>.

Es importante el diagnóstico rápido y oportuno de una infección del SNC para evitar futuras complicaciones o la muerte. De ahí se requiere conocer, tanto por el personal clínico como de laboratorio, los diferentes métodos de diagnóstico en el LCR y su interpretación en cuanto a esta enfermedad, que en ocasiones provoca incapacidad parcial o permanente en el paciente.



Esta revisión sistemática tuvo como objetivo recopilar información científica, de diferentes fuentes bibliográficas, sobre el análisis interpretativo de los estudios de líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de meningoencefalitis, para tener mayor conocimiento y así de esta forma ayudar a disminuir las posibles complicaciones que se puedan presentar en los pacientes garantizándole una vida digna.

Para el cumplimiento de ese objetivo se buscó información desde tres aristas diferentes:

- 1) Investigar los métodos más utilizados en el estudio del LCR, para el diagnóstico de meningoencefalitis mediante revisión bibliográfica.
- 2) Recopilar información de bases de datos científicas, sobre los microorganismos más frecuentes causantes de meningoencefalitis.
- 3) Analizar las manifestaciones clínicas y las edades más frecuentes de presentación de meningoencefalitis, según lo referido en la literatura consultada.

## **CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO**

La epidemiología de los patógenos causantes de ME, en algunos casos varía en gran manera de acuerdo con la región geográfica, sin embargo, hay otros que se asocian con un cuadro clínico típico, en el caso de los virus, algunos se restringen a seres humanos y otros son zoonóticos, este gran mosaico de posibilidades implica que la identificación del patógeno no puede realizarse por pistas clínicas, si no por un diagnóstico microbiológico<sup>1</sup>(Anexo 2).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los últimos diez años se ha presentado epidemias de meningitis en todo el mundo, con un aproximado de 250 000 muertes al año, de cada 10 pacientes infectados uno muere y 1 de cada 5 quedan con discapacidades duraderas. La OMS se ha propuesto para 2030 eliminar las epidemias de meningitis bacterianas, aminorar un 50% los casos y salvar a 7 personas de 10 infectados<sup>41</sup>.

Hablar de una Meningoencefalitis (ME), es referirse a una inflamación que involucra tanto a las meninges (duramadre, aracnoides y piamadre) como a estructuras adyacentes, principalmente el encéfalo<sup>6</sup>. Puede ser causada por virus y bacterias en primer lugar, y con menor frecuencia por hongos y parásitos<sup>1</sup>. Se presenta cada una con sus particularidades sintomatológicas y diagnósticas, estudiándose el líquido cefalorraquídeo (LCR) para conocer su origen.

### **Líquido Cefalorraquídeo**

Es un medio dinámico, pobre en proteínas que se distribuye en un 75 % entre el espacio subaracnoideo y el 25% restante a los demás ventrículos, cumple funciones de protección y soporte de la corteza cerebral y médula espinal, nutritivas al tejido nervioso, a la vez que traslada hormonas, anticuerpos y otros elementos. Está principalmente compuesto de: Agua, sodio, potasio, cloro, fosfatos, nitrógeno no proteico, colesterol, glucosa, proteínas como albúmina, globulina y fibrinógeno<sup>42,43</sup>.

Mayormente se produce por la secreción de los plexos coroideos de los cuatro ventrículos cerebrales, con un ritmo de formación normal de aproximadamente de 0,35 ml/min alcanzando los 500 ml/día y renovándose aproximadamente cada 4-8 horas, de este modo, el valor normal de LCR en un adulto es de 150 ml y 50 ml en niños<sup>42</sup>.

### **Obtención del Líquido Cefalorraquídeo**

La obtención de LCR se realiza mediante una punción lumbar, introduciendo un catéter, a la altura de las vértebras L4-L5 (Anexo 3), el volumen a extraer dependerá de los análisis que se prevean realizar y de la edad del paciente. Regularmente se recolectan 3 o 4 tubos de LCR para estudios bioquímicos, moleculares, microbiológicos y citológicos, además deberán mantenerse refrigerados a 4°C<sup>43,44</sup>.

### **LCR en condiciones normales**

El LCR es inodoro e incoloro como “agua de roca”. en el apartado bioquímico, la concentración de la glucosa depende del valor en la sangre y representa entre el 50-75% del valor en el plasma<sup>44</sup>, es decir un valor entre 50 – 80 mg/dl, con una relación de LCR/plasma 0.3-0.9<sup>45</sup>, mientras que las proteínas provienen del plasma en un 80%, el valor es 200 veces menor comparado con las proteínas del plasma, usualmente se obtienen valores de 15-50 mg/dl de proteínas totales en LCR<sup>44,45</sup>.

Generalmente es acelular pero también es normal observar células escamosas de la piel, como resultado del procedimiento de la toma de muestra y no tienen significado clínico<sup>43</sup>. En el estudio citológico se valoran los leucocitos, hematíes y presencia de células tumorales si hay sospecha<sup>44</sup>. El recuento celular total del LCR se lo puede realizar en un hemocitómetro de Neubauer, su valor normal en adultos es de 0-5 células/ $\mu$ L y en neonatos de 0-30 células/ $\mu$ L<sup>45</sup>.

El recuento diferencial se realiza en un frotis directo del sedimento de LCR teñido con Wright, se encuentran linfocitos y monocitos en una proporción 70:30 con un mayor porcentaje de monocitos en niños. También se pueden observar de 2-5 neutrófilos como resultado de una hemorragia menor<sup>45</sup>.

### **Meningoencefalitis víricas**

Un sin número de virus han sido asociados con la meningoencefalitis. A continuación, se mencionan aquellos que cuentan con elevada frecuencia de casos de infecciones al SNC.

### **Herpes simple virus tipo 1 (HSV -1)**

Es la primera causa de ME viral en adultos en el mundo, aunque en niños muestra una baja frecuencia de casos. Es conocida por sus consecuencias severas ante la ausencia de tratamiento con aciclovir, de modo que debe ser incluida en el diagnóstico inicial de pacientes con ME, especialmente en viajeros que regresen de destinos europeos<sup>13,46,47</sup>. Su diagnóstico se lo realiza por prueba rt-PCR, aunque también se recurre al método ELISA para la detección de anticuerpos<sup>1,48</sup>.

### **Virus de la varicela zóster (VZV)**

En edades avanzadas o con la inmunosupresión el virus puede volver a reactivarse, causando zoster, seguido de algunas afecciones neurológicas entre las que aparece la ME<sup>1</sup>, aunque en los pacientes pediátricos también es considerado como un virus común<sup>49,50</sup>. Para su diagnóstico, aparte del uso de la rt-PCR, la detección de anticuerpos intratecales (AI) es muy útiles para los casos en los cuales el ADN no puede ser detectado en el LCR<sup>1</sup>. Este virus también debe estar considerado entre las primeras opciones de diagnóstico<sup>13</sup>.

### **Enterovirus**

Son virus pertenecientes a la familia *Picornaviridae*, dentro del género *Enterovirus*, su ARN es monocatenario de sentido positivo y poseen una gran variabilidad genética<sup>1,51</sup>. Aunque es frecuente encontrarlo en adultos, es en los pacientes pediátricos donde se encuentran más casos, especialmente en meses cálidos<sup>52</sup>. EV-a71 es uno de los EV que causan severas enfermedades en el SNC.

### **Virus de la encefalitis japonesa (VEJ)**

Es un flavivirus transmitido generalmente por mosquitos del género *Culex* es la encefalitis epidémica más diagnosticada en el mundo, para 2015 se estimaba que había 100 000 casos al año<sup>53</sup>, un aumento con respecto a cifras anteriores aun cuando el programa de vacunación se ha implementado. A pesar de lo que el nombre del virus sugiere, es responsable de un número importante de casos de ME<sup>54,55</sup>.

### **Zika virus (ZIKV)**

Es un virus de la familia *Flaviridae* y está entre los arbovirus más importantes del continente americano y uno de los varios en el continente africano<sup>13,51</sup>. Se considera que este virus

podría causar ME de una manera poco frecuente, pero con tendencia al aumento<sup>56,57</sup>. Para el diagnóstico, la serología en suero y LCR permite detectar la IgM a los 7 y 15 días de la enfermedad febril, la sensibilidad de la RT-PCR aún no se ha determinado<sup>57</sup>. En zonas endémicas, debería ser un agente etiológico preferentemente considerado.

### **Virus del Nilo Occidental**

Es un Flavivirus que ocasionalmente se transmite a los humanos por la picadura del mosquito *Culex* y es uno de los arbovirus con mayor distribución mundial, con presencia en los continentes de América, África y con una presencia ya considerable en Europa<sup>1,13,58</sup>. Causa complicaciones en el SNC incluyendo ME. El diagnóstico se ayuda de la serología, una IgM positiva con o sin una IgG positiva. Una RT-PCR dará un criterio definitivo sobre la presencia del virus, sin embargo, la baja sensibilidad de esta prueba en suero y plasma la descarta como primera opción.<sup>1,58</sup>.

### **Coronavirus**

El virus del síndrome respiratorio aguda severo tipo-2 (SARS-CoV2), es un virus de la familia *Coronaviridae*, su estructura tiene una forma esférica, alcanzando un diámetro de 125 nm, además de ser polarmente positivo con una cadena de RNA<sup>59</sup>. Aparte de los perjuicios respiratorios ha tenido otras manifestaciones, entre ellas, de tipo neurológicas, Mondal et al.<sup>60</sup> reportó hasta 2020, 64 casos de ME causadas por SARS-CoV2 con la posibilidad de que no se hayan reportado muchos otros.

### **Meningoencefalitis eosinofílica (MEE)**

Es una enfermedad parasitaria causada por *Angiostrongylus cantonesis* que se presenta principalmente en adultos y raramente en niños<sup>61</sup>. Este parásito es un nemátodo zoonótico patógeno, cuyo huésped primario son las ratas y llegan al ser humano a través de alimentos infectados, no bien cocinados o líquidos contaminados con él<sup>62</sup> (Anexo 4). Empezó siendo una enfermedad endémica en las islas del Pacífico y el sureste de Asia, pero con el tiempo, las infecciones por el parásito se reportaron a lo largo del continente americano y varias ubicaciones más, convirtiéndola en una enfermedad infecciosa global emergente<sup>61,63</sup>.

### **Meningoencefalitis Amebiana Primaria (MAP)**

Es una enfermedad poco frecuente, pero con elevada mortalidad causada por la infección con la ameba de vida libre *Naegleria fowleri* como resultado de la entrada de agua contaminada por la nariz, que posteriormente invade el SNC y después periodo de incubación de 1 a 9 días, causa rápidamente la muerte<sup>23,29</sup>. Los signos y síntomas de esta infección son bastante similares a la MEB, al igual que los hallazgos en el LCR, situación que complica el diagnóstico certero del paciente, afecta principalmente a hombres jóvenes, pero no hay una razón clara del por qué<sup>28</sup>.

### **Meningoencefalitis Bacteriana (MEB)**

Aunque las vacunas han hecho su trabajo, se han desarrollado nuevos agentes antimicrobianos, la MEB sigue siendo una fatal infección del SNC<sup>64</sup>. A continuación, se mencionan a las bacterias más frecuentes<sup>64,65</sup>.

#### ***Streptococcus pneumoniae***

Es una de las bacterias que con más frecuencia causa meningitis bacteriana en adultos<sup>64-66</sup>. *S. pneumoniae* es un coco grampositivo, sus células tienen un diámetro de 0,5 a 1,2  $\mu\text{m}$ , su disposición es en parejas como diplococos, en términos nutricionales es un microorganismo exigente, creciendo sólo en medios enriquecidos con productos sanguíneos como el agar chocolate, en el cual se observan colonias grises mucoides, muestra  $\alpha$ -hemólisis, su principal derivado metabólico es el ácido láctico y es catalasa negativa, fermenta la lactosa y principalmente es sensible a la optoquina<sup>51</sup>.

#### ***Neisseria meningitidis***

*N. meningitidis* también es una de las mayores etiologías de MEB, que ocasiona la muerte en 10% de los pacientes no tratados, los sobrevivientes aquejan severas secuelas<sup>22</sup>. Es una bacteria gramnegativa que se muestra de forma cocoide, sin hemólisis, su disposición es en parejas y presentan un diámetro entre 0,6 y 1,0  $\mu\text{m}$ , en términos nutricionales se la considera una bacteria exigente en cuanto al crecimiento<sup>51</sup>, además, es oxidasa positiva, sintetiza la catalasa, genera ácido por la oxidación de carbohidratos, oxidan la glucosa junto con la maltosa pero no la lactosa ni sacarosa, su crecimiento se da en el agar sangre a una temperatura de 35 a 37°C<sup>51</sup>.

### ***Listeria monocytogenes***

*L. monocytogenes* es un bacilo grampositivo pequeño, no ramificado y anaerobio facultativo, Aparecen en parejas o en cadenas cortas, pueden llegar a ser confundidos con *S. pneumoniae*<sup>51,64</sup>. Es móvil a temperatura ambiente pero no a 37°C, catalasa positiva, oxidasa negativa, hidrolizan la esculina presentan una débil β-hemólisis en placas de agar sangre, los medios usados para su aislamiento son el agar Oxford y PALCAM (polimixina, acriflavina, cloruro de litio, ceftazidima, manitol y esculina) aunque en un caso reportado por Adjei P<sup>67</sup> tanto los cultivos como la tinción gram del LCR fueron negativos. Los casos de ME por esta bacteria son pocos, sin embargo, de 59 casos reportados, 28 ocurrieron entre el año 2000 y 2010<sup>68</sup>.

El crecimiento de esta bacteria en el agar Oxford se da en un tiempo de 24-48h con una temperatura de 37°C, las colonias crecen con un color verde rodeadas de un halo negro, su diámetro es de 2mm, el agar PALCAM ofrece resultados bastantes similares al agar Oxford, con la diferencia de que el medio puede tornarse negro por la esculina<sup>51</sup>

### **Diagnóstico de laboratorio**

En casos patológicos, el color del LCR cambia a blanquecino, turbio ante la presencia de bacterias y leucocitos como en meningitis sépticas. El color xantocrómico se da por la presencia de hemoglobina producto de una toma de muestra traumática o un proceso hemorrágico<sup>43</sup>.

El análisis microbiológico incluye una tinción de Gram, también se usa la tinción de Ziehl-Neelsen para micobacterias o la tinción con tinta china para infecciones por Criptococos, además de la siembra en los cultivos correspondientes que se incubarán al menos 72 h para tener un resultado adecuado<sup>44</sup>. El análisis molecular a través de una rt-PCR también es una alternativa actualmente muy usada para la confirmación del diagnóstico o para definir etiologías que no han podido ser identificadas en los análisis de rutina.

### **Diagnóstico de meningoencefalitis bacteriana**

Para determinar que una meningitis o ME es de tipo bacteriana se necesita un Gram de LCR positivo, junto con un conteo de leucocitos en cámara con un valor de 50 – 30 000 células/μL

en el LCR y mayores a 10 000 en sangre, en el análisis bioquímico, las proteínas totales mayores a 80 mg/dL y una glucosa menor a 40mg/dL<sup>2,44</sup>.

Los medios de cultivo más comúnmente usados son el agar sangre de carnero al 5% y el agar Chocolate, Lowenstein-Jensen si se sospecha de micobacterias o el agar Sabouraud en el caso de hongos. La identificación de bacterias por rt-PCR es común hoy en día y ha dado muy buenos resultados en los cuales ha habido falsos negativos por los cultivos<sup>69,70</sup>.

### **Diagnóstico de meningoencefalitis vírica**

En cuanto a una ME viral los hallazgos en el LCR son un conteo celular de hasta 500 células/ $\mu$ L, predominando los linfocitos con la posibilidad de que en las primeras 48 hrs haya un predominio de neutrófilos, en la tinción de gram no se observan formas bacterianas, proteínas totales moderadamente elevadas, menor a 150 mg/dL y glucosa normal<sup>2,44</sup>. La determinación del agente causal se da por medio de pruebas moleculares como la RT-PCR pero en casos como el del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas también se realizan pruebas serológicas<sup>1,70,71</sup>.

### **Diagnóstico de meningoencefalitis eosinofílica**

La manifestación característica en estos casos es la eosinofilia en el LCR, para esto debe encontrarse más de 10 eosinófilos/ $\text{mm}^3$  o al menos 10% de eosinófilos en el recuento diferencial de leucocitos que normalmente se correlaciona con un valor elevado de eosinófilos en sangre periférica, el análisis bioquímico también se caracteriza por elevadas proteínas, la relación de la glucosa de plasma/LCR puede ser tan baja como una MEB, también se analizan los antecedentes clínicos del pacientes relacionados con su dieta, el uso de la RT-PCR identificará el patógeno causante y confirmará el diagnóstico<sup>61,62,72</sup>.

### **Diagnóstico de meningoencefalitis Amebiana Primaria**

El diagnóstico de una MAP es complicado debido a la semejanza de hallazgos con la ME bacteriana, estos son un aspecto turbio, alto conteo de leucocitos con predominancia de neutrófilos, baja glucorraquia y elevadas proteínas totales<sup>29,73-75</sup>, pero no se observarán formas bacterianas en la coloración de Gram. Una tinción de Wright-Giemsa en el LCR revelará los trofozoítos de la ameba en estos casos, siendo esto último el hallazgo definitivo o bien la detección de material genético por PCR<sup>73,76</sup>



## **CAPÍTULO III. METODOLOGÍA**

El presente trabajo “Análisis interpretativo de los estudios de líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de meningoencefalitis.”, es una investigación según:

- ✓ Nivel: Descriptiva ya que se muestra la información encontrada en diversas bases de datos bibliográficos revisados.
- ✓ Diseño: documental y no experimental, pues todo el proceso de la investigación está basado en la búsqueda, análisis, e interpretación de los datos e información obtenida a partir de las revisiones bibliográficas.
- ✓ Secuencia temporal: Cohorte es transversal porque se realiza con un sólo bloque de resultados en un periodo determinado.
- ✓ Cronología de los hechos: retrospectivo a partir de las publicaciones sobre el tema en las diferentes bases de datos bibliográficos.

### **Población**

La población estuvo conformada por 74 artículos seleccionados en los cuales se incluyeron: PubMed (20), Science Direct (12), Research Gate (7), Oxford Academic (6), Medigraphic (5), SCIELO (5), Springerlink (5), Cambridge Core (3), Asia-Pacific Journal of Science and Technology (3), Redib (2), Patología Revista Latinoamericana (2), África center for Disease Control (1), Libros (3) siendo la totalidad de literatura científica relacionada con el tema a investigar y publicada en las bases de datos bibliográficas desde enero del año 2012 a septiembre del año 2022 y libros del 2011 al 2021.

### **Muestra**

La muestra quedó establecida por 39 artículos de revisiones bibliográficas relacionadas con el análisis interpretativo de los estudios de líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de meningoencefalitis, actualizadas con una vigencia entre 5 y 10 años de ser publicadas y disponibles en las bases de datos seleccionadas en los cuales se incluyeron: PubMed (14), Science Direct (9) Research Gate (5), Oxford Academic (4), Springerlink (3), Scielo (2), Cambridge Core (1) y Asia-Pacific Journal of Science and Technology (1).

## **Técnicas y procedimientos**

**Técnica:** Observación

Procedimiento: Se revisaron todas las bases de datos bibliográficos, recolectándose la información descriptivamente de artículos científicos sobre el análisis interpretativo de los estudios de líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de meningoencefalitis por otros autores, para posteriormente según la estrategia de búsqueda seleccionar los estudios que cumplieran con los criterios de inclusión

### **Estrategia de búsqueda**

Se examinaron las bases de datos PubMed, Science Direct, Research Gate, Oxford Academic, Springerlink, Scielo, Cambridge Core, Asia-Pacific Journal of Science and Technology y Libros. Para los criterios de investigación se emplearon las palabras claves *“Etiologías comunes de meningoencefalitis”*, *“Diagnóstico molecular de la meningoencefalitis”*, *“epidemiología de la meningoencefalitis”*, *“Manifestaciones clínicas de la meningoencefalitis”*, *“meningoencefalitis bacteriana”*, *“Meningoencefalitis viral”*, *“Edades más frecuentes con casos de meningoencefalitis”*, *“métodos serológicos de diagnóstico de meningoencefalitis”*, *“detección de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo”*, *“Análisis citoquímico de Líquido cefalorraquídeo”*, *“Cultivos de líquido cefalorraquídeo para diagnóstico de meningoencefalitis”*

### **Criterios de inclusión**

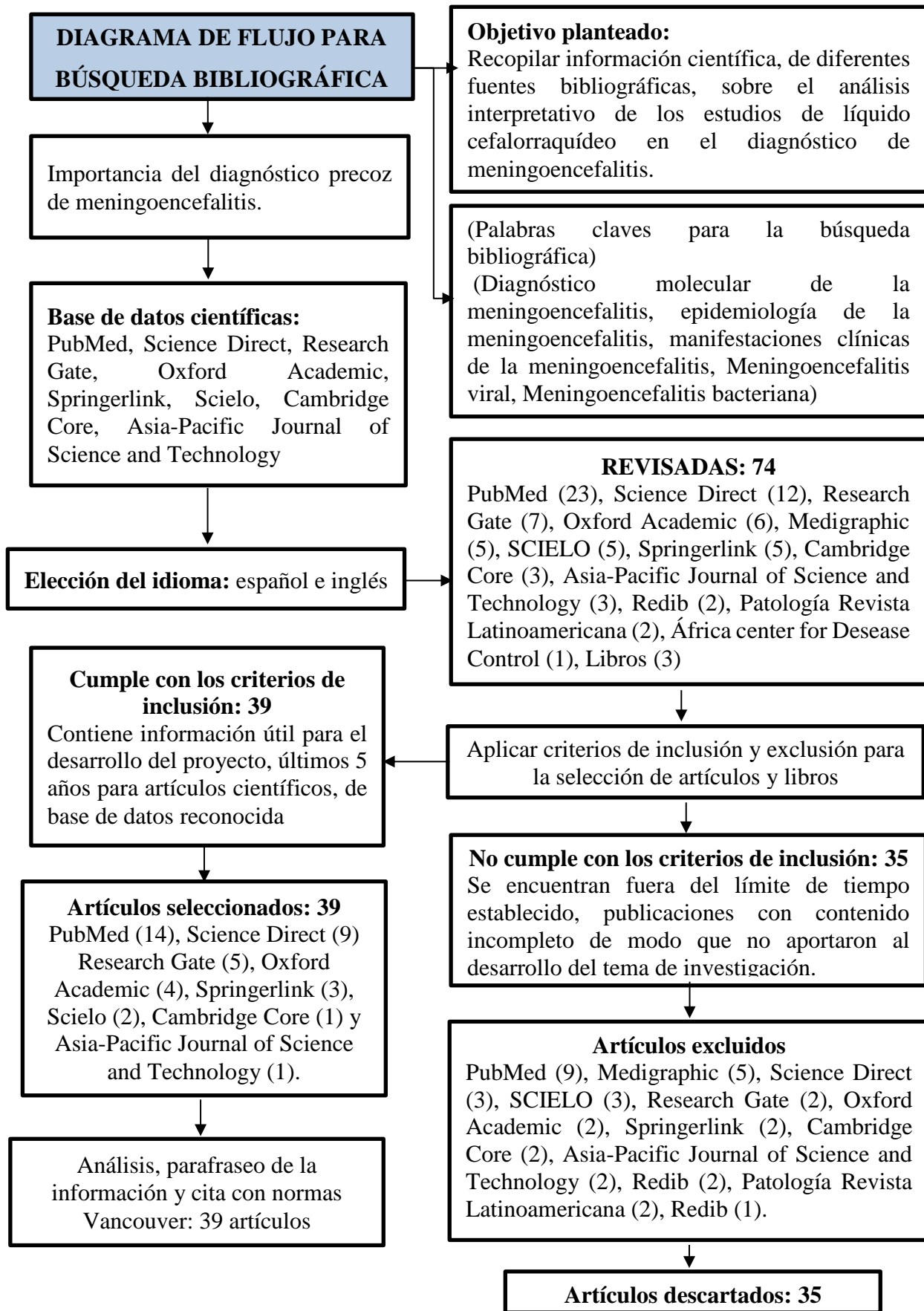
- Artículos científicos, revistas y libros relacionados al tema investigado con información completa y verídica, publicados entre el año 2011 al 2021.
- Investigaciones, ensayos clínicos que se encuentren relacionadas con el diagnóstico de la Meningoencefalitis.
- Artículos en idioma inglés y español y encontrados en las bases de datos PubMed, Science Direct, Research Gate, Oxford Academic, Springerlink, Scielo, Cambridge Core, Asia-Pacific Journal of Science and Technology y libros.

**Criterios de exclusión**

- Artículos científicos que no aportaron información sobre el análisis interpretativo de los estudios de líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de meningocefalitis.
- Documentos bibliográficos que no se encontraron completos y superiores a 10 años de publicación.

**Criterios de selección y extracción de datos:**

Se describió estrategias de búsqueda bibliográfica con una secuencia siguiendo el diagrama de flujo que se muestra a continuación:



Los artículos seleccionados se observan en (Anexo 5).

## **CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Con información fidedigna, respetando los criterios de inclusión y exclusión establecidos para la elaboración del presente proyecto se obtuvo información confiable mediante la búsqueda de información científica en 8 bases de datos científicas, las cuales son PubMed (14), Science Direct (9) Research Gate (5), Oxford Academic (4), Springerlink (3), Scielo (2), Cambridge Core (1) y Asia-Pacific Journal of Science and Technology (1) por años la selección se comportó de la siguiente manera: 2012 (1), 2014 (1), 2015 (3), 2016 (5), 2017 (5) y 2018 (5), 2019 (7), 2020 (5), 2021 (7) y 2022 (1).

Teniendo en cuenta los resultados principales que aportan a la investigación los artículos seleccionados y en función de los objetivos planteados, se muestran la caracterización de los artículos revisados, en las siguientes tablas, divididos en tres grupos:

- ✓ Investigar los métodos más utilizados en el estudio del LCR, para el diagnóstico de meningoencefalitis mediante revisión bibliográfica
- ✓ Recopilar información de bases de datos científicas, sobre los microorganismos más frecuentes causantes de meningoencefalitis
- ✓ Analizar las manifestaciones clínicas y las edades más frecuentes de presentación de meningoencefalitis, según lo referido en la literatura consultada

### **Métodos más utilizados en el estudio del LCR, para el diagnóstico de meningoencefalitis**

Los resultados de los artículos de los métodos más utilizados en el estudio del LCR, para el diagnóstico de meningoencefalitis se observan en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Métodos más utilizados en el estudio del LCR, para el diagnóstico de meningoencefalitis

<b>Título</b>	<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Población</b>	<b>Resultados</b>
Etiología de la meningitis aguda y la encefalitis de la vigilancia hospitalaria en la región del sur de Kazajstán, febrero de 2017 a enero de 2018	Bumburidi Y, Utepbergenova G, Yerezhepov B, Berdiyarova N, Kulzhanova K, Head J, et al.	Estudio prospectivo	Pacientes hospitalizados que consintieron y cumplieron con una definición de caso estándar de ME desde el 1 de febrero de 2017 hasta el 31 de enero de 2018	De 546 muestras de LCR se realizaron: - 531 cultivos y sólo 15 fueron positivos - 546 pruebas de PCR: positiva 494 para virus 33 para bacterias 19 de causa desconocida.
Epidemiología de la meningitis bacteriana en cinco países del cinturón de la meningitis del África subsahariana, en el periodo 2015–2017	Soeters H, Diallo A, Bicaba G, Kadadé A, Dembélé A, Acyl M, et al.	H, Estudio observacional prospectivo	Países claves de alto riesgo del cinturón africano de la meningitis: Burkina Faso, Chad, Malí, Níger y Togo.	687 muestras de LCR se analizaron por: - 73% rt-PCR - 19% cultivo - 8% aglutinación de látex
Etiología, presentación clínica e incidencia de meningitis infecciosa encefalitis en niños polacos	Toczyłowski K, Bojkiewicz E, Barszcz M, Wozinska-Klepadlo M, Potocka P, Sulik A.	Estudio Observacional retrospectivo	374 niños hospitalizados entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2019 fueron incluidos en el estudio	De 374 muestras de LCR se realizaron: - 315 pruebas de PCR: positiva 265 para virus 7 para bacterias 43 de causa desconocida - 40 pruebas PCR negativa - 26 cultivos / 19 positivos

Rendimiento de la secuenciación metagenómica de próxima generación para el diagnóstico de meningitis viral en un entorno de recursos limitados	Hong N, Anh N, Mai N, Nghia H, Nhu L, Thanh T, et al	Estudio observacional prospectivo	66 pacientes adultos ( $\geq 18$ años) con indicación de punción lumbar ingresados en el sitio de estudio durante el período de estudio.	En 66 muestras de pacientes se realizó: 66 pruebas PCR para detección de virus: - 19 positivas - 47 negativas 66 pruebas de secuenciación genómica de siguiente generación: - 30 positivas - 36 negativas
Aumento sin precedentes de la enfermedad neuroinvasiva por el virus del Nilo Occidental, España, verano de 2020	Rodríguez-Alarcón L, Fernández-Martínez B, Moros M, Vázquez A, Pachés P, Villacieros E, et al	Estudio Observacional retrospectivo	Datos de las redes regionales de vigilancia y de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, tanto para la infección humana como animal por el virus del Nilo Occidental	De 37 muestras de LCR analizadas: - 35 pruebas ELISA IgM para virus del Nilo Occidental positivas - 2 pruebas PCR positivas
Meningitis eosinofílica por <i>Angiostrongylus cantonensis</i> en Europa	Federspiel F, Skovmand S, Skarphedinsson S	Revisión sistemática	Literatura de casos de angiostrongiliasis humana en Europa. Se realizaron búsquedas en siete bases de datos.	El diagnóstico se realizó en 45,5% de los casos por la clínica del paciente, los métodos inmunológicos se usaron en 40,9% de casos, la PCR en 9,1% y el análisis citoquímico de LCR en 4,6% de casos.
<i>Angiostrongylus cantonensis</i> Es una causa importante de meningitis	McBride A, Chau T, Hong N, Mai N, Anh N, Thanh T, et al.	Estudio descriptivo prospectivo	1690 pacientes negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de $\geq 15$ años de edad y con sospecha de infección del SNC	De 55 muestras de LCR se realizaron: 55 pruebas PCR: 37 positivas 18 negativas

eosinofílica en el sur de Vietnam				
Características clínicas y etiología de la meningitis bacteriana en niños chinos >28 días de edad, enero de 2014-diciembre de 2016: un estudio retrospectivo multicéntrico	Li C, Feng W, Lin A wei, Zheng G, Wang Y chun, Han Y enjun, et al.	Estudio retrospectivo multicéntrico	Los casos de meningitis bacteriana en niños de 28 días a 18 años de edad se recopilaron de enero de 2014 a diciembre de 2016	305 casos de meningitis bacteriana diagnosticados por: 211 cultivos positivos de LCR 15 tinciones de gram de LCR 10 detección de antígenos ( <i>S. pneumoniae</i> ) en LCR  El resto de casos se detectaron por cultivos en sangre
Incidencia de meningitis bacteriana en Asia mediante pruebas mejoradas de LCR: reacción en cadena de la polimerasa, aglutinación Latex y cultivo	Kennedy W, Chang S, Purdy K, Le T, Kilgore P, Kim J, et al	Estudio retrospectivo multicéntrico	Niños de <5 años con signos y síntomas de meningitis en la provincia de Jeonbuk de Corea del Sur, Hanoi, Vietnam, Nanning, China desde septiembre de 2009 hasta diciembre de 2015	De 3 948 casos de <i>H. Influenzae</i> y <i>S. pneumoniae</i> se realizaron en LCR: - 1 063 pruebas PCR para <i>H. Influenzae</i> 23 positivos 1 040 negativos - 577 pruebas PCR para <i>S. pneumoniae</i> 8 positivos 569 negativos - 1 197 pruebas de detección de antígenos por aglutinación látex Para <i>S. pneumoniae</i> : 7 positivos 1190 negativos para <i>H. Influenzae</i> : 17 positivos 1 180 negativos - 3948 cultivos



				<p>para <i>H. Influenzae</i>:  23 positivos  3 925 negativos para  Para <i>S. pneumoniae</i>:  8 positivos  3940 negativos</p>
<p>Detección de <i>Listeria monocytogenes</i> en LCR de tres pacientes con meningoencefalitis por secuenciación de próxima generación</p>	<p>Yao M, Zhou J, Zhu Y, Zhang Y, Lv X, Sun R, Shen A, Ren H, Cui L, Guan H, Wu H</p>	<p>Estudio experimental</p>	<p>Tres pacientes con sospecha clínica de Meningoencefalitis por <i>L. monocytogenes</i> ingresados en el Peking Union Medical College Hospital (PUMCH) de enero de 2014 a octubre de 2014</p>	<p>En 3 muestras de LCR se realizaron:  -3 secuenciaciones de próxima generación  -3 positivos para <i>L. monocytogenes</i>  -3 cultivos  -3 no mostraron crecimiento</p>
<p>Epidemiología de la meningitis con tinción de Gram negativa en el LCR: infrautilización de las pruebas diagnósticas disponibles</p>	<p>Nesher L, Hadji C, Salazar L, Wootton S, Garey K, Lasco T, et al.</p>	<p>Estudio observacional prospectivo</p>	<p>Pacientes que fueron reportados con afecciones del sistema nervioso en Nueva Orleans entre 1999 y 2008</p>	<p>De 323 muestras de LCR se realizaron</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 128 pruebas PCR para detección de virus  31 positivas  97 negativas</li> <li>- 100 análisis serológico para arbovirus  15 positivas  85 negativas</li> <li>- 323 cultivos  13 positivos  310 negativos</li> <li>- 141 VDRL en LCR  3 positivos  138 negativos</li> </ul>

Evaluación de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real en muestras de líquido cefalorraquídeo negativas para cultivo de pacientes con meningitis bacteriana	Khuntia, C, Kar, S & Dwibedi, B	Estudio transversal	50 muestras de LCR recogidas del "Sardar Vallabhbhai Patel Post Graduate Institute of Paediatrics" con diagnóstico clínico de meningitis bacteriana	De 50 muestras de LCR se realizaron: -50 cultivos -50 negativos -50 pruebas PCR -41 positivas para bacterias -9 negativas
Una evaluación de los métodos serológicos para diagnosticar la encefalitis transmitida por garrapatas a partir del suero y el líquido cefalorraquídeo	Reusken M, Boonstra M, Rugebregt S, Scherbeijn S, Chandler F, Avšič-Županc T, et al.	Estudio retrospectivo	8 muestras de suero y LCR de pacientes infectados con Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (TBEV)	En 8 muestras de LCR se realizaron: 8 detecciones de anticuerpos IgM-IgG de TBEV por ELISA: 8 ELISA IgM: positivos 7 ELISA IgG: positivos
Una revisión sistemática de los casos de meningitis en ausencia de pleocitosis del líquido cefalorraquídeo	Troendle M, Pettigrew A.	Estudio retrospectivo	Casos de meningitis confirmada por cultivo de LCR con falta de pleocitosis	De 124 muestras de LCR se realizaron: -16 pruebas PCR positivas para virus -108 cultivos 81 positivos para bacterias 8 positivos para hongos 19 sin crecimiento

en la punción lumbar				
Comparación de los métodos de cultivo y PCR en el diagnóstico de meningitis bacteriana	Başpınar E, Dayan S, Bekçibaşı M, Tekin R, Ayaz C, Deveci Ö, et al.	Estudio retrospectivo	Pacientes con meningitis bacteriana aguda tratados en el Hospital de la Facultad de Medicina de la Universidad de Dicle, Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica entre diciembre de 2009 y abril de 2012	57 muestras de LCR analizadas por: 57 análisis por PCR multiplex: -34 positivas para bacterias -23 negativas  57 cultivos -24 positivos -33 negativos
Identificación de patógenos bacterianos comunes que causan meningitis utilizando la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real en muestras de líquido cefalorraquídeo negativas para cultivo	Khater W, Elabd S.	Estudio transversal	40 muestras de LCR recuperadas de pacientes adultos, ingresados en el Hospital de Fiebre de Abbasseyya, presentando un cuadro clínico y resultados celulares y químicos anormales de LCR que sugieren meningitis bacteriana	De 40 muestras de LCR se realizaron: 40 cultivos -40 negativos 40 pruebas PCR -36 positivas para bacterias -4 negativas

La tabla 1 agrupa los principales resultados obtenidos a través de la revisión de 16 artículos científicos sobre los métodos más utilizados en el estudio del LCR, para el diagnóstico de meningoencefalitis.

Varios autores emplearon en sus investigaciones métodos moleculares para la identificación del agente causal de la ME, por ejemplo, Bumburidi y cols.<sup>8</sup>, al igual que Khuntia y cols.<sup>77</sup> usaron la rt-PCR en el 100% de las muestras estudiadas. Soeters y cols.<sup>22</sup> y McBride y cols.<sup>63</sup> usaron la misma prueba con un 73% y 79,7% de casos respectivamente, aunque en el estudio realizado por Federspiel y cols.<sup>62</sup> la PCR sólo se usó en 9,1%, lo cual puede deberse a la etiología parasitaria que analizaban.

En la actualidad el uso de métodos moleculares en el diagnóstico, especialmente la PCR se ha establecido como una prueba definitiva para establecer diagnóstico de enfermedades, esto debido principalmente a la elevada especificidad y sensibilidad con la que cuenta, especialmente para la determinación de etiologías víricas, en las cuales los cultivos tienen un mayor tiempo de respuesta y los estudios inmunológicos presentan reacciones cruzadas. En el estudio realizado por Troendle y cols.<sup>78</sup> el porcentaje de pruebas positivas PCR fue del 100% en causas virales, Bumburidi y cols.<sup>8</sup> obtuvieron un porcentaje de positividad del 96,3%.

A pesar de las amplias ventajas diagnósticas que ofrece esta prueba, también está la posibilidad de que arroje resultados equivocados. El estudio desarrollado por Toczyłowski y cols.<sup>39</sup> se detectaron enterovirus en 224 casos, sin embargo, en 40 (17,9%) de ellos, la PCR dio un resultado falso negativo, el diagnóstico se realizó detectando enterovirus en muestras de heces. Este caso fue el único en el cual la PCR dio un valor tan alto de falsos negativos, que pudo haber sido causado porque la carga viral no fue detectable.

En la búsqueda de obtener métodos moleculares aún más precisos, la secuenciación genómica de próxima generación ha sido una alternativa con resultados favorables. En el estudio realizado por Hong y cols.<sup>47</sup> identificó un patógeno viral en 14 muestras de LCR, sin embargo, la PCR fue positiva en 19, mientras que, en otras 47 muestras analizadas, la secuenciación genómica de próxima generación detectó enterovirus en 16 de ellas, las

mismas que posteriormente fueron negativas al analizarlas por PCR, se estableció una sensibilidad de 74% y una sensibilidad de 66% usando la PCR como referencia en este caso.

Sin embargo, Yao y cols.<sup>79</sup> estudió 3 casos de meningoencefalitis clínicamente sospechosa, en los cuales el LCR mostró recuentos celulares y niveles de proteínas elevados, niveles de glucosa normales, tinciones de LCR para hongos, bacterias y bacilos ácido-alcohol-resistentes negativas, al igual que los cultivos en los 3 pacientes, en este caso la secuenciación genómica de próxima generación detectó *L. monocytogenes* en todos los casos, mostrando una sensibilidad del 100%. Hoy en día, no existen criterios unánimes para definir con total certeza un resultado positivo de este método sin pruebas de confirmación.

La implementación de la rt-PCR para las etiologías bacterianas se ha traducido en una reducción de falsos negativos en cultivos de LCR y casos con etiologías no confirmadas, pero con manifestaciones sugerentes de infección por bacterias. Kennedy y cols.<sup>80</sup> reportaron que la PCR tuvo una sensibilidad del 100% para *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, sin embargo, la sensibilidad del cultivo ese de 57,5 % y 66,7%, esto quiere decir que, de cada 10 pacientes enfermos, el cultivo sólo es positivo para 6.

Siguiendo con esta tendencia, Baspinar y cols.<sup>69</sup> usaron la PCR en 57 muestras, de las cuales 34 fueron positivas para etiologías bacterianas y 23 fueron negativas, sin embargo, el cultivo mostró 24/34 casos con falsos negativos, mostrando una sensibilidad del 58,6%.

Muestra de esto, Khater et al.<sup>81</sup> realizaron un estudio en 40 muestras de LCR con cultivo negativo, pero con sospecha clínica de MEB, el resultado indicó que el 90% de las muestras fueron positivas para *S. pneumoniae*, el 10% fue negativo para *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*. Con resultados muy similares, Khuntia et al.<sup>77</sup> determinaron por PCR la positividad en 82% de las muestras con cultivo negativo (50), *S. pneumoniae* fue la más frecuente (72%). La significativa cantidad de falsos negativos en cultivos podría estar asociada a la administración de antibióticos en los pacientes antes de obtener la muestra de LCR.

En el estudio realizado por Li et al.<sup>82</sup> los cultivos tuvieron buen rendimiento diagnóstico puesto que 211/305 casos fueron positivos en el cultivo de LCR, alcanzando una sensibilidad

del 80,2%, cabe resaltar que la población de este estudio fue de niños menores de 28 días y que no se usaron pruebas PCR para el diagnóstico.

Aunque los análisis de rutina no son confirmatorios, no dejan de ser considerablemente útiles en los primeros pasos para orientar el diagnóstico, especialmente en etiologías parasitarias y bacterianas. Federspiel y cols.<sup>62</sup> en su estudio sobre *Angiostrongylus cantonensis*, reportaron que se detectó proteína en LCR elevada en el 92% de los pacientes (12/13), y una glucosa baja en un 38% (3/8), el 93% (13/14) tenían eosinofilia en el LCR, siendo este último hallazgo crucial en las ME parasitarias.

Khater et al.<sup>81</sup> reportaron un recuento de leucocitos  $>1.000$  células/mm<sup>3</sup> en 57,5% de las muestras, mientras que el 42,5% un recuento de leucocitos entre 100 y 1.000 células/mm<sup>3</sup> con predominancia neutrofílica en 72,5%, glucosa  $<40$  mg/dl en el 87,5% de casos y proteínas elevadas en el 82,5%, todos estos hallazgos orientaron al diagnóstico de MEB.

Los métodos inmunológicos también se incluyen dentro de los métodos diagnósticos de la Meningoencefalitis. Reusken y cols.<sup>83</sup> evaluaron el rendimiento de ELISA para determinar IgM e IgG en pacientes con el virus de la encefalitis transmitido por garrapatas, los ELISA IgM tuvieron sensibilidad y especificidad por encima del 95% sin embargo, los ELISA IgG alcanzaron una sensibilidad del 83% y una especificidad inadecuada. La baja especificidad puede deberse a las reacciones cruzadas que se presentan entre un virus y otro, por lo que, en este caso, ante la amplia gama de etiologías se requerirían pruebas confirmatorias.

De manera similar, Rodríguez-Alarcón et al.<sup>58</sup> basaron el diagnóstico del virus del Nilo Occidental por positividad de IgM en LCR en 35/77 (45%) pacientes. Federspiel y cols.<sup>62</sup> indica en su estudio que el 40,9% de los casos se diagnosticaron por métodos inmunológicos, esto puede deberse a la naturaleza de la etiología investigada.

### **Microrganismos más frecuentes causantes de meningoencefalitis**

Los resultados de los artículos de los microrganismos más frecuentes causantes de meningoencefalitis se observan en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Microorganismos más frecuentes causantes de meningoencefalitis

Título	Autor	Tipo de estudio	Población	Resultados	
Frecuencia de enterovirus en niños con meningoencefalitis viral	Casas Fernández Rodríguez Pérez L	A, O, M	Estudio descriptivo observacional	66 infantes con meningoencefalitis viral, ingresados en el Hospital Pediátrico Provincial “Dr. Eduardo Agramonte Piña” de la provincia de Camagüey, desde enero de 2011 hasta julio de 2012	26,6 % de los afectados fueron aislados por enterovirus en el año 2011 y 84,3 % en el 2012. En total se diagnosticaron 47 (71,21%) casos de ECHO virus serotipo 30.
Epidemiología de la meningitis y la encefalitis en los Estados Unidos, 2011–2014	Hasbun Rosenthal Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, Bozzette S, et al.	R, N	Estudio retrospectivo	Los pacientes adultos ( $\geq 18$ años de edad) con un diagnóstico de ingreso o alta (primario y/o secundario) de meningitis o encefalitis determinado por los códigos de <i>diagnóstico de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión (CIE-9)</i> que fueron dados de alta entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2014.	En un total de 26 429 pacientes se identificaron los siguientes casos: Enterovirus: 51,5 % Virus del herpes simple: 11,8 % Arbovirus: 1,1 % otros virus 0,8%, Agentes bacterianos: 14,1 % de pacientes - <i>S.pneumoniae</i> : 8% - <i>H. influenzae</i> : 4% - <i>N. meningitidis</i> : 1% Hongos: 2,7% Causa no identificada: 21,4 %,
Epidemiología de la meningitis y la encefalitis en bebés y niños en los Estados Unidos, 2011–2014	Hasbun Wootton SH, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, et al	R, N	Estudio retrospectivo	Los bebés y niños de 0 a 17 años de edad con un diagnóstico de admisión y alta de meningitis o encefalitis según lo determinado por la <i>Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión (CIE-9)</i> , entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2014	En un total de 6 665 pacientes se identificaron los siguientes casos: Enterovirus: 58,4 % Virus del herpes simple: 4,6 % Arbovirus: 0,5 % otros virus 0,7%, Agentes bacterianos: 13,0 % de pacientes - <i>S.pneumoniae</i> : 8% - <i>H. influenzae</i> : 4% - <i>N. meningitidis</i> : 1%

				Hongos: 0,04% Causa no identificada: 23,7 %
Incidencia, etiología y secuelas de la meningitis viral en adultos del Reino Unido: un estudio de cohorte observacional prospectivo multicéntrico	McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, Geretti AM, Michael BD, Beeching NJ, et al.,	Estudio observacional prospectivo	Adultos con sospecha de meningitis en 42 hospitales de toda Inglaterra.	En 638 casos estudiados las etiologías fueron: Causas virales: 43,2% -Enterovirus; 55% -Virus del herpes: 44% -Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas:1% Causas bacterianas:14,2% - <i>S. pneumoniae</i> : 54% - <i>N. meningitidis</i> : 31% - <i>H. influenzae</i> : 9% - <i>L. monocytogenes</i> : 5% -Otros <i>streptococcus</i> :<1%  Causas desconocidas: 42%
Etiología, presentación clínica e incidencia de meningitis infecciosa encefalitis en niños polacos	Toczyłowski K, Bojkiewicz E, Barszcz M, Wozinska-Klepadlo M, Potocka P, Sulik A.	Estudio Observacional retrospectivo	374 niños hospitalizados entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2019 fueron incluidos en el estudio	En 374 casos estudiados se presentaron las siguientes etiologías: De tipo viral: 305 casos -Enterovirus: 224 -Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas:68 -Varicela zoster virus:10 - Virus del Herpes 6: 3 De tipo bacteriano: 26 casos - <i>N. meningitidis</i> : 9 casos - <i>S. Pneumoniae</i> : 7 - <i>H. influenzae</i> : 5 - Otros <i>streptococcus</i> :3 - <i>E. coli</i> : 1 - <i>Clostridium difficile</i> : 1 Casos sin causa determinada; 43



Meningitis, meningoencefalitis y encefalitis en Berna: un estudio observacional de 258 pacientes	Ungureanu, A., van der Meer, J., Bicvic, A. Et al.	Estudio Monocéntrico observacional	Historias clínicas (HC) de todos los pacientes diagnosticados con cualquier encefalitis aguda, meningoencefalitis o meningitis tratada en el Hospital Universitario de Berna, Suiza	De las 258 HC revisadas obtuvieron como causa más común de: Encefalitis: el virus del herpes simple (HSV) (18%). Meningoencefalitis no bacteriana: el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (TBEV) (46 %). Meningitis no bacteriana: el enterovirus (21 %). Meningoencefalitis/meningitis bacteriana: el <i>Streptococcus pneumoniae</i> (49%).
Estudio de vigilancia prospectiva multicéntrica de agentes virales causantes de meningoencefalitis	Törün S, Kaba Ö, Yakut N, Kadayıfçı E, Kara M, Yanartaş S, et al.	Estudio observacional prospectivo	186 pacientes, con edades comprendidas entre 1 mes y 18 años, que aplicaron entre agosto de 2018 y agosto de 2019 y fueron diagnosticados con meningoencefalitis, participaron en el estudio	73,2% de las muestras analizadas fueron Negativas. Se detectó al menos un factor viral en el 26,8% de las muestras estudiadas, ese porcentaje comprendió las siguientes etiologías: Enterovirus 24% de casos virales, Adenovirus 22% Herpes Virus (HHV) tipo 6: 22% HHV tipo 7: 10% Epstein Barr Virus (6%) Citomegalovirus (6%) Virus del herpes simple tipo 1 (4%), Parvovirus (4%) Virus varicela zoster (2%,)
Etiología de la meningoencefalitis aguda en niños camboyanos, 2010–2013	Horwood P, Duong V, Laurent D, Mey C, Sothy H, Santy K, et al.	Estudio prospectivo	Pacientes de >1 mes y <15 años que presentaban un estado clínico que requería una punción lumbar para la cual el diagnóstico de ingreso era Meningoencefalitis	Se identificó una etiología infecciosa en 44,2% de casos que comprende a: Virus Japonés de la encefalitis 24,4% <i>Orientia Tsutsugamushi</i> (4,7%), Virus del dengue (4,6%), Enterovirus (5,5%), Virus de la chikungunya (3,4%,) <i>S. pneumoniae</i> (1,6%) En el porcentaje restante de casos no se identificó causa.

Características etiológicas y epidemiológicas de las meningitis agudas o encefalitis en China: un estudio de vigilancia activa a nivel nacional	Wang L, Yuan Y, Liu Y, Lu Q, Shi L, Ren X, et al.	Estudio observacional retrospectivo	Pacientes de todas las edades con síndromes de Meningoencefalitis aguda en 144 hospitales centinela de 29 provincias de China.	En niños menores de 5 años el enterovirus (EV) fue la causa más frecuente determinada en 23,7% de los casos, seguido por el virus del herpes (HHV) con 10,1% de casos. En pacientes de 5-17 años de edad el EV fue la causa más frecuente determinada en 23,1% de casos seguido por el virus japonés de la encefalitis (VJE) con 12,2% de casos. En pacientes de 18-59 años el VJE fue más frecuente con 9,82% de casos el HHV con 8% de casos. Los EV causaron el 4,2% de casos En pacientes mayores de 60 años VJE fue responsable de 22,9% de casos, el HHV causó el 6,71% de casos, EV el 3,4% de casos.
Incidencia y etiología de la meningitis bacteriana entre niños de 1 a 59 meses de edad en Asia meridional	Mohsin Ali, Brian A. Chang, Kipp W	Revisión sistemática	Estudios publicados en cinco bases de datos desde el 1 de enero de 1990 hasta el 25 de abril de 2017 que reporten casos de meningitis bacteriana.	De 5 502 casos, los agentes causales fueron: <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b 52% <i>S. pneumoniae</i> 40% <i>N. meningitidis</i> el 8%.
Agentes etiológicos de la meningitis viral en niños de una zona endémica de dengue, región sudeste de Brasil	de Oliveira D, Candiani T, Franco-Luiz A, Almeida G, Abrahão J, Rios M, et al	Estudio experimental	Pacientes de todas las edades con síndromes de Meningoencefalitis aguda	En 44 muestras de LCR se identificaron casos de: Enterovirus (70,4%) Virus del herpes tipo 3 (13,6%) Virus del dengue (12,7%) Virus del herpes humano 1-2 (3.3%)

<p>Causas infecciosas de encefalitis y meningoencefalitis en Tailandia, 2003–2005</p>	<p>Olsen S, Campbell A, Supawat K, Liamsuwan S, Chotpitayasunondh T, Laptikulthum S, et al.</p>	<p>Estudio experimental</p>	<p>Los pacientes fueron reclutados de 7 hospitales en Tailandia: 5 en Bangkok (Instituto Nacional de Salud Infantil Reina Sirikit, Hospital Rajvithi, Instituto Neurológico Prasat, Hospital Ramathibodi y Hospital Phramongkutkao) y 2 en la ciudad sureña de Hat Yai (Hospital Hat Yai, Hospital Universitario Prince Songkhla)</p>	<p>En 34 pacientes se identificaron las siguientes etiologías:  Virus Japonés de la Encefalitis: 15  Virus del Dengue: 2.  Virus de la varicela-zóster: 2  Enterovirus: 6  <i>Haemophilus influenzae</i>: 3  <i>Streptococcus pneumoniae</i>: 3  <i>Cryptococcus</i> spp.: 3</p>
<p>Meningitis bacteriana neonatal en el Hospital Especializado Tikur Anbessa, Etiopía: una revisión retrospectiva de 10 años</p>	<p>Reta, M.A., Zeleke, T.A.</p>	<p>Revision retrospectiva</p>	<p>1189 muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) enviadas al laboratorio de bacteriología de TASH para su cultivo de 2001 a 2010.</p>	<p>El cultivo de LCR, identificó a 56 casos (4,7%) con meningitis bacteriana  Los microorganismos identificados fueron:  <i>S. pneumoniae</i> 17,  <i>E. coli</i> 12,  <i>Acinetobacter</i> spp 7,  <i>N. meningitidis</i> 7,  <i>Klebsiella</i> spp. 5,  <i>S. aureus</i> 3,  <i>S. pyogenes</i> 3,  Estafilococo coagulasa negativa 1,  <i>H. influenzae</i> 1.</p>

La tabla 2 muestra los principales resultados de los artículos revisados sobre los microorganismos más frecuentes causantes de meningoencefalitis, un tema que en gran parte depende del lugar donde se realice el estudio, pues está sujeto a diferentes variables como lo son la vigilancia epidemiológica del país, las condiciones salubristas del mismo y el tipo de agentes etiológicos comunes del lugar. Como se muestra en la tabla 2 se presentan 13 artículos relacionados a la temática.

La causa más frecuente de la Meningoencefalitis estuvo relacionada con agentes virales, en los artículos realizados por Reta et al.<sup>84</sup> y Ali et al.<sup>17</sup> cambió esta tendencia por ser estudios centrados en etiologías bacterianas.

Algunos autores reportaron en sus respectivas investigaciones, casos en los que no se pudo identificar al agente causal, McGill y cols.<sup>10</sup> tuvieron un 42% de casos con etiología desconocida, siendo seguidos por Olsen et al.<sup>85</sup> con 34,2%, Hasbun y cols.<sup>26</sup> en su estudio en niños reflejó un 23,7%, mientras que en adultos Hasbun y cols.<sup>25</sup> fue de un 21,4%; finalmente Toczyłowski et al.<sup>39</sup> tuvieron el porcentaje más bajo de causas desconocidas con un 15%.

El porcentaje promedio de casos desconocidos en los artículos mencionados es menor al 50% que de acuerdo con Venkatesan y cols.<sup>4</sup> era el porcentaje de casos con etiologías no específicas, esto puede deberse a la implementación más frecuente de métodos moleculares en el diagnóstico.

En poblaciones infantiles, los principales resultados en cuanto a la etiología más frecuente causante de ME muestra, que los enterovirus son la principal causa, como Casas y cols.<sup>86</sup>, Oliveira D y cols.<sup>87</sup>, Toczyłowski y cols.<sup>39</sup> y Hasbun R y cols.<sup>26</sup> que reflejan valores superiores al 50%. En menor proporción encontró Wang<sup>88</sup>, tanto en niños  $\leq 5$  y de 5-17 años un 23,7% y 23,1%, respectivamente. Sin embargo, en el estudio dirigido por Horwood y cols.<sup>55</sup> solamente el 5,5% de los casos fue causado por enterovirus y la etiología más frecuente fue el Virus japonés de la encefalitis (VJE) en 24,4%, este cambio puede deberse a la endemicidad del VJE en Asia.

Otros patógenos con considerable frecuencia, también se hallaron en la población infantil, tal es el caso de Hasbun y cols.<sup>26</sup> que reportaron el virus del Herpes en 11,8% de los casos y Oliveira y cols.<sup>87</sup> en un 16,9%, pero además en este último trabajo encontraron un 12,7% al virus del dengue. Toczyłowski y cols.<sup>39</sup> diagnosticaron al virus de la encefalitis transmitido por garrapatas en el 18% de los pacientes estudiados.

Debido a los programas de inmunización implementados por la OMS, las causas de ME bacteriana ha disminuido notablemente su frecuencia en la población infantil, así como los microorganismos causantes. Reta et al.<sup>84</sup>, tuvieron un 4,7% de crecimiento bacteriano en LCR, identificando a *S. pneumoniae*, *E. coli* y *N. meningitidis* como las causas principales. Otros autores también encontraron bajos porcentajes de positividad y con la presencia también de *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*<sup>39,88</sup>.

En poblaciones adultas, de acuerdo a los resultados, también se muestra que los enterovirus son la principal causa de meningoencefalitis<sup>10,25,50</sup>; mientras que el VJE fue la causa más frecuente en otros estudios presentándose en pacientes entre los 18-59 años y en mayores de 60<sup>85,88</sup>, sin embargo, en los mismos la frecuencia de los enterovirus no superó el 6%; los dos estudios se realizaron en el continente asiático.

Al contrario, Ungureanu y cols.<sup>46</sup>, quienes desarrollaron su estudio en Berna, Suiza, encontraron que el Virus de la Encefalitis transmitido por garrapatas fue la causa más frecuente de ME con 46 %, mientras que los enterovirus causaron el 2,36% de casos. Esto muestra la diferencia que puede haber entre una zona geográfica y otra al momento de determinar el agente causal de la enfermedad. Otros patógenos reportados por otros autores fueron los Adenovirus<sup>50</sup>, el Virus de la varicela zóster<sup>46</sup> y el herpes virus<sup>10,25,88</sup>.

Sin embargo, las etiologías bacterianas se encontraron en adultos con una frecuencia ligeramente más elevada que en niños, Ungureanu y cols.<sup>46</sup> reportaron un 16% de casos, mientras que McGill y cols.<sup>10</sup> un 14,2%, en ambos *S. pneumoniae* fue la bacteria más frecuente con 49% y 54% respectivamente. Olsen et al.<sup>85</sup>, tuvieron un mayor porcentaje de casos de meningoencefalitis bacteriana (24,3%), teniendo aislamiento de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en un 8,1%.

**Tabla 3.** Manifestaciones clínicas y las edades más frecuentes de presentación de meningoencefalitis.

<b>Título</b>	<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Población</b>	<b>Resultados</b>
Aspectos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y evolutivos de la meningitis bacteriana	Cobian C, Romero G, Laguna D, et al.	Estudio descriptivo y observacional	Pacientes con meningoencefalitis bacteriana, egresados del Hospital Provincial Docente Clínico-quirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde 2008 hasta 2014	Manifestaciones clínicas fueron: fiebre (81,8 %), cefalea (77,3%), rigidez de nuca (75,0 %), vómitos (59,1 %) y toma del sensorio (50,0 %). El rango de edad osciló entre 21 y 88 años, con una media general de 51,4 años. El grupo etario más representado fue el de 15-44 años con 50,0 %.
Meningoencefalitis aguda en niños hospitalizados en el sur de Bangladesh	Habibur RC, Foiz M, Jahangir HM, Uddin AK, Mahmudur R	Estudio prospectivo	Período de estudio de 2 años, 5605 niños fueron admitidos en la sala de pediatría; 140 de los niños cumplieron con los criterios de inclusión para la meningoencefalitis aguda	La mayoría de los casos (45,4%) presentaron 2 características clínicas: alteración del estado mental y convulsiones. En pacientes con meningoencefalitis aguda no piógena: -Alteración del estado mental: 93,4% -rigidez de nuca: 38,7% En pacientes con meningoencefalitis aguda piógena: -Alteración del estado mental: 62,5% -rigidez de nuca: 54,2% La edad más frecuente en la que se diagnosticó la enfermedad fue en niños menores de 48 meses (64 casos)
Estudio de la meningitis viral aguda en niños en la región sub-Himalaya de Tarai: perfil	Roy A, Mandal K, Sen S, Bag T	Estudio observacional prospectivo	La población del estudio consistió en niños de 1 mes a 12 años, en Total 161 pacientes fueron diagnosticados clínicamente como meningoencefalitis viral y fueron reclutados en el estudio.	Los 161 casos tenían fiebre y alteración sensorial en el momento de la presentación. El 40,37% de los casos tuvieron convulsiones asociadas en forma de convulsión tónico-clónica generalizada convulsión focal. La edad más frecuente de presentación de la enfermedad fue en niños mayores de un mes y menores de 3 años

clínico-epidemiológico, etiológico y de imágenes				
Justificación del costo del panel De meningitis/encefalitis de biofire	Dana K, Soucek, Lisa E, Dumkow, Kali M, vanlangen, Andrew P. Jameson	Estudio retrospectivo	Pacientes que recibieron antibióticos para un presunto diagnóstico de meningitis en un hospital universitario comunitario de 350 camas entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2015.	Los síntomas más comunes en la presentación incluyeron fiebre (73%), estado mental alterado (64%) y dolor de cabeza (46%) La edad media de los pacientes fue 55,4 años.
Meningoencefalitis asociada a COVID-19: una revisión sistemática	Mondal R, Ganguly U, Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, et al	Revisión sistemática retrospectiva	Estudios relevantes para los casos confirmados de infección por COVID-19 con asociación de meningoencefalitis	Tenían varios síntomas que iban desde fiebre, tos, dolor de cabeza. Los síntomas neurológicos reportados fueron convulsiones tónico-clónicas (5,55%), desorientación en tiempo y espacio (22,22%), rigidez nuchal (9,25%). La edad media fue de alrededor de 50,8 años ± 19,09
Diferencias basadas en el sexo en la meningitis bacteriana en adultos: epidemiología, características clínicas y resultados	Hsieh DY, Lai YR, Lien CY, Chang WN, Huang CC, Cheng BC, et al.	Estudio retrospectivo	Los registros microbiológicos de análisis de LCR y hemocultivo, y los registros médicos de los pacientes ingresados por meningitis bacteriana entre enero de 1986 y diciembre de 2019	La fiebre fue la presentación más frecuente en la meningitis bacteriana, el 62,3% de los pacientes ingresaron en estado consciente perturbado. Otras presentaciones clínicas fueron convulsiones y shock séptico. La edad media en hombres fue de 52 años mientras que en las mujeres fue de 56 años

terapéuticos				
Características clínicas de la meningitis eosinofílica causada por <i>Angiostrongylus cantonensis</i> en Tailandia: una revisión sistemática	Khamsai S, Chindaprasirt J, Chotmongkol V, Tiamkao S, Limpawattana P, Senthong V, et al	Revisión sistemática	Los artículos incluidos fueron aquellos que reportaron sobre las manifestaciones clínicas de la Meningitis Eosinofílica por <i>A. cantonensis</i>	La cefalea fue un síntoma de presentación en los ocho artículos. Se notificaron fiebre en 80 (15.2%) pacientes, rigidez de la nuca en 215 (40.8% pacientes y parestesia en 51 (9.7%) pacientes. En la mayoría de los estudios, la edad media de los pacientes fue entre 30 y 40 años,
Epidemiología y características clínicas de la meningoencefalitis amebiana primaria causada por <i>Naegleria fowleri</i> : una revisión global	Gharpure R, Bliton J, Goodman A, Ali IKM, Yoder J, Cope JR	Revisión sistemática	Búsqueda bibliográfica de los informes de casos de MAP publicados hasta 2018. Además, i casos reportados a través de la vigilancia de la Ameba de Vida Libre de los CDC o diagnosticados a través del Laboratorio de Amebas Intestinales y de Vida Libre de los CDC	En general, los síntomas más comunes en la presentación fueron fiebre (88%), dolor de cabeza (82%), náuseas / vómitos (57%), estado mental alterado (50%) y rigidez nuchal (35%). La edad media en los casos en USA es de 12 años mientras que fuera de USA la edad media es de 15 años.



Etiologías virales en pacientes adultos con encefalitis en Polonia: estudio prospectivo de un solo centro	Popiel M, Perlejewski K, Bednarska A, Dzieciatko wski T, Paciorek M, et al.	Estudio prospectivo	Los pacientes con encefalitis se inscribieron prospectivamente en el Hospital de Enfermedades Infecciosas de Varsovia entre junio de 2012 y julio de 2015	La mayoría de los pacientes tenían fiebre, dolor de cabeza y estado mental alterado, y una minoría significativa tenía disminución de la conciencia, signos neurológicos focales y convulsiones. La edad media de los casos fue de 41 años, con un rango de 19 a 85 años
Estudio de correlación clínico-etiológica y evolución de la meningoencefalitis vírica en grupo de edad pediátrica en un centro de atención terciaria	Das L, Murmu M, Jena B	Estudio Prospectivo	Todos los bebés ingresados con signos y síntomas sugerentes de meningoencefalitis viral como fiebre, negativa a alimentarse, dolor de cabeza, vómitos, convulsiones alteradas del sensorio, letargo fueron admitidos	La fiebre fue el síntoma más común en todos los grupos con 97,6%, seguida de irritabilidad 80,9%, negativa a alimentarse 80,9%, alteración del sensorio 76,1%, cefalea 61,9%, convulsiones 52,3%, hinchazón parótida 28,7%, letargo 11,9%. La edad más frecuente de presentación de la enfermedad fue en niños de 1-5 años (20 casos)

En la tabla 3 se muestra el condensado de los artículos revisados (10) y sus resultados sobre las manifestaciones clínicas y las edades más frecuentes de presentación de meningoencefalitis, la revisión de estos es importante para que los profesionales de la salud puedan establecer un algoritmo de diagnóstico más acertado.

Entre las bibliografías revisadas, 4 reportaron la presencia de la triada clásica de la meningitis: fiebre, cefalea y rigidez de nuca <sup>6,23,89</sup>, sin embargo, Mondal y cols.<sup>60</sup> que estudiaron casos de ME causados por SARS-CoV-2, reflejaron que las manifestaciones clínicas de la triada mencionada fueron mucho menos frecuentes salvo por la fiebre presentada en el 59,3% de casos.

La fiebre fue la manifestación más frecuente reportada. Roy y cols.<sup>16</sup> la identificaron en el 100% de los pacientes, mientras que Khamsai y cols.<sup>72</sup> sólo en el 15,2%, siendo este último la frecuencia más baja. La diferencia entre ambos autores puede ser debido a que estudian poblaciones y etiologías diferentes, virales y bacterianas respectivamente.

Múltiples autores en sus investigaciones señalaron el estado mental como manifestación única, siendo la segunda causa más frecuente. Identificada en el 100% de los pacientes por Roy y cols.<sup>16</sup> mientras que Mondal et al.<sup>60</sup> la describió sólo en el 3,5% de los casos, el cambio en la tendencia puede deberse al agente causal, específicamente SARS-CoV-2, del cual no hay muchos casos reportados en cuanto a enfermedades del SNC, por tanto, no se sabe con exactitud sus repercusiones en los pacientes, pero se demostró la fiebre como síntoma predominante.

La edad de los pacientes en los casos de meningoencefalitis puede ser muy variada, puesto que el hecho de contraer dicha afección se asocia con múltiples factores y no solamente a la edad. De los 10 artículos consultados, 6 de ellos, fueron de Meningoencefalitis en adultos y 4 de ellos reportaron que la edad media de los pacientes fue mayor a 50 años y menor a 55 años, mientras que Cobian y cols.<sup>6</sup> establecieron en 51,4 años la edad media de los pacientes.

Con resultados semejantes, otros autores<sup>40,60,64</sup> , reportaron una edad media entre 50 y 55 años, sin embargo, a diferencia de estos, Popiel y cols.<sup>89</sup> y Khamsai y cols.<sup>72</sup> obtuvieron una edad media en sus estudios entre 30 y 40 años. Mientras que en edades pediátricas la meningoencefalitis fue más frecuente en pacientes por debajo de los 5 años y de etiologías bacterianas y virales<sup>15,16,90</sup> .

La revisión global de casos de MAP por *Naegleria fowleri* realizada por Gharpure y cols.<sup>23</sup> se aleja totalmente de la tendencia central mostrada por los anteriores autores, ya que calcularon la edad media de los casos de USA en 12 años, mientras que en el resto de los casos alrededor del mundo, la edad media fue de 15 años.

Conocer el comportamiento de las meningoencefalitis en diferentes regiones geográficas, sus manifestaciones clínicas, edad y además los diferentes métodos diagnósticos y su interpretación, ayuda a un diagnóstico rápido y oportuno de una infección del Sistema Nervioso Central que puede provocar incapacidad parcial o permanente en el paciente.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

Se concluye en este trabajo de revisión bibliográfica, realizada a través de la búsqueda y análisis de artículos científicos, revisiones sistemáticas y reporte de casos, en la cual se muestra que la meningoencefalitis es una enfermedad que requiere de diagnóstico preciso y en el tiempo adecuado debido a elevada mortalidad y las numerosas secuelas que ocasiona con frecuencia en los pacientes.

En resumen, los resultados obtenidos a partir de 39 artículos se agruparon de acuerdo a 3 criterios para facilitar el análisis e interpretación de los mismos. En primer lugar, los métodos más utilizados en el estudio del LCR, para el diagnóstico de meningoencefalitis (16 artículos), 13 relacionados con microorganismos más frecuentes y finalmente 10 sobre las manifestaciones clínicas y las edades más comunes de presentación de este cuadro.

En base a lo referido a la literatura consultada se concluye que:

- En la mayoría de los estudios se muestra que el método más utilizado para el diagnóstico de meningoencefalitis es la reacción en cadena de la polimerasa, los cultivos bacterianos de Líquido Cefalorraquídeo y los métodos inmunológicos de detección de antígeno-anticuerpos.
- La importancia de realizar los análisis citoquímicos y bioquímicos en el LCR como primer paso para el diagnóstico es alta, pues permite correlacionar los datos obtenidos con la clínica del paciente y análisis más profundos.
- Los microorganismos más frecuentes causantes de meningoencefalitis tanto en adultos como en niños, son de tipo viral, encabezados principalmente por los enterovirus, y virus herpes en sus diferentes variantes, mientras que en Asia predomina el Virus Japonés de la Encefalitis y en algunas zonas de Europa el Virus de la encefalitis transmitido por garrapatas.
- Las bacterias encontradas tanto en edades pediátricas como en adultos, en la literatura revisada, fueron *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*.

- Se evidencia que los casos de meningoencefalitis con etiología desconocida disminuyeron a menos del 50%, debido al incremento del uso de métodos de diagnóstico molecular.
- Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la meningoencefalitis entre niños y adultos fueron fiebre, seguida por el estado mental alterado, la cefalea y la rigidez de nuca.
- La edad más frecuente de contraer meningoencefalitis en la población infantil es en menores de 5 años, mientras que en los adultos está comprendida en 50 y 55 años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schibler M, Eperon G, Kenfak A, Lascano A, Vargas MI, Stahl JP. Diagnostic tools to tackle infectious causes of encephalitis and meningoencephalitis in immunocompetent adults in Europe. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2019;25(4):408–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X18308474>
2. Ranera AJ, Soler-Palacín P, Codina MG, de Liria CRG. Meningoencefalitis viral. *Pediatría integral* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 21];22(6):282–96. Available from: [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2018/10/Pediatria-Integral-XXII-6\\_WEB.pdf#page=39](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2018/10/Pediatria-Integral-XXII-6_WEB.pdf#page=39)
3. Araya Segura S. Caracterización clínica y de los hallazgos en líquido cefalorraquídeo, de pacientes inmunocompetentes e inmunosupresos, con meningitis o encefalitis viral, diagnosticados por métodos moleculares en el Hospital San Juan de Dios, en el período de enero del 2018 a junio del 2020 [Internet]. [San José]; 2021 [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/83209?show=full>
4. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2013 Oct 15 [cited 2021 Nov 29];57(8):1114–28. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cit458>
5. Rivadeneira M, Tagle A, Cantos F, Ponce M. Síntomas y tratamiento para los pacientes diagnosticados con meningoencefalitis purulentas bacteriana. *RECIAMUC* [Internet]. 2021 Jan 31 [cited 2022 Mar 29];5(1):199–210. Available from: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/609>
6. Cobian Caballero CO, Romero García LI, Laguna Delisle M, Filiú Ferrera JL. Aspectos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y evolutivos de la meningoencefalitis bacteriana. *MEDISAN* [Internet]. 2016 [cited 2021 Nov 29];20:866–74. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192016000700001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000700001)
7. Ali SM, Faizan AM, Baleeqhuddin M. A Case Report on Viral Meningoencephalitis with Radiculoneuropathy. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* [Internet]. 2020 Jun 15;10(3-s). Available from: <http://www.jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/4168>
8. Bumburidi Y, Utepbergenova G, Yerezhepov B, Berdiyarova N, Kulzhanova K, Head J, et al. Etiology of acute meningitis and encephalitis from hospital-based surveillance in South Kazakhstan oblast, February 2017—January 2018. *PLOS ONE* [Internet]. 2021 Jan;16(5):1–17. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251494>
9. Studahl M, Lindquist L, Eriksson BM, Günther G, Bengner M, Franzen-Röhl E, et al. Acute Viral Infections of the Central Nervous System in Immunocompetent Adults: Diagnosis and

- Management. *Drugs* [Internet]. 2013 [cited 2021 Nov 29];73(2):131–58. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0007-5>
10. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, Geretti AM, Michael BD, Beeching NJ, et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 4];18(9):992–1003. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309918302457>
  11. Beauté J, Spiteri G, Warns-Petit E, Zeller H. Tick-borne encephalitis in Europe, 2012 to 2016. *Eurosurveillance* [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 30];23(45):1800201. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30424829/#:~:text=Between%202012%20and%202016%2C%2023,878%20\(7.0%25\)%20probable%20cases.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30424829/#:~:text=Between%202012%20and%202016%2C%2023,878%20(7.0%25)%20probable%20cases.)
  12. Rubel F, Brugger K. Tick-borne encephalitis incidence forecasts for Austria, Germany, and Switzerland. *Ticks and Tick-borne Diseases* [Internet]. 2020;11(5):101437. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877959X19303875>
  13. Kenfak A, Eperon G, Schibler M, Lamothe F, Vargas MI, Stahl JP. Diagnostic approach to encephalitis and meningoencephalitis in adult returning travellers. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2019;25(4):415–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X1930028X>
  14. Touch S, Grundy J, Hills S, Rani M, Samnang C, Khalakdina A, et al. The rationale for integrated childhood meningoencephalitis surveillance: a case study from Cambodia. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2009 [cited 2021 Nov 30];87:320–4. Available from: <https://www.scielosp.org/article/bwho/2009.v87n4/320-324/>
  15. Habibur RC, Foiz M, Jahangir HM, Uddin AK, Mahmudur R. Acute meningoencephalitis in hospitalised children in southern Bangladesh. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS* [Internet]. 2012 [cited 2021 Nov 30];19(2):67. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3431749/>
  16. Roy A, Mandal K, Sen S, Bag T. Study of acute viral meningoencephalitis in children in sub-Himalayan Tarai region: Clinico-epidemiological, etiological, and imaging profile. *Indian Journal of Child Health* [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 30];2(4):177–81. Available from: <https://mansapublishers.com/IJCH/article/view/553/484>
  17. Ali M, Chang BA, Johnson KW, Morris SK. Incidence and aetiology of bacterial meningitis among children aged 1–59 months in South Asia: systematic review and meta-analysis. *Vaccine* [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 1];36(39):5846–57. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18310065>
  18. Surveillance Data Reports | MenAfriNet [Internet]. [cited 2021 Dec 1]. Available from: <https://www.menafrinet.org/surveillance-data-reports>

19. Rakotoarivelo RA, Raberahona M, Rasamoelina T, Rabezanahary A, Rakotomalala FA, Razafinambinintsoa T, et al. Epidemiological characteristics of cryptococcal meningoencephalitis associated with *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* from HIV-infected patients in Madagascar: A cross-sectional study. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 2020 Jan 13;14(1):e0007984-. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007984>
20. Africa centres for Disease Control and Prevention. Africa CDC response to Rift Valley Fever in Kenya – Africa CDC [Internet]. 2019 Jun [cited 2021 Dec 1]. Available from: <https://africacdc.org/download/africa-cdc-response-to-rift-valley-fever-in-kenya/>
21. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *The Lancet infectious diseases* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 7];17(8):873–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309917302438>
22. Soeters HM, Diallo AO, Bicaba BW, Kadadé G, Dembélé AY, Acyl MA, et al. Bacterial Meningitis Epidemiology in Five Countries in the Meningitis Belt of Sub-Saharan Africa, 2015–2017. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2019 Oct 31;220(Supplement\_4):S165–74. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz358>
23. Gharpure R, Bliton J, Goodman A, Ali IKM, Yoder J, Cope JR. Epidemiology and Clinical Characteristics of Primary Amebic Meningoencephalitis Caused by *Naegleria fowleri*: A Global Review. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Jul 1;73(1):e19–27. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa520>
24. Chomba M, Mucheleng'anga LA, Fwoloshi S, Ngulube J, Mutengo MM. A case report: primary amoebic meningoencephalitis in a young Zambian adult. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2017 [cited 2021 Dec 1];17(1):532. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2638-8>
25. Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, Bozzette S, et al. Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in the United States, 2011–2014. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Dec 1];65(3):359–63. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cix319>
26. Hasbun R, Wootton SH, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, et al. Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in Infants and Children in the United States, 2011–2014. *The Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2019;38(1). Available from: [https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2019/01000/Epidemiology\\_of\\_Meningitis\\_and\\_Encephalitis\\_in.9.aspx](https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2019/01000/Epidemiology_of_Meningitis_and_Encephalitis_in.9.aspx)
27. Matanock A, Mehal JM, Liu L, Blau DM, Cope JR. Estimation of undiagnosed *Naegleria fowleri* primary amebic meningoencephalitis, United States. *Emerg Infect Dis* [Internet].



- 2018 [cited 2021 Dec 1];24(1):162. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29260676/>
28. Yoder JS, Eddy BA, Visvesvara GS, Capewell L, Beach MJ. The epidemiology of primary amoebic meningoencephalitis in the USA, 1962–2008. *Epidemiology & Infection* [Internet]. 2010 [cited 2021 Dec 1];138(7):968–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845995/>
  29. Harris GR, Karmarkar EN, Quenelle R, Chaille L, Madhok J, Tien V, et al. Death From Primary Amebic Meningoencephalitis After Recreational Water Exposure During Recent Travel to India—Santa Clara County, California, 2020. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Aug 1;8(8):ofab322. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab322>
  30. Ramo Robledo A, Dorta Contreras AJ. Diagnóstico neuroinmunológico de meningoencefalitis eosinofílica producida por *Angiostrongylus cantonensis*. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2019 Feb 28 [cited 2022 Mar 29];38(4). Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v38n4/1561-3011-ibi-38-04-e302.pdf>
  31. Dirección Nacional Vigilancia Epidemiológica. ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES SE 20 ECUADOR 2021 [Internet]. 2021 May [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/05/Inmunoprevenibles-SE-20.pdf>
  32. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Enfermedades Inmunoprevenibles Se 11 Ecuador 2022 [Internet]. 2022 Mar [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/03/INMUNOPREVENIBLES-SE-11.pdf>
  33. Martini Robled L, Dorta-Contreras A. *Angiostrongylus cantonensis*. Emergencia en América [Internet]. 2016 [cited 2022 Mar 28]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/312031778\\_Angiostrongylus\\_cantonensis\\_Emergencia\\_en\\_America](https://www.researchgate.net/publication/312031778_Angiostrongylus_cantonensis_Emergencia_en_America)
  34. Zamora Giler MJ, García García GK, Sosa Fernández-Aballí L, Oviedo MC. Factores de riesgo asociados a la meningitis eosinofílica causada por *Angiostrongylus cantonensis* (Nematoda: Metastrongylidae) en Chone, Ecuador. *Revista Cubana de Medicina Tropical* [Internet]. 2020 Jun 10 [cited 2022 Mar 28];72(1). Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602020000100007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602020000100007)
  35. Dirección Nacional Vigilancia Epidemiológica. Enfermedades Zoonóticas Ecuador SE 14/2020 [Internet]. 2020 Apr [cited 2022 Mar 28]. Available from: [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/04/ZOONOTICAS-14\\_GACETA\\_2020.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/04/ZOONOTICAS-14_GACETA_2020.pdf)

36. Torres JLY, Velóz LVR, Pantoja JET, Martínez JLS. Situación actual de la vigilancia epidemiológica de la zoonosis en Ecuador periodo 2016-2020. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental* [Internet]. 2021 Jan 10 [cited 2022 Mar 29];61:2. Available from: <http://iaes.edu.ve/iaespro/ojs/index.php/bmsa/article/view/147>
37. Lara AE, Gil LD. Meningoencefalitis por *Candida krusei*. *La Ciencia al Servicio de la Salud* [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 2];8(2):7–12. Available from: <http://revistas.esPOCH.edu.ec/index.php/cssn/article/view/18/17>
38. Coello Cristina. Médicos desconocen estadísticas epidemiológicas y nuevos brotes de enfermedades. 2019 Aug 12 [cited 2021 Dec 2]; Available from: <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/medicos-desconocen-estadisticas-epidemiologicas-y-nuevos-brotes-de-enfermedades-94591>
39. Toczyłowski K, Bojkiewicz E, Barszcz M, Wozinska-Klepadlo M, Potocka P, Sulik A. Etiology, Clinical Presentation and Incidence of Infectious Meningitis and Encephalitis in Polish Children. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2020;9(8). Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/8/2324>
40. Soucek DK, Dumkow LE, VanLangen KM, Jameson AP. Cost Justification of the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel Versus Standard of Care for Diagnosing Meningitis in a Community Hospital. *Journal of Pharmacy Practice* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Jan 4];32(1):36–40. Available from: <https://doi.org/10.1177/0897190017737697>
41. Organización Mundial de la Salud. La OMS y sus asociados piden una acción urgente contra la meningitis. 2021 Sep 28 [cited 2022 Mar 2]; Available from: <https://www.who.int/es/news/item/28-09-2021-who-and-partners-call-for-urgent-action-on-meningitis>
42. Wood JH. Neurobiology of cerebrospinal fluid 2 [Internet]. Springer Science & Business Media; 2013 [cited 2022 Jan 22]. Available from: [https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=1PrpBwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR13&dq=cerebrospinal+fluid&ots=QhosX1MBX6&sig=qujrQFPCh\\_x\\_Lyxkx6Cu9vsLmmc#v=onepage&q&f=true](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=1PrpBwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR13&dq=cerebrospinal+fluid&ots=QhosX1MBX6&sig=qujrQFPCh_x_Lyxkx6Cu9vsLmmc#v=onepage&q&f=true)
43. Tena-Suck ML. Líquido cefalorraquídeo. *Patología Revista Latinoamericana* [revista en internet] [Internet]. 2018 Oct [cited 2022 Jan 22];56(4):281–7. Available from: [http://www.revistapatologia.com/content/250319/2018-4/9-IF-Li\\_quido.pdf](http://www.revistapatologia.com/content/250319/2018-4/9-IF-Li_quido.pdf)
44. Reguera R. Interpretación del líquido cefalorraquídeo. *Anales de Pediatría Continuada* [Internet]. 2014 Feb 28 [cited 2022 Mar 29];12:30–33. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/260522524\\_Interpretacion\\_del\\_liquido\\_cefalorraquideo/citation/download](https://www.researchgate.net/publication/260522524_Interpretacion_del_liquido_cefalorraquideo/citation/download)

45. Henry JB. El Laboratorio en el diagnóstico clínico: homenaje a Tood-Sanford & Davidson. Marbàn Libros; 2005. 404–410 p.
46. Ungureanu A, van der Meer J, Bicvic A, Abbuehl L, Chiffi G, Jaques L, et al. Meningitis, meningoencephalitis and encephalitis in Bern: an observational study of 258 patients. *BMC Neurology* [Internet]. 2021;21(1):474. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02502-3>
47. Hong NTT, Anh NT, Mai NTH, Nghia HDT, Nhu LNT, Thanh TT, et al. Performance of Metagenomic Next-Generation Sequencing for the Diagnosis of Viral Meningoencephalitis in a Resource-Limited Setting. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Mar 1;7(3):ofaa046. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa046>
48. Ali MH, Ghosh S, Chatterjee N, Ghosh UC. A Study of Clinical and CSF Characteristics in Cases of Acute Meningoencephalitis in Immunocompetent Adults in a Tertiary Care Hospital of Eastern India. *Int J Cur Res Rev| Vol* [Internet]. 2019 Nov 9 [cited 2022 Jan 8];11(21):5. Available from: [https://www.ijcrr.com/article\\_html.php?did=2639&issueno=0](https://www.ijcrr.com/article_html.php?did=2639&issueno=0)
49. Zanella MC, Lenggenhager L, Schrenzel J, Cordey S, Kaiser L. High-throughput sequencing for the aetiologic identification of viral encephalitis, meningoencephalitis, and meningitis. A narrative review and clinical appraisal. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2019;25(4):422–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X18308127>
50. Törün SH, Kaba Ö, Yakut N, Kadayıfçı EK, Kara M, Yanartaş MS, et al. Multicenter prospective surveillance study of viral agents causing meningoencephalitis. *Scientific Reports* [Internet]. 2021;11(1):7216. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86687-0>
51. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiología Médica*. 7ma. El sevier España SL. Barcelona. 2014.
52. Sun Z, Li W, Xu J, Ren K, Gao F, Jiang Z, et al. Proteomic Analysis of Cerebrospinal Fluid in Children with Acute Enterovirus-Associated Meningoencephalitis Identifies Dysregulated Host Processes and Potential Biomarkers. *Journal of Proteome Research* [Internet]. 2020 Aug 7;19(8):3487–98. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00307>
53. Quan TM, Thao TTN, Duy NM, Nhat TM, Clapham H. Estimates of the global burden of Japanese encephalitis and the impact of vaccination from 2000-2015. *Elife* [Internet]. 2020 May [cited 2022 Jan 9];9:e51027. Available from: <https://elifesciences.org/articles/51027>
54. Tarantola A, Goutard F, Newton P, de Lamballerie X, Lortholary O, Cappelle J, et al. Estimating the Burden of Japanese Encephalitis Virus and Other Encephalitides in Countries of the Mekong Region. *PLOS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 2014 Jan 30;8(1):e2533-. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002533>

55. Horwood PF, Duong V, Laurent D, Mey C, Sothy H, Santy K, et al. Aetiology of acute meningoencephalitis in Cambodian children, 2010–2013. *Emerging Microbes & Infections* [Internet]. 2017 Jan 1;6(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/emi.2017.15>
56. Pradhan F, Burns JD, Agameya A, Patel A, Alfaqih M, Small JE, et al. Case Report: Zika Virus Meningoencephalitis and Myelitis and Associated Magnetic Resonance Imaging Findings. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2017 Aug;97(2):340–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28829736>
57. Soares CN, Brasil P, Carrera RM, Sequeira P, de Filippis AB, Borges VA, et al. Fatal encephalitis associated with Zika virus infection in an adult. *Journal of Clinical Virology* [Internet]. 2016;83:63–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653216305133>
58. Rodríguez-Alarcón LGSM, Fernández-Martínez B, Moros MJS, Vázquez A, Pachés PJ, Villaceros EG, et al. Unprecedented increase of West Nile virus neuroinvasive disease, Spain, summer 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 9];26(19):2002010. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.19.2002010?TRACK=RSS>
59. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: The virus, the disease and the pandemic. *Medicina & laboratorio* [Internet]. 2021 Apr [cited 2022 Jan 10];24(3):183–205. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2020/myl203b.pdf>
60. Mondal R, Ganguly U, Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, et al. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *Journal of NeuroVirology* [Internet]. 2021 Oct;27(1):12–25. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00923-3>
61. Xie M, Zhou Z, Guo S, Li Z, Zhao H, Deng J. Next-generation sequencing specifies *Angiostrongylus eosinophilic* meningoencephalitis in infants: Two case reports. *Medicine* [Internet]. 2019 Aug;98(35):e16985–e16985. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31464947>
62. Federspiel F, Skovmand S, Skarphedinsson S. Eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus cantonensis* in Europe. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020;93:28–39. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197122030014X>
63. McBride A, Chau TTH, Hong NTT, Mai NTH, Anh NT, Thanh TT, et al. *Angiostrongylus cantonensis* Is an Important Cause of Eosinophilic Meningitis in Southern Vietnam. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2017 Jun 15;64(12):1784–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cix118>

64. Hsieh DY, Lai YR, Lien CY, Chang WN, Huang CC, Cheng BC, et al. Sex-based differences in bacterial meningitis in adults: Epidemiology, clinical features, and therapeutic outcomes. *Journal of Infection and Public Health* [Internet]. 2021;14(9):1218–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034121002379>
65. Gres V, Kolter J, Erny D, Henneke P. The role of CNS macrophages in streptococcal meningoencephalitis. *Journal of Leukocyte Biology* [Internet]. 2019 Jul 1;106(1):209–18. Available from: <https://doi.org/10.1002/JLB.4MR1118-419R>
66. Koelman DLH, Brouwer MC, van de Beek D. Targeting the complement system in bacterial meningitis. *Brain* [Internet]. 2019 Nov 1;142(11):3325–37. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awz222>
67. Adjei PC. *Listeria monocytogenes* Meningoencephalitis and Cerebral Abscess in a Heart Transplant Recipient. Shibata T, editor. *Case Reports in Infectious Diseases* [Internet]. 2020;2020:8498216. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/8498216>
68. Pelegrín I, Moragas M, Suárez C, Ribera A, Verdaguer R, Martínez-Yelamos S, et al. *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis in adults: analysis of factors related to unfavourable outcome. *Infection* [Internet]. 2014;42(5):817–27. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0636-y>
69. Başpınar EÖ, Dayan S, Bekçiabaşı M, Tekin R, Ayaz C, Deveci Ö, et al. Comparison of culture and PCR methods in the diagnosis of bacterial meningitis. *Braz J Microbiol* [Internet]. 2016/10/06. 2017 Aug 6;48(2):232–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27793541>
70. Jeon JS, Song HS, Kim JK. Diagnosing enteroviral meningitis using real-time RT-PCR with cerebrospinal fluid and stool specimens. *HK J Paediatr (new series)* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 9];23(2):157–61. Available from: <https://www.hkjpae.org/details.asp?id=1170&show=1234>
71. Neshar L, Hadi C, Salazar L, Wootton SH, Garey KW, Lasco T, et al. Epidemiology of meningitis with a negative CSF Gram stain: under-utilization of available diagnostic tests. *Epidemiology and Infection* [Internet]. 2015/05/20. 2016 May 20;144(1):189–97. Available from: <https://www.cambridge.org/core/article/epidemiology-of-meningitis-with-a-negative-csf-gram-stain-underutilization-of-available-diagnostic-tests/EF3CD8621214B20ED3AF3948872A9AB4>
72. Khamsai S, Chindaprasirt J, Chotmongkol V, Tiamkao S, Limpawattana P, Senthong V, et al. Clinical features of eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* in Thailand: a systematic review. *Asia-Pacific Journal of Science and Technology* [Internet]. 2020 Jun 10 [cited 2022 Mar 27];25(02). Available from: <https://so01.tci-thaijo.org/index.php/APST/article/view/240510/164316>

73. Chen M, Ruan W, Zhang L, Hu B, Yang X. Primary Amebic Meningoencephalitis: A Case Report. *Korean J Parasitol* [Internet]. 2019/06/30. 2019 Jun;57(3):291–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31284352>
74. Anjum SK, Mangrola K, Fitzpatrick G, Stockdale K, Matthias L, Ali IKM, et al. A case report of primary amebic meningoencephalitis in North Florida. *IDCases* [Internet]. 2021;25:e01208. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214250921001645>
75. Cope JR, Murphy J, Kahler A, Gorbett DG, Ali I, Taylor B, et al. Primary Amebic Meningoencephalitis Associated With Rafting on an Artificial Whitewater River: Case Report and Environmental Investigation. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2018 Feb 1;66(4):548–53. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cix810>
76. Retana Moreira L, Zamora Rojas L, Grijalba Murillo M, Molina Castro SE, Abrahams Sandí E. Primary Amebic Meningoencephalitis Related to Groundwater in Costa Rica: Diagnostic Confirmation of Three Cases and Environmental Investigation. *Pathogens* [Internet]. 2020;9(8). Available from: <https://www.mdpi.com/2076-0817/9/8/629>
77. Khuntia C, Kar S, Dwibedi B. Evaluation of Real-Time Polymerase Chain Reaction in Culture-Negative Cerebrospinal Fluid Samples of Bacterial meningitis Patients. *Journal of Pharmaceutical Research International* [Internet]. 2021 Dec 13 [cited 2022 Apr 20];33:96–101. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/357092535\\_Evaluation\\_of\\_Real-Time\\_Polymerase\\_Chain\\_Reaction\\_in\\_Culture-Negative\\_Cerebrospinal\\_Fluid\\_Samples\\_of\\_Bacterial\\_meningitis\\_Patients](https://www.researchgate.net/publication/357092535_Evaluation_of_Real-Time_Polymerase_Chain_Reaction_in_Culture-Negative_Cerebrospinal_Fluid_Samples_of_Bacterial_meningitis_Patients)
78. Troendle M, Pettigrew A. A systematic review of cases of meningitis in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis on lumbar puncture. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 Aug 5;19(1):692. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31382892>
79. Yao M, Zhou J, Zhu Y, Zhang Y, Lv X, Sun R, et al. Detection of *Listeria monocytogenes* in CSF from Three Patients with Meningoencephalitis by Next-Generation Sequencing. *J Clin Neurol* [Internet]. 2016/07/26. 2016 Oct;12(4):446–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486935>
80. KENNEDY WA, CHANG SJ, PURDY K, LE T, KILGORE PE, KIM JS, et al. Incidence of bacterial meningitis in Asia using enhanced CSF testing: polymerase chain reaction, latex agglutination and culture. *Epidemiology and Infection* [Internet]. 2007/02/05. 2012 [cited 2021 Nov 30];135(7):1217–26. Available from: <https://www.cambridge.org/core/article/incidence-of-bacterial-meningitis-in-asia-using-enhanced-csf-testing-polymerase-chain-reaction-latex-agglutination-and-culture/EE0D9544D05DBF7B95DDD1E40866B041>

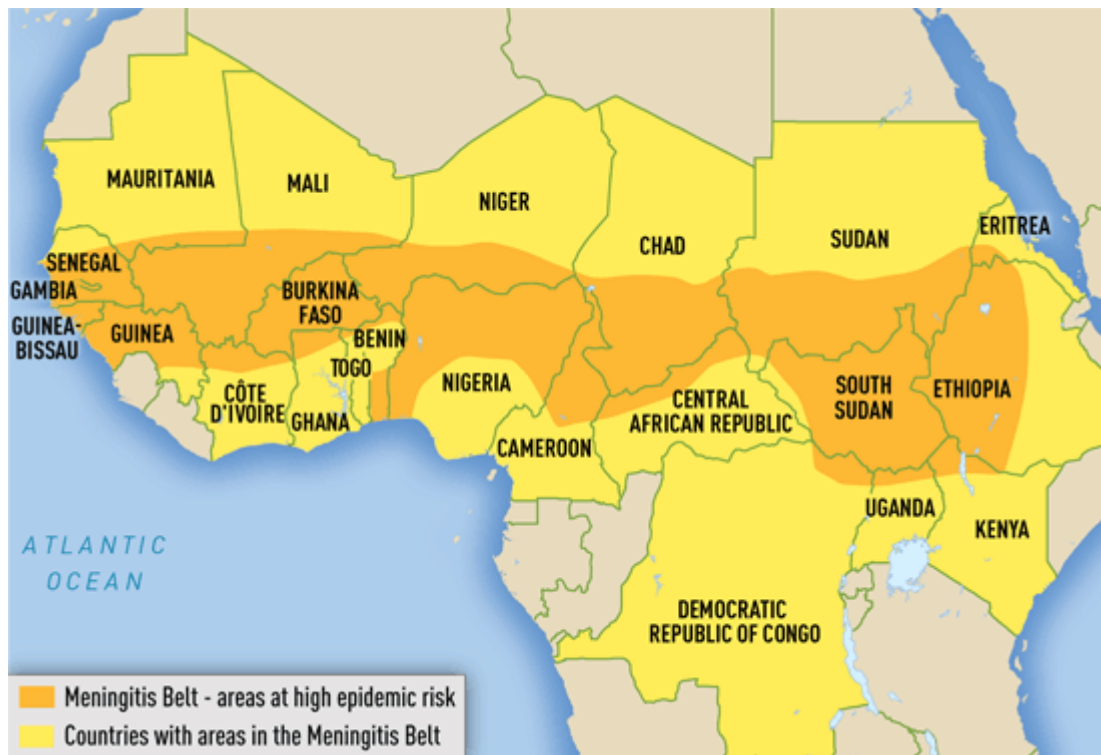
81. Khater WS, Elabd SH. Identification of Common Bacterial Pathogens Causing Meningitis in Culture-Negative Cerebrospinal Fluid Samples Using Real-Time Polymerase Chain Reaction. Comi G, editor. *International Journal of Microbiology* [Internet]. 2016;2016:4197187. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/4197187>
82. Li C, Feng W ya, Lin A wei, Zheng G, Wang Y chun, Han Y jun, et al. Clinical characteristics and etiology of bacterial meningitis in Chinese children >28 days of age, January 2014–December 2016: A multicenter retrospective study. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2018 Sep 1;74:47–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.06.023>
83. Reusken C, Boonstra M, Rugebregt S, Scherbeijn S, Chandler F, Avšič-Županc T, et al. An evaluation of serological methods to diagnose tick-borne encephalitis from serum and cerebrospinal fluid. *Journal of Clinical Virology* [Internet]. 2019 Sep;120:78–83. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653219302148>
84. Reta MA, Zeleke TA. Neonatal bacterial meningitis in Tikur Anbessa Specialized Hospital, Ethiopia: a 10-year retrospective review. *Springerplus* [Internet]. 2016 Nov 14;5(1):1971. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27917346>
85. Olsen SJ, Campbell AP, Supawat K, Liamsuwan S, Chotpitayasunondh T, Laptikulthum S, et al. Infectious causes of encephalitis and meningoencephalitis in Thailand, 2003–2005. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 29];21(2):280. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313633/>
86. Casas AS, Fernández OMR, Rodriguez MC, Pérez LRS. Enterovirus frequency in children with viral meningoencephalitis. *MediSan* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 29];18(07):931–7. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDREVISTA=244&IDARTICULO=51797&IDPUBLICACION=5268>
87. de Oliveira DB, Candiani TM, Franco-Luiz APM, Almeida GMF, Abrahão JS, Rios M, et al. Etiological agents of viral meningitis in children from a dengue-endemic area, Southeast region of Brazil. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 2017;375:390–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X17301211>
88. Wang LP, Yuan Y, Liu YL, Lu QB, Shi LS, Ren X, et al. Etiological and epidemiological features of acute meningitis or encephalitis in China: a nationwide active surveillance study. *The Lancet Regional Health – Western Pacific* [Internet]. 2022 Mar 1;20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100361>
89. Popiel M, Perlejewski K, Bednarska A, Dzieciatkowski T, Paciorek M, Lipowski D, et al. Viral etiologies in adult patients with encephalitis in Poland: A prospective single center

- study. PLOS ONE [Internet]. 2017 Jun 1;12(6):e0178481-. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178481>
90. Das L, Murmu M, Jena B. Study on clinic-etiological corelation and outcome of viral meningoencephalitis in pediatric age group in a tertiary care centre. International Journal of Research -GRANTHAALAYAH [Internet]. 2018 May 31 [cited 2022 Apr 17];6:380–90. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/345364481\\_STUDY\\_ON\\_CLINICO-ETIOLOGICAL\\_CORELATION\\_AND\\_OUTCOME\\_OF\\_VIRAL\\_MENINGOENCEPHALITIS\\_IN\\_PEDIATRIC\\_AGE\\_GROUP\\_IN\\_A\\_TERTIARY\\_CARE\\_CENTRE](https://www.researchgate.net/publication/345364481_STUDY_ON_CLINICO-ETIOLOGICAL_CORELATION_AND_OUTCOME_OF_VIRAL_MENINGOENCEPHALITIS_IN_PEDIATRIC_AGE_GROUP_IN_A_TERTIARY_CARE_CENTRE)



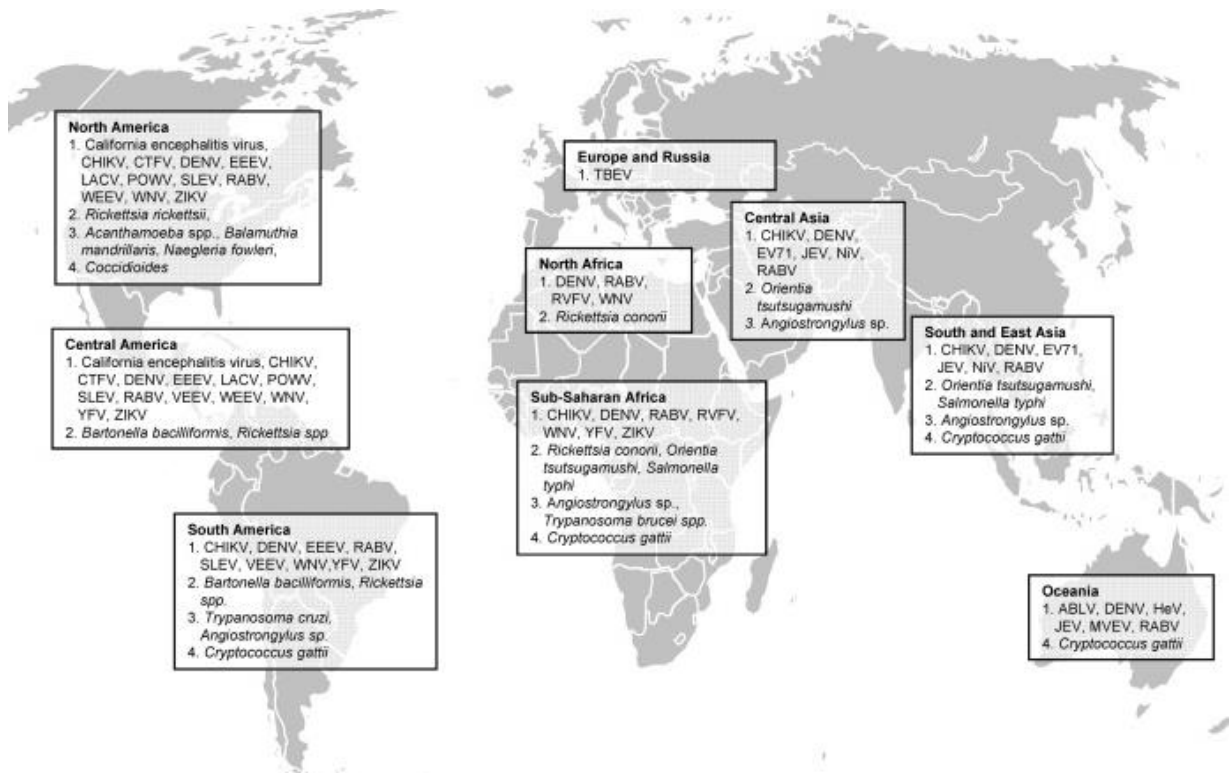
# ANEXOS

**Anexo 1.** Países que comprenden el “Cinturón de la meningitis de África subsahariana” (En color tomate), región comprendida entre las ciudades de Etiopía hasta Senegal.



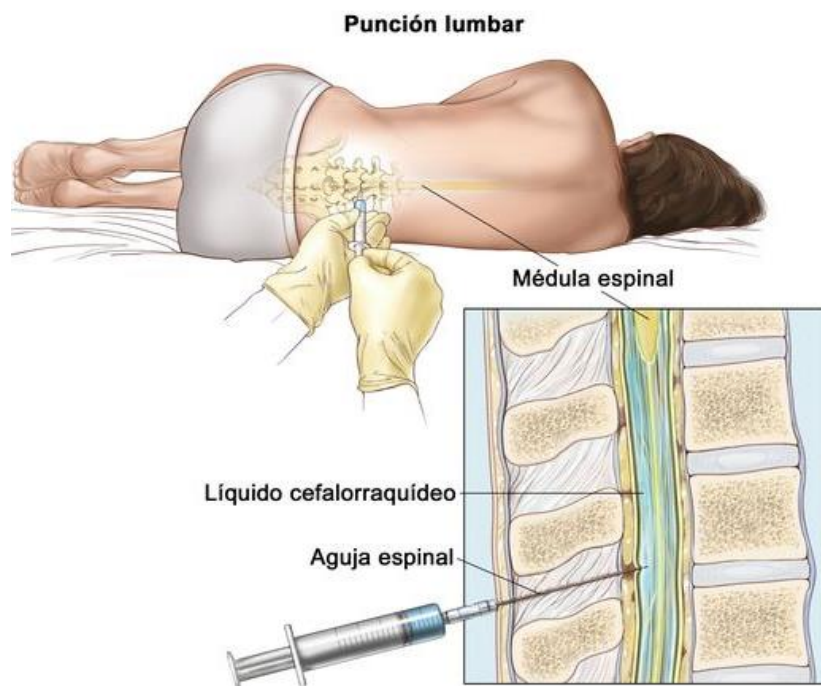
Fuente: <https://biopolitica.net/2017/04/18/el-harmattan-y-la-meningitis-en-nigeria/>

**Anexo 2.** Distribución geográfica de los patógenos virales causantes de Encefalitis. El virus del herpes simple , el virus del herpes humano 1 , el virus de la varicela zoster , *Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium tuberculosis* no están representados.



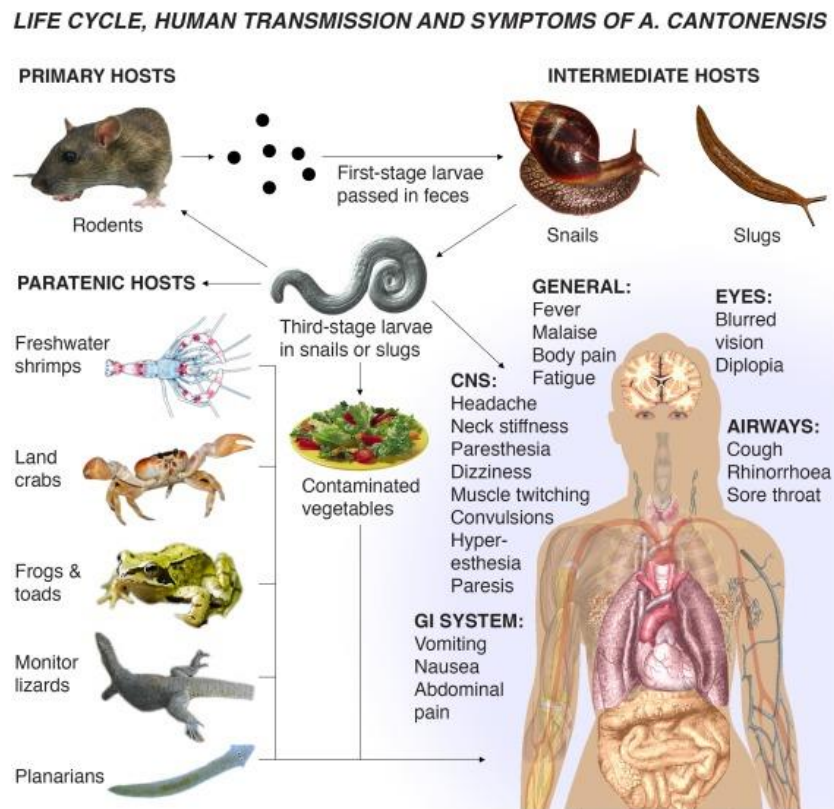
Fuente: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X1930028X>

**Anexo 3.** Esquema de una punción lumbar entre vértebras L4 y L5.



Fuente: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/puncion-lumbar>

**Anexo 4.** El ciclo de vida, la transmisión humana y los síntomas de *Angiostrongylus cantonensis*.



Fuente: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197122030014X>

**Anexo 5:** artículos seleccionados

No.	Año	Base de Datos	Autor	Título en inglés	Título en español
1	2020	Asia-Pacific Journal of Science and Technology	(Khamsai S, Chindaprasirt J, Chotmongkol V, Tiamkao S, Limpawattana P, Senthong V, et al, 2020)	Clinical features of eosinophilic meningitis caused by <i>Angiostrongylus cantonensis</i> in Thailand: a systematic review.	Características clínicas de la meningitis eosinofílica causada por <i>Angiostrongylus cantonensis</i> en Tailandia: una revisión sistemática
2	2015	Cambridge Core	(Kennedy Wa, Chang Sj, Purdy K, Le t, Kilgore Pe, Kim Js, et al, 2007)	Incidence of bacterial meningitis in Asia using enhanced CSF testing: polymerase chain reaction, latex agglutination and culture.	Incidencia de meningitis bacteriana en Asia mediante pruebas mejoradas de LCR: reacción en cadena de la polimerasa, aglutinación y cultivo de látex
3	2016	Oxford Academic	(Reta MA, Zeleke TA, 2016)	Neonatal bacterial meningitis in Tikur Anbessa Specialized Hospital, Ethiopia: a 10-year retrospective review.	Meningitis bacteriana neonatal en el Hospital Especializado Tikur Anbessa, Etiopía: una revisión retrospectiva de 10 años
4	2017	Oxford Academic	(Soucek DK, Dumkow LE, VanLangen KM, Jameson AP, 2017)	Cost Justification of the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel Versus Standard of Care for Diagnosing Meningitis in a Community Hospital.	Justificación del costo del panel De meningitis/encefalitis de BioFire FilmArray versus estándar de atención para el diagnóstico de meningitis en un hospital comunitario
5	2018	Oxford Academic	(Ali M, Chang BA, Johnson KW, Morris SK, 2018)	Incidence and aetiology of bacterial meningitis among children aged 1–59 months in South Asia: systematic review and meta-analysis.	Incidencia y etiología de la meningitis bacteriana entre niños de 1 a 59 meses de edad en Asia meridional
6	2018	Oxford Academic	(McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, Geretti AM, Michael BD, Beeching NJ, et al, 2018)	Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study.	Incidencia, etiología y secuelas de la meningitis viral en adultos del Reino Unido: un estudio de cohorte observacional prospectivo multicéntrico

7	2015	PubMed	(Olsen SJ, Campbell AP, Supawat K, Liamsuwan S, Chotpitayasunondh T, Laptikulthum S, et al,2015)	Infectious causes of encephalitis and meningoenkephalitis in Thailand, 2003–2005.	Causas infecciosas de encefalitis y meningoenkephalitis en Tailandia, 2003–2005
8	2015	PubMed	(Nesher L, Hadi C, Salazar L, Wootton SH, Garey KW, Lasco T, et al, 2015)	Epidemiology of meningitis with a negative CSF Gram stain: under-utilization of available diagnostic tests.	Epidemiología de la meningitis con tinción de Gram negativa en el LCR: infrautilización de las pruebas diagnósticas disponibles
9	2016	PubMed	(Cobian Caballero CO, Romero García LI, Laguna Delisle M, Filiú Ferrera JL, 2016)	Epidemiological, clinical, therapeutic and evolutive aspects of bacterial meningoenkephalitis	Aspectos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y evolutivos de la meningoenkephalitis bacteriana
10	2016	PubMed	(Başpınar EÖ, Dayan S, Bekçibaşı M, Tekin R, Ayaz C, Deveci Ö, et al, 2016)	Comparison of culture and PCR methods in the diagnosis of bacterial meningitis.	Comparación de los métodos de cultivo y PCR en el diagnóstico de meningitis bacteriana
11	2016	PubMed	(Yao M, Zhou J, Zhu Y, Zhang Y, Lv X, Sun R, et al, 2016)	Detection of <i>Listeria monocytogenes</i> in CSF from Three Patients with Meningoenkephalitis by Next-Generation Sequencing.	Detección de <i>Listeria monocytogenes</i> en LCR de tres pacientes con meningoenkephalitis por secuenciación de próxima generación
12	2017	PubMed	(de Oliveira DB, Candiani TM, Franco-Luiz APM, Almeida GMF, Abrahão JS, Rios M, et al, 2017)	Etiological agents of viral meningitis in children from a dengue-endemic area, Southeast region of Brazil.	Agentes etiológicos de la meningitis viral en niños de una zona endémica de dengue, región sudeste de Brasil
13	2017	PubMed	(McBride A, Chau TTH, Hong NTT, Mai NTH, Anh NT, Thanh TT, et al,2017)	<i>Angiostrongylus cantonensis</i> Is an Important Cause of Eosinophilic Meningitis in Southern Vietnam.	<i>Angiostrongylus cantonensis</i> Es una causa importante de meningitis eosinofílica en el sur de Vietnam
14	2017	PubMed	(Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, Bozzette S, et al, 2017)	Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in the United States, 2011–2014.	Epidemiología de la meningitis y la encefalitis en los Estados Unidos, 2011–2014

15	2018	PubMed	(Li C, Feng W ya, Lin A wei, Zheng G, Wang Y chun, Han Y jun, et al, 2018)	Clinical characteristics and etiology of bacterial meningitis in Chinese children >28 days of age, January 2014–December 2016: A multicenter retrospective study.	Características clínicas y etiología de la meningitis bacteriana en niños chinos >28 días de edad, enero de 2014-diciembre de 2016: un estudio retrospectivo multicéntrico
16	2019	PubMed	(Soeters HM, Diallo AO, Bicaba BW, Kadadé G, Dembélé AY, Acyl MA, et al, 2019)	Bacterial Meningitis Epidemiology in Five Countries in the Meningitis Belt of Sub-Saharan Africa, 2015–2017.	Epidemiología de la meningitis bacteriana en cinco países del cinturón de la meningitis del África subsahariana, 2015–2017
17	2019	Pubmed	(Troendle M, Pettigrew A, 2019)	A systematic review of cases of meningitis in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis on lumbar puncture.	Una revisión sistemática de los casos de meningitis en ausencia de pleocitosis del líquido cefalorraquídeo en la punción lumbar
18	2021	PubMed	(Rodríguez-Alarcón LGSM, Fernández-Martínez B, Moros MJS, Vázquez A, Pachés PJ, Villaceros EG, et al,2021)	Unprecedented increase of West Nile virus neuroinvasive disease, Spain, summer 2020.	Aumento sin precedentes de la enfermedad neuroinvasiva por el virus del Nilo Occidental, España, verano de 2020
19	2021	PubMed	(Hsieh DY, Lai YR, Lien CY, Chang WN, Huang CC, Cheng BC, et al, 2021)	Sex-based differences in bacterial meningitis in adults: Epidemiology, clinical features, and therapeutic outcomes.	Diferencias basadas en el sexo en la meningitis bacteriana en adultos: epidemiología, características clínicas y resultados terapéuticos
20	2022	PubMed	(Wang LP, Yuan Y, Liu YL, Lu QB, Shi LS, Ren X, et al, 2022)	Etiological and epidemiological features of acute meningitis or encephalitis in China: a nationwide active surveillance study.	Características etiológicas y epidemiológicas de la meningitis aguda o encefalitis en China: un estudio de vigilancia activa a nivel nacional
21	2014	Research Gate	(Casas AS, Fernández OMR, Rodriguez MC, Pérez LRS, 2014)	Enterovirus frequency in children with viral meningoencephalitis.	Frecuencia de enterovirus en niños con meningoencefalitis viral
22	2017	Research Gate	(Popiel M, Perlejewski K, Bednarska A, Dzieciatkowski T, Paciorek M, Lipowski D, et al, 2017)	Viral etiologies in adult patients with encephalitis in Poland: A prospective single center study.	Etiologías virales en pacientes adultos con encefalitis en Polonia: un estudio prospectivo de un solo centro



23	2019	Research Gate	(Reusken C, Boonstra M, Rugebregt S, Scherbeijn S, Chandler F, Avšič-Županc T, et al, 2019)	An evaluation of serological methods to diagnose tick-borne encephalitis from serum and cerebrospinal fluid.	Una evaluación de los métodos serológicos para diagnosticar la encefalitis transmitida por garrapatas a partir del suero y el líquido cefalorraquídeo
24	2021	Research Gate	(Khuntia C, Kar S, Dwibedi B, 2021)	Evaluation of Real-Time Polymerase Chain Reaction in Culture-Negative Cerebrospinal Fluid Samples of Bacterial meningitis Patients.	Evaluación de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real en muestras de líquido cefalorraquídeo negativas para cultivo de pacientes con meningitis bacteriana
25	2021	Research Gate	(Khuntia C, Kar S, Dwibedi B, 2021)	Evaluation of Real-Time Polymerase Chain Reaction in Culture-Negative Cerebrospinal Fluid Samples of Bacterial meningitis Patients	Identificación de patógenos bacterianos comunes que causan meningitis en muestras de líquido cefalorraquídeo negativas para cultivo utilizando la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
26	2020	Scielo	(Hong NTT, Anh NT, Mai NTH, Nghia HDT, Nhu LNT, Thanh TT, et al, 2020)	Performance of Metagenomic Next-Generation Sequencing for the Diagnosis of Viral Meningoencephalitis in a Resource-Limited Setting.	Rendimiento de la secuenciación metagenómica de próxima generación para el diagnóstico de meningoencefalitis viral en un entorno de recursos limitados
27	2021	Scielo	(Mondal R, Ganguly U, Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, et al, 2021)	Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review.	Meningoencefalitis asociada a COVID-19: una revisión sistemática
28	2015	Science Direct	(Roy A, Mandal K, Sen S, Bag T, 2015)	Study of acute viral meningoencephalitis in children in sub-Himalayan Tarai region: Clinico-epidemiological, etiological, and imaging profile.	Estudio de la meningoencefalitis viral aguda en niños en la región sub-Himalaya de Tarai: perfil clínico-epidemiológico, etiológico y de imágenes
29	2017	Science Direct	(Horwood PF, Duong V, Laurent D, Mey C, Sothy H, Santy K, et al, 2017)	Aetiology of acute meningoencephalitis in Cambodian children, 2010–2013.	Etiología de la meningoencefalitis aguda en niños camboyanos, 2010–2013

30	2018	Science Direct	(Das L, Murmu M, Jena B, 2018)	Study on clinic-etiological corelation and outcome of viral meningoencephalitis in pediatic age group in a tertiary care centre.	Estudio sobre la correlación etiológica clínica y el resultado de la meningoencefalitis viral en el grupo de edad pediátrica en un centro de atención terciaria
31	2018	Science Direct	(Bumburidi Y, Utepbergenova G, Yerezhepov B, Berdiyaroova N, Kulzhanova K, Head J, et al, 2018)	Etiology of acute meningitis and encephalitis from hospital-based surveillance in South Kazakhstan oblast, February 2017—January 2018.	Etiología de la meningitis aguda y la encefalitis de la vigilancia hospitalaria en el óblast del sur de Kazajstán, febrero de 2017 a enero de 2018
32	2019	Science Direct	(Hasbun R, Wootton SH, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, et al, 2019)	Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in Infants and Children in the United States, 2011–2014.	Epidemiología de la meningitis y la encefalitis en bebés y niños en los Estados Unidos, 2011–2014
33	2019	Science Direct	(Ali MH, Ghosh S, Chatterjee N, Ghosh UC, 2019)	A Study of Clinical and CSF Characteristics in Cases of Acute Meningoencephalitis in Immunocompetent Adults in a Tertiary Care Hospital of Eastern India.	Un estudio de las características clínicas y del LCR en casos de meningoencefalitis aguda en adultos inmunocompetentes en un hospital de atención terciaria del este de la India
34	2020	Science Direct	(Toczyłowski K, Bojkiewicz E, Barszcz M, Wozinska-Klepadlo M, Potocka P, Sulik A, 2020)	Etiology, Clinical Presentation and Incidence of Infectious Meningitis and Encephalitis in Polish Children	Etiología, presentación clínica e incidencia de meningitis infecciosa y encefalitis en niños polacos
35	2021	Science Direct	(Gharpure R, Bliton J, Goodman A, Ali IKM, Yoder J, Cope JR, 2021)	Epidemiology and Clinical Characteristics of Primary Amebic Meningoencephalitis Caused by <i>Naegleria fowleri</i> : A Global Review.	Epidemiología y características clínicas de la meningoencefalitis amebiana primaria causada por <i>Naegleria fowleri</i> : una revisión global
36	2021	Science Direct	(Törün SH, Kaba Ö, Yakut N, Kadayıfçı EK, Kara M, Yanartaş MS, et al, 2021)	Multicenter prospective surveillance study of viral agents causing meningoencephalitis.	Estudio de vigilancia prospectiva multicéntrica de agentes virales causantes de meningoencefalitis
37	2012	Springerlink	(Habibur RC, Foiz M, Jahangir HM, Uddin AK, Mahmudur R, 2012)	Acute meningoencephalitis in hospitalised children in southern Bangladesh.	Meningoencefalitis aguda en niños hospitalizados en el sur de Bangladesh

38	2020	Springerlink	(Federspiel F, Skovmand S, Skarphedinsson S, 2020)	Eosinophilic meningitis due to <i>Angiostrongylus cantonensis</i> in Europe.	Meningitis eosinofílica por <i>Angiostrongylus cantonensis</i> en Europa
39	2021	Springerlink	(Ungureanu A, van der Meer J, Bicvic A, Abbuehl L, Chiffi G, Jaques L, et al, 2021)	Meningitis, meningoencephalitis and encephalitis in Bern: an observational study of 258 patients.	Meningitis, meningoencefalitis y encefalitis en Berna: un estudio observacional de 258 pacientes