

Experiencia de dos años con el uso de panel de RPC múltiple de meningitis-encefalitis en pacientes pediátricos en un hospital de tercer nivel en Argentina

Two-year experience with the multiple PCR panel meningitis-encephalitis panel in children in a third level hospital in Argentina

Ximena Juárez¹, Carmen Burundarena¹, Patricia Dondoglio¹, Cecilia Echave¹, Macarena Llanos², Rosana Pereda² y Aldo Cancellara¹

¹Servicio de Infectología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Bs. Aires, Argentina

²Servicio Bacteriología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Fuente de financiamiento: Ninguna.

Recibido: 7 de septiembre de 2022 / Aceptado: 28 de diciembre de 2022

Resumen

Introducción: La meningitis bacteriana aguda (MBA) y la encefalitis son infecciones graves y el retraso en el tratamiento determina mayor morbimortalidad. En 2015 la FDA aprobó un panel de RPC múltiple, BioFire® Filmarray® meningitis-encefalitis (FA-ME), que desde el 2019 se encuentra disponible en nuestro hospital. **Objetivos:** Estimar número de determinaciones positivas mediante FA-ME, evaluar concordancia con cultivo convencional (CC) y describir si FA-ME permitió realizar cambios en el tratamiento. **Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, realizado durante 2019-2021 en el Hospital de Niños Pedro Elizalde. Se revisaron reportes de niños con meningitis, encefalitis y meningoencefalitis y líquido-cefalorraquídeo patológico a quienes se les realizó FA-ME. **Resultados:** Se incluyó a 32 niños, edad promedio: 48 meses. Fueron positivas 13 determinaciones de FA-ME: siete bacterias y seis virus. En dos MBA obtuvo desarrollo mediante CC. Con FA-ME se ajustó el tratamiento en dos MBA y se acortó el tratamiento intravenoso (IV). **Discusión:** Nuestro trabajo permitió conocer la etiología de cinco MBA con cultivo negativo, de las cuales dos habían recibido antimicrobianos, administrar quimioprofilaxis a contactos epidemiológicos, acortar el tratamiento IV y suministrar menos dosis de aciclovir; en concordancia con la literatura médica. **Conclusiones:** FA-ME permitió identificar la etiología en cinco MBA que no desarrollaron en CC, ajustar tratamientos empíricos inadecuados y acortar duración del tratamiento parenteral.

Palabras clave: meningitis; meningoencefalitis; encefalitis; etiología; biología molecular; RPC múltiple

Abstract

Background: Bacterial meningitis and encephalitis are life-threatening infections, a delay in its treatment is associated with high mortality. In 2015, FDA approved the Multiplex PCR FilmArray™ meningitis/encephalitis syndromic panel (FA-MEP), and it is available in our hospital since 2019. **Aim:** To estimate the number of positive FA-MEP, to evaluate the correlation to conventional culture (CC) results and to describe if the FA-MEP technology allowed changes in the treatment. **Methods:** Retrospective analysis of children with meningitis, encephalitis and meningoencephalitis and pathological cerebrospinal fluid analysis between 2019-2021, who were subject to FA-MEP testing at the Pedro Elizalde Children's Hospital. **Results:** 32 children, mean age: 48 months. 11 patients had positive FA-ME tests: 7 bacterial, 6 viral. 2 patients correlated with CC. Based on the FA-MEP results, treatment was adjusted in 2 bacterial meningitis and the duration of intravenous treatment was shortened. **Discussion:** Our study allowed to establish the etiology of 5 culture negative bacterial meningitis, (2 had prior antibiotics), administer chemoprophylaxis to close contacts, and to administer fewer doses of acyclovir. **Conclusions:** The FA-MEP allowed us to identify 5 bacterial meningitis that tested negative by CC and early adjustment of inappropriate empirical antibiotics and to shorten the duration of parenteral treatments.

Keywords: meningitis; meningoencephalitis; encephalitis; etiology; multiple PCR panel

Correspondencia a:

Ximena Soledad Juárez
ximenasjuarez@gmail.com

Introducción

La meningitis bacteriana aguda (MBA) y la encefalitis son infecciones graves, potencialmente mortales que involucran la inflamación del sistema nervioso central (SNC). El retraso en el tratamiento de estas entidades se asocia con aumento de la morbimortalidad¹⁻³; por lo tanto, un diagnóstico rápido es importante para el manejo más efectivo y apropiado y se asocia a mejor pronóstico⁴⁻⁶.

Si bien la incidencia de MBA ha disminuido gracias a la incorporación de las vacunas en los calendarios de inmunizaciones, continúa siendo elevada y en Estados Unidos de América se informan tasas de 1,38 por cada 100.000 hab./año en 2006-2007 sin cambios en la tasa de letalidad con respecto a 1998-1999⁷. En Argentina, la incidencia de todas las causas de meningitis reportada para los años 2018 y 2019 es de 5,4 y 4,5 /100.000 hab., respectivamente. Se notificaron 408 casos de MBA y 456 casos de meningitis virales en el año 2019, con un descenso de 17% del total de causas de meningitis respecto del año anterior⁸. Así mismo, se registraron para los años 2019 y 2020, respectivamente: 65 y 18 casos de MBA con rescate de *Streptococcus pneumoniae*, 31 y 17 casos debidos a *Haemophilus influenzae* y 7 y 13 casos de meningitis por *N. meningitidis*⁹.

Por otra parte, mundialmente, se estima que hasta en 50% de los casos de encefalitis y hasta en 60% de los casos de meningitis, la etiología no logra identificarse^{4,5}.

El diagnóstico clínico de meningitis y encefalitis puede ser un desafío, debido en parte a los signos y síntomas inespecíficos al inicio del cuadro. Además, muchas veces las características del líquido cefalorraquídeo (LCR) no muestran inicialmente características concluyentes para el diagnóstico.

El estándar de manejo para los pacientes con sospecha de meningitis-encefalitis incluye los análisis citoquímico de LCR, tinción de Gram, cultivo para bacterias y reacción de polimerasa en cadena (RPC) para enterovirus (EV) y virus herpes simplex (VHS) 1 y 2¹⁰.

Si bien el cultivo convencional es el patrón de oro para el diagnóstico de MBA¹¹⁻¹³, su rendimiento es subóptimo por la demora en la positivización y la baja tasa de rescate microbiológico¹⁴. La identificación a través del cultivo convencional puede demorar entre uno y tres días y las RPC virales entre dos y tres días, dependiendo de la disponibilidad del recurso, o la necesidad de derivación de la muestra a laboratorios de referencia¹⁰. La sensibilidad del cultivo convencional de LCR es variable (67-88%) según sea el microorganismo y es menor en pacientes que recibieron antimicrobianos previos o cuando es causada por microorganismos fastidiosos^{12,15,16}.

En el año 2015 la FDA aprobó para su uso el panel de RPC múltiple BioFire® FilmArray® meningitis-encefalitis

(FA-ME) que incluye 14 detecciones, seis bacterianas: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, siete virales: citomegalovirus (CMV), enterovirus (EV), virus herpes simplex tipo 1 (VHS-1), virus herpes simplex 2 (VHS-2), herpes virus humano tipo 6 (VHH-6), paraechovirus humano, virus varicela zoster (VZV) y una etiología fúngica: *Cryptococcus neoformans/gattii*. Presenta una sensibilidad y especificidad mayor a 90%¹⁰ y detecta 97,5% de los patógenos bacterianos y 90% de los virales causales de meningoencefalitis¹⁷.

En diciembre de 2019 se incorporó en nuestro hospital esta herramienta de diagnóstico rápido, que se comenzó a utilizar en conjunto con los métodos convencionales. Describimos a continuación nuestra experiencia con el uso del panel de FA-ME durante el transcurso de dos años.

Objetivos

- Estimar el número de determinaciones de FA-ME positivas y el porcentaje de concordancia con métodos convencionales en pacientes internados con sospecha de meningitis y encefalitis.
- Evaluar si el resultado del panel de FA-ME permitió hacer ajuste de tratamiento antibacteriano/antiviral empírico o administrar quimioprofilaxis (QMP) a contactos estrechos del caso índice.

Materiales y Métodos

Se estudiaron retrospectivamente 32 episodios de MBA, encefalitis o meningoencefalitis de pacientes internados en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, un hospital pediátrico de alta complejidad de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina, durante el período comprendido entre el 1 de diciembre de 2019 y 31 de diciembre de 2021.

En todos los casos se realizó citoquímico de LCR, FA-ME y cultivo convencional. Durante el período de estudio no se dispuso de método de comparación estandarizado con RPC convencional para la detección viral.

El cultivo convencional se realiza a partir de una muestra de LCR sin centrifugar. La misma es sembrada en agar chocolate y caldo tioglicolato, además de efectuar un extendido para tinción de Gram. Las placas se incuban a 35°C en atmósfera enriquecida con 5% de dióxido de carbono (CO₂). La lectura de las placas y del caldo tioglicolato se practica cada 24 horas durante 48 horas y cinco días, respectivamente.

En caso de crecimiento bacteriano en medio de cultivo, la identificación se realiza a partir de colonia por Maldi Tof y el antibiograma en medio Müller Hinton, interpretándose la susceptibilidad *in vitro* según los puntos de corte del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Crterios de inclusi3n

Pacientes menores de 18 a1os internados con diagn3stico de meningitis o encefalitis y LCR alterado para su edad, a quienes se les realiz3 determinaci3n de RPC m3ltiple a trav3s del panel FA-ME.

Se consider3 LCR normal seg3n edad¹⁸:

- *Menores de 28 d3as*:
 - prematuros: c3lulas: 0-23/mm³, prote3nas: 45-200 mg/dL glucosa: 30-100 mg/dL.
 - menores de 7 d3as c3lulas: 0-20/mm³ prote3nas 45-200 mg/dL glucosa: 35-80 mg/dL.
 - 7-28 d3as, c3lulas 0-20/mm³, prote3nas 15-100 mg/dL glucosa: 40-80 mg/dL.
- *Mayores de 28 d3as*:
C3lulas 0-6/mm³, prote3nas 10-45 mg/dL glucosa; 40-80 mg/dL

Crterios de exclusi3n

Pacientes con meningitis postquir3rgica, asociada a *shunt* u otros dispositivos y a aquellos con meningitis intrahospitalaria, as3 como tambi3n ni1os internados con sospecha de infecci3n de SNC sin informaci3n de citoqu3mico o muestra traum3tica.

Los datos epidemiol3gicos, cl3nicos y de laboratorio se analizaron utilizando Epi. Info versi3n 7.2.

Resultados

Se incluyeron 32 pacientes, esto corresponde a una tasa de 38/10.000 egresos para el a1o 2019, 11/10.000 egresos para el a1o 2020 y de 36/10.000 egresos para el 2021.

El 50% (n = 16) fueron lactantes menores de 12 meses, dos pacientes eran neonatos. La edad promedio fue de 48 meses (DS 61.18). Se realiz3 FA-ME en pacientes con sospecha de meningitis (n = 18), encefalitis (n = 6), meningoencefalitis (n = 8).

El 34% (n = 11) de las muestras fueron positivas para 13 pat3genos (Tabla y Figura 1). Se detect3 por FA-ME: *H. influenzae*, (n = 3), *S. pneumoniae* (n = 1), *N. meningitidis* (n = 1), *S. agalactiae* (n=1) *L. monocytogenes* (n = 1) VHH-6 (n = 3), EV (n = 2) y VVZ (n = 1).

El cultivo convencional fue positivo en cuatro pacientes, dos resultados fueron concordantes con FA-ME con desarrollo de *H. influenzae* y dos fueron considerados contaminantes (1 *Bacillus* spp. y 1 *Micrococcus* spp.).

Cuatro pacientes presentaron hemocultivos positivos: *H. influenzae* (n = 2), *E. coli* (n = 1) y *Staphylococcus epidermidis* (n = 1).

La mediana de c3lulas en LCR global fue de 84/mm³ (RQ 21-1087); para aquellos con FA-ME positivo fue de 1.650/mm³ (RQ 130-4590) y para los que tuvieron FA-ME negativo fue de 31/ mm³ (RQ 18-100) con una p < 0,005.

El tiempo promedio de detecci3n para FA-ME fue

de 1,65 horas (DS 0,33), mientras que para el cultivo convencional fue de 38,4 horas (DS 13,14).

Con el resultado del FA-ME positivo se adecu3 el tratamiento antimicrobiano dentro de las dos horas en dos pacientes. Se indic3 ampicilina + gentamicina en dos casos: un reci3n nacido con detecci3n de *L. monocytogenes* y un lactante de 45 d3as con detecci3n de *S. agalactiae*, cuyos tratamientos emp3ricos fueron cefotaxima + ampicilina y ceftriaxona, respectivamente.

Durante el per3odo de estudio se diagnostic3 MBA por *H. influenzae* en tres ni1os, dos lactantes de 3 y 8 meses y un ni1o de 7 a1os. Ambos lactantes presentaban vacunaci3n incompleta para *H. influenzae* tipo b. A partir del desarrollo en cultivo convencional y derivaci3n a laboratorio de referencia se identific3 *H. influenzae* tipo capsular a en un ni1o de 3 meses y *H. influenzae* tipo b en el de 8 meses. No fue posible completar el diagn3stico de serotipo en el ni1o de 7 a1os, ya que no se obtuvo desarrollo en el cultivo. Se trataba de un paciente con antecedente de traumatismo y fractura de la base de cr3neo, con sospecha cl3nica de meningitis al tercer d3a de internaci3n con fiebre, fotofobia y rigidez de nuca. Present3 cultivo convencional negativo, hab3a recibido una dosis previa de tratamiento antimicrobiano y FA-ME fue positivo lo que permiti3 realizar ajuste de tratamiento y suspender vancomicina. Este ni1o presentaba vacunaci3n completa para edad anti *H. influenzae* tipo b.

En seis ni1os se detectaron pat3genos virales, cuatro como aislamientos 3nicos y dos coinfecciones (1 VHH-6 con *S. pneumoniae* y 1 *enterovirus* con *N. meningitidis*). Los tres casos de VHH-6 se asumieron como infecciones latentes, pero en uno de ellos se indic3 tratamiento con ganciclovir hasta el resultado de la RPC cuantitativa en sangre para VHH-6 ya que se trataba de un lactante con sospecha de inmunodeficiencia primaria.

La paciente con meningitis con rescate de *S. pneumoniae* y VHH-6 presentaba tres dosis de vacuna conjugada para *S. pneumoniae* y el ni1o con aislamiento de *N. meningitidis* y IV no document3 vacunas para *N. meningitidis*.

En una ni1a de 16 a1os sana sin antecedente de varicela, con presentaci3n cl3nica de meningoencefalitis y LCR compatible, se detect3 VZV mediante FA-ME y recib3 tratamiento con aciclovir por 14 d3as. No present3 exantema previo ni posterior al cuadro neurol3gico y se recuper3 sin secuelas. No presentaba vacunaci3n para varicela.

Los resultados obtenidos con FA-ME permitieron discontinuar los antimicrobianos en 13 episodios: ocho pacientes con FA-ME negativo (dos ampicilina y seis aciclovir) y a cinco con FA-ME positivo (cuatro ceftriaxona y uno vancomicina). Adem3s, permiti3 indicar quimioprofilaxis en forma precoz en cuatro casos, contactos de los pacientes con meningitis por *N. meningitidis* y *H.influenzae*.

Tabla 1 Características de los pacientes con FA-ME positivo

Id	Edad (meses)	DG	Citoquímico de LCR GB/PROT/GLU	HC x 2	ATB	Cultivo LCR	FA-ME	Tratamiento (días)
1	203	E	625/0,83/41	NEG	Sí	Negativo	VZV	ACV 14
2	10	ME	19/29/59	NEG	No	<i>Bacillus</i> spp.	HHV-6	GCV 10
3	144	MBA	130/0,35/63	NEG	Sí	<i>Micrococcus</i> spp.	EV	CRO 2
4	84	MBA	4.590/0,8/39	NEG	Sí	Negativo	Hi	CRO 14
5	4	MBA	68/.073/56	NEG	No	Negativo	HHV-6	CRO: 2
6	8	MBA	2.200/1.3/2	Hi	No	Hi	Hi	CRO: 14
7	1	MBA	4.080/1.94/66	NEG	No	Negativo	SGB	AMPI: 16 GEN: 7
8	3	MBA	7.300/2.5/2	Hi	Sí	Hi	Hi	CRO: 24
9	113	MBA	975/1.59/30	NEG	No	Negativo	SPN HHV-6	CRO: 10
10	0,1	MBA	1.650/1.6/28	NEG	No	Negativo	LM	AMPI: 20 GEN: 20
11	28	ME	21.600/2.67/2	NEG	Sí	Negativo	NM EV	CRO:7

Id: Identificación del paciente; DG: diagnóstico, E: encefalitis, ME: meningoencefalitis, MBA: meningitis bacteriana aguda, GB : glóbulos blancos cel/mm³, PROT: proteinorraquia (g/dL), GLU: glucorraquia (mg/dL), HC X 2 hemocultivos por 2, NEG: negativo, ATB antibióticos previos, CRO ceftriaxona, ACV: aciclovir; GVC: ganciclovir, GEN: gentamicina, AMPI: ampicilina, VZV: virus varicela zoster, VHH-6: herpes virus humano tipo 6, EV: enterovirus, Hi: *Haemophilus influenzae*, SGB: *Streptococcus agalactiae*, NM: *Neisseria meningitidis*, LM: *Listeria monocytogenes*, SPN: *Streptococcus pneumoniae*

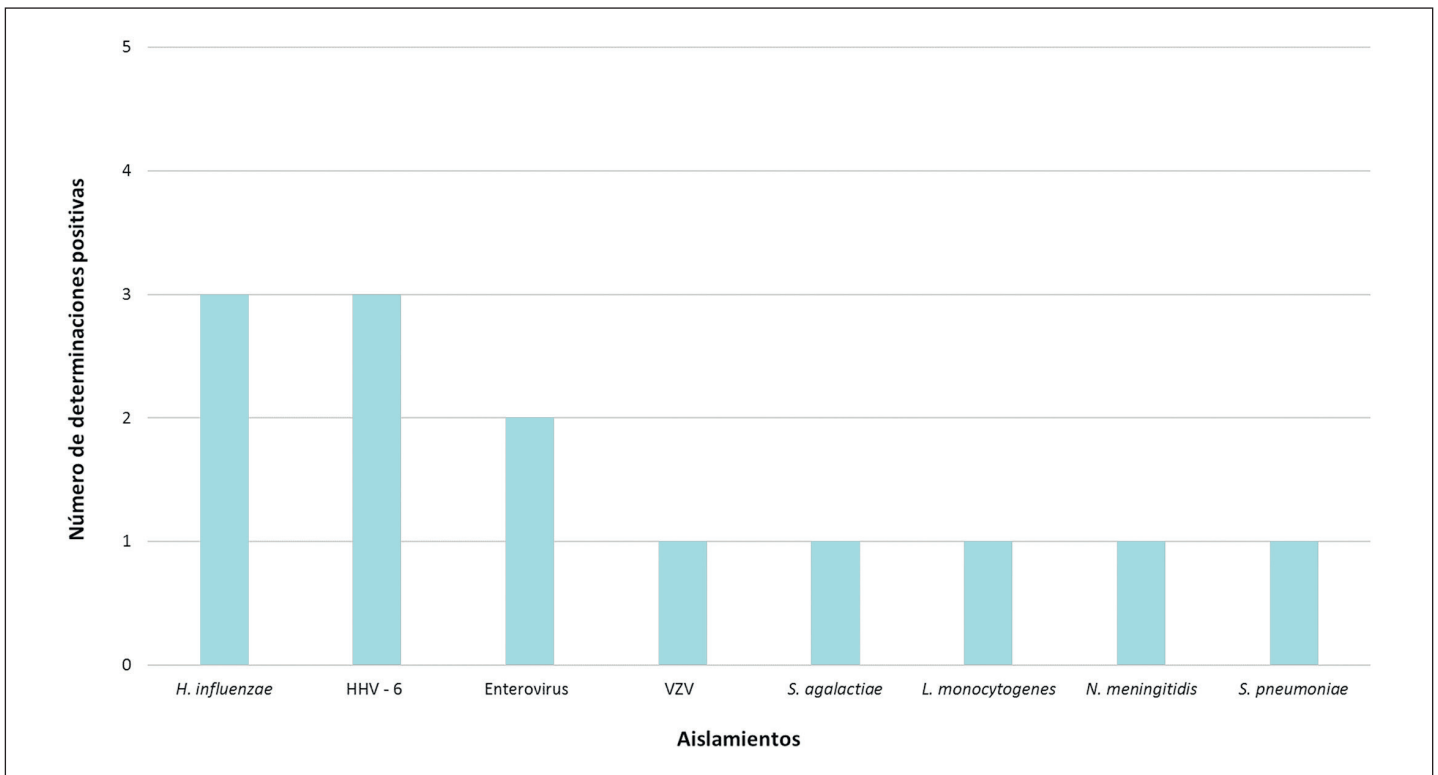


Figura 1. Determinaciones de FA-ME positivas. VHH-6: virus herpes virus humano tipo 6, VZV: virus varicela zoster.

Tabla 2. Falsos positivos y negativos de cultivo convencionales y Panel de Filmarray meningitis-encefalitis

	Falsos positivos	Falsos negativos
Cultivo convencional	- <i>Micrococcus</i> spp. (n = 1) - <i>Bacillus</i> spp. (n = 1)	<i>N. meningitidis</i> (n = 1) <i>H. influenzae</i> (n = 1) <i>S. pneumoniae</i> (n = 1) <i>L. monocytogenes</i> (n = 1) <i>S. agalactiae</i> (n = 1)
Panel Film array meningitis/encefalitis (FA-ME)	- Herpes virus humano tipo 6 (n = 3)	No hubo

Once pacientes habían recibido tratamiento antimicrobiano previo a la punción lumbar. De éstos, 10 presentaron cultivo convencional negativo y la determinación de FA-ME fue positiva en cinco casos: dos con detección de *H. influenzae*, uno *N. meningitidis* y dos con detecciones virales (Tabla 1).

Los 21 pacientes con cultivo convencional y FA-ME negativo completaron en promedio 7,7 (DS 2,7) días de tratamiento IV, mientras que en aquellos con FA-ME positivo fue de 13 (DS 7,3) con una $p < 0,05$.

Discusión

La determinación de FA-ME permitió documentar siete pacientes con MBA, lo que posibilitó cinco diagnósticos adicionales a los dos detectados por cultivo convencional.

De los cinco niños con MBA, FA-ME positivo y cultivo negativo, dos habían recibido antibioterapia previa (uno con *N. meningitidis* y uno con *H. influenzae*).

Numerosos trabajos demuestran que la administración de antimicrobianos previos a la punción lumbar disminuye el rescate microbiológico del cultivo convencional¹⁶ y una de las principales ventajas del método molecular reside en la capacidad de obtener aislamiento de microorganismo en esos LCR de pacientes pre-tratados con antimicrobianos. Mina y cols.¹⁹, compararon el manejo de la MBA con tratamiento previo de antimicrobianos en dos periodos: antes y luego de la introducción del panel FA-ME en el manejo de pacientes con infecciones de SNC, y demostraron que su introducción les permitió acortar el tiempo del tratamiento antimicrobiano y pudieron utilizar regímenes de menor espectro en el grupo de estudio.

Arora y cols.²⁰, concluyen que la utilización del panel en lactantes bajo 3 meses de edad con MBA, tratados previamente con antimicrobianos es beneficioso ya que demuestra que pueden recuperarse patógenos en LCR hasta 16 días luego de iniciado el tratamiento. En nuestra serie, en los niños que recibieron antimicrobianos previos a la toma de cultivos, la duración de esta antibioterapia fue de menos de 24 horas.

Un meta-análisis¹⁰ encontró 11,4 y 2,2% de falsos positivos y negativos, respectivamente, cuando se compararon con métodos de referencia estándar. La mayor proporción de falsos positivos se observa para *S. pneumoniae* seguido de *S. agalactiae* y es muy baja para el resto de los microorganismos. En nuestra casuística, un paciente presentó diagnóstico de meningitis por *S. pneumoniae* que, si bien para muchos trabajos puede ser falso positivo, es la causa más frecuente de meningitis en nuestro país, junto con *H. influenzae*^{8,9}. Se trató de un niño de 9 años con clínica y citoquímico de LCR compatibles con MBA y con cultivo convencional negativo (Tabla 1). En este niño se detectó, además, VHH-6, que se asumió ser un falso positivo.

En nuestra serie, la mayor proporción de falsos positivos correspondió a VHH-6, que se describe al igual que el CMV como causal de reactivación de infecciones latentes y no representar una infección activa²¹ por lo que el status inmune del paciente debe tenerse en consideración en el momento de interpretar un resultado positivo para estos patógenos^{10,22-23} (Tabla 2).

También en nuestra casuística, en una niña inmunocompetente con encefalitis se detectó VZV sin compromiso cutáneo. El compromiso del sistema nervioso por VZV sin *rash* es infrecuente, lo que ya ha sido reportado por otros autores^{24,25}.

Nuestro trabajo permitió, al igual que otras experiencias¹⁸, administrar quimioprofilaxis a los contactos de cuatro casos de MBA en forma precoz, con beneficios, tanto individual como epidemiológico.

También posibilitó administrar menos días de tratamiento IV en niños con el resultado del FA-ME negativo.

Con el uso del panel de RPC múltiple, se logró ajustar en forma precoz aquellos esquemas antimicrobianos inadecuados y administrar menos dosis de aciclovir al igual como sucedió en otras experiencias publicadas^{26,27}.

Conclusiones

Si bien los métodos de RPC múltiple no reemplazan a los métodos convencionales de diagnóstico micro-

biológico, pueden mejorar el rescate etiológico y así el manejo de pacientes con infecciones de SNC. Nuestro trabajo permitió identificar el microorganismo causal en 11 casos de los cuales siete fueron MBA y solo en dos casos pudieron detectarse mediante cultivo bacteriano convencional.

El tiempo de detección fue significativamente menor

para la determinación de FA-ME, lo que permitió hacer un ajuste de medicación en forma precoz en dos pacientes con MBA cuyo esquema empírico no era adecuado. y suspender la antibioterapia en 13 casos.

El uso de métodos de diagnóstico rápido contribuyó en conjunto con otras medidas al uso adecuado de antimicrobianos en esta población.

Referencias bibliográficas

- 1.- Erdem H, Cag Y, Ozturk-Engin D, Defres S, Kaya S, Larsen L, et al. Results of a multinational study suggest the need for rapid diagnosis and early antiviral treatment at the onset of herpetic meningoencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59: 3084-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.05016-14>.
- 2.- van Ettekovén CN, van de Beek D, Brouwer MC. Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 601-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.04.019>.
- 3.- Thigpen M C, Whitney C G, Messonnier N E, Zell E R, Lynfield R, Hadler J L, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011; 364(21): 2016-25. doi: 10.1056/NEJMoa1005384.
- 4.- George B P, Schneider E B, Venkatesan A. . Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States, 2000-2010. *PLoS One* 2014; 9: e104169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104169>.
- 5.- Takhar S S, Ting S A, Camargo C A, Jr, Pallin D J. U.S. emergency department visits for meningitis, 1993-2008. *Acad Emerg Med* 2012; 19: 632-9. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2012.01377>.
- 6.- van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermoulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004; 351(18): 1849-59. doi: 10.1056/NEJMoa040845.
- 7.- Thigpen M C, Whitney C G, Messonnier N E, Zell E R, Lynfield R, Hadler J L, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011; 364(21): 2016-25. doi: 10.1056/NEJMoa1005384.
- 8.- Boletín Integrado de Vigilancia, N°481 SE 02 / 2020. Ministerio de Salud República Argentina. <https://bancos.salud.gob.ar/recursos/boletin-integrado-de-vigilancia-n481-se02-2020>.
- 9.- Corso A, Efron A, Lucero C. Caracterización de los aislamientos de meningitis. SIREVA II. 2020. [Acceso: 20 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/12/Informe-Argentina-SIREVA-II-2020.pdf>.
- 10.- Tansarli GS, Chapin KC, Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(3): 281-90 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.016>.
- 11.- Tunkel A R, Hartman B J, Kaplan S L, Kaufman B A, Roos K L, Scheld W M, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 (9): 1267-84. doi: 10.1086/425368.
- 12.- Brouwer M C, Tunkel A R, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23(3): 467-92. doi: 10.1128/CMR.00070-09.
- 13.- van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID Guideline: Diagnosis and Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(Suppl 3): S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007.
- 14.- Baspınar E O, Dayan S, Bekcibasi M, Tekin R, Ayaz C, Deveci O, et al. Comparison of culture and PCR methods in the diagnosis of bacterial meningitis. *Braz J Microbiol*. 2017; 48(2): 232-6. doi: 10.1016/j.bjm.2016.06.014.
- 15.- Nigrovic L E, Malley R, Macias C G, Kanegaye J T, Moro-Sutherland D M, Schremmer R D, et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2008; 122(4): 726-30. doi: 10.1542/peds.2007-3275.
- 16.- Kanegaye J T, Solimanzadeh P, Bradley J S. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics*. 2001; 108(5): 1169-74. PMID 11694698.
- 17.- Liesman R M, Strasburg A P, Heitman A K, Theel E S, Patel R, Binnicker M J. Evaluation of a commercial multiplex molecular panel for diagnosis of infectious meningitis and encephalitis. *J Clin Microbiol* 2018; 56: e01927-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01927-17>.
- 18.- Montero Reguero Rafael, Interpretación del líquido cefalorraquídeo. *An Pediatr Contin*. 2014; 12 (1): 30-3. doi: 10.1016/S1696-2818(14)70164-7.
- 19.- Yair Mina, Clinical benefits of FilmArray meningitis encephalitis PCR assay in partially-treated bacterial meningitis in Israel Mina et al. *BMC Infect Dis* 2019; 19(1): 713. doi: 10.1186/s12879-019-4348-x.
- 20.- Arora HS, Asmar BI, Salimnia H, Agarwal P, Chawla S, Abdel-Haq N. Enhanced identification of Group B *Streptococcus* and *Escherichia coli* in young infants with meningitis using the Biofire Filmarray meningitis/encephalitis panel. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(7): 685-7. doi: 10.1097/INF.0000000000001551.
- 21.- Dien Bard J, Alby K. Point-counterpoint: meningitis/encephalitis syndromic 469 testing in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol*. 2018; 56(4). doi: 10.1128/JCM.00018-18.
- 22.- Leber A L, Everhart K, Balada-Llasat J M, Cullison J, Daly J, Holt S, Lephart P, et al. Multicenter evaluation of BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2251-61. <https://doi.org/10.1128/JCM.00730-16>.
- 23.- López-Amor L, Escudero D. Diagnóstico de meningitis/encefalitis en UCI con sistema de PCR múltiple. ¿Es tiempo de cambio? *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(3): 246-53 PMID 30980520.
- 24.- Science M, Macgregor D, Richardson SE, Mahant S, Tran D, Bitnun A. Central nervous system complications of varicella-zoster virus. *J Pediatr*. 2014; 165(4): 779-85. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.014.
- 25.- Ciancia S, Crisafi A, Encephalitis due to herpes zoster without rash in an immunocompetent 12-year-old girl: case report and review of the literature *BMC Pediatr*. 2020; 20: 348 doi: 10.1186/s12887-020-02244-0.
- 26.- Nabower A M, Miller S, Biewen B, Lyden E, Goodrich N, Miller A, et al. Association of the FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel with clinical management. *Hosp Pediatr*. 2019;9(10):763-769. doi: 10.1542/hped.2019-0064.
- 27.- Eichinger A, Hagen A, Clinical benefits of introducing real-time multiplex PCR for cerebrospinal fluid as routine diagnostic at a tertiary care pediatric center. *Infection* 2019; 47: 51-8 <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1212>.