

Estudio colaborativo sobre la utilidad del panel *Meningitis/Encephalitis FilmArray (Biofire)* en el diagnóstico de pacientes con sospecha de meningitis o encefalitis

► Rolando Soloaga^{1a*}, Natalia Carrion^{2a}, Norma Cech^{2c}, Araceli Guillen^{3c}, Alejandra Margari^{4b}, Adriana Diez^{2a}, Andrea Salinas^{3a}, Juan Pidone^{2a}

¹ Doctor en Bioquímica.

² Bioquímica/o. Especialista en Microbiología Clínica.

³ Bioquímica.

⁴ Médica Infectóloga.

^a Servicio de Microbiología del Hospital Naval "Pedro Mallo", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

^b Servicio de Infectología del Hospital Naval "Pedro Mallo", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

^c Servicio de Microbiología, Hospital 4 de Junio, Presidencia Roque Sáenz Peña, Chaco, Argentina.

Hospital Naval Pedro Mallo, Servicio de Microbiología. Avenida Patricias Argentinas 351, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Hospital 4 de Junio, Avenida Las Malvinas 3700, Presidencia Roque Sáenz Peña, Chaco, Argentina.

* Autor para correspondencia.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

El tratamiento inicial para pacientes con sospecha de meningitis bacteriana aguda depende de una evaluación diagnóstica rápida y una terapia antimicrobiana adecuada. El panel de *Meningitis/Encephalitis FilmArray (ME)* (*BioFire Diagnostics, Salt Lake City, EE.UU.*) utiliza análisis de PCR múltiple e incluye 14 microorganismos; los resultados se obtienen directamente del LCR en 1 h. Los objetivos de este estudio fueron: a) determinar el rendimiento del ME y b) establecer el impacto del resultado obtenido en el tratamiento antimicrobiano de pacientes con meningoencefalitis. Se incluyeron 112 pacientes y 26 episodios de meningitis. Del total de resultados positivos con el panel para bacterias y hongos, 4/13 no se aislaron de cultivos y correspondieron a pacientes con tratamiento antimicrobiano. De los 26 episodios, los resultados condujeron a cambios terapéuticos en 21 casos. El ME es una herramienta rápida y útil para adecuar un tratamiento antimicrobiano en pacientes con meningoencefalitis.

Palabras clave: Meningitis; Diagnóstico microbiológico; *FilmArray*; PCR múltiple

Collaborative study on the usefulness of the Meningitis/Encephalitis FilmArray (Biofire) panel in the diagnosis of patients with suspected meningitis or encephalitis

Abstract

The initial treatment for patients with suspected acute bacterial meningitis depends on a rapid diagnostic evaluation and adequate antimicrobial therapy. The *Meningitis/Encephalitis FilmArray* panel (ME) (*BioFire Diagnostics, Salt Lake City, USA*) uses multiplex PCR analysis and includes 14 microorganisms; the results are obtained directly from the CSF in 1 h. The objectives of this study were: a) to determine the performance of ME and b) to establish the impact of the result obtained on the antimicrobial treatment of patients with meningoencephalitis. A number of 112 patients and 26 episodes of meningitis were included. Of the total positive results for bacteria and fungi with the panel, 4/13 were not isolated from cultures

and corresponded to patients with antimicrobial treatment. Of the 26 episodes, the results led to therapeutic changes in 21 cases. ME is a quick and useful tool to adapt antimicrobial treatment in patients with meningoencephalitis.

Keywords: Meningitis; Microbiological diagnosis; FilmArray; Multiplex PCR

Estudo colaborativo sobre a utilidade do painel Meningitis/Encephalitis FilmArray (Biofire) no diagnóstico de pacientes com suspeita de meningite ou encefalite

Resumo

O tratamento inicial para pacientes com suspeita de meningite bacteriana aguda depende de uma avaliação diagnóstica rápida e terapia antimicrobiana adequada. O painel de Meningitis/Encephalitis FilmArray (ME) (BioFire Diagnostics, Salt Lake City, EUA) usa análise PCR multiplex e inclui 14 microrganismos; os resultados são obtidos diretamente do LCR em 1 h. Os objetivos deste estudo foram: a) determinar o desempenho do ME e b) estabelecer o impacto do resultado obtido no tratamento antimicrobiano de pacientes com meningoencefalite. 112 pacientes e 26 episódios de meningite foram incluídos. Do total de resultados positivos com o painel para bactérias e fungos, 4/13 não foram isolados das culturas e corresponderam a pacientes em tratamento antimicrobiano. Dos 26 episódios, os resultados levaram a alterações terapêuticas em 21 casos. ME é uma ferramenta rápida e útil para adaptar o tratamento antimicrobiano em pacientes com meningoencefalite.

Palavras-chave: Meningite; Diagnóstico microbiológico; FilmArray; PCR múltiplo

Introducción

El manejo inicial de los pacientes con sospecha de meningitis depende del reconocimiento y evaluación clínica del síndrome así como del diagnóstico microbiológico rápido y certero para optimizar la terapia antimicrobiana, dado que se trata de una infección grave que compromete la vida del paciente (1) (2). La etiología puede relacionarse a causas infecciosas como no infecciosas y dentro del primer grupo puede considerarse a agentes bacterianos, virales, micóticos y hasta parasitarios y el manejo terapéutico es sustancialmente diferente (1) (2). A este fin, la metodología de PCR múltiple puede ayudar a realizar o excluir el diagnóstico de meningitis infecciosa desde el comienzo y de esta forma influenciar la decisión de iniciar o no un tratamiento antimicrobiano (1).

La presentación clínica de la meningitis incluye hipertermia, cefalea, fotofobia, rigidez de nuca, convulsiones y signos neurológicos focales; sin embargo, nada de esto es específico de un determinado agente etiológico. El diagnóstico bacteriológico tradicional basado en la coloración de Gram del líquido cefalorraquídeo (LCR) es rápido pero puede haber resultados falsamente negativos dependiendo del inóculo involucrado, del tipo de microorganismo, de la experiencia del operador y de tratamientos antimicrobianos previos con una sensibilidad global del 60-90% y una especificidad de más del 97%, en tanto que el cultivo de LCR lleva tiempo (al menos 24 h, usualmente entre 2-5 días) y tiene un porcentaje de positividad de 70-85% (1); por

otro lado, el análisis citoquímico tampoco es específico de un microorganismo en particular y la búsqueda de antígenos capsulares por técnicas de aglutinación con partículas de látex puede tener resultados falsamente positivos y negativos, por lo que tiene beneficios clínicos limitados y pocas veces lleva a cambios terapéuticos. Todo esto hace que en muchos casos se empiece con tratamiento empírico y no se llegue al diagnóstico; el diagnóstico virológico conlleva la realización de reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) y es importante sobre todo para descartar o confirmar la presencia de virus de herpes simple y decidir o no el tratamiento con aciclovir (1) (2).

Para realizar todos estos análisis se requieren volúmenes de LCR de al menos 3-5 mL (1) (2).

El sistema de *FilmArray* (Biofire, Salt Lake City) con su panel de meningitis/encefalitis (ME) usa una PCR múltiple de alto orden que incluye a los 14 microorganismos más frecuentemente aislados de meningitis primaria (6 bacterias, 7 virus y un agente fúngico) y los resultados se obtienen directamente con 200 µL de la muestra de LCR en 1 h.

Los objetivos de este estudio fueron: a) determinar el rendimiento del panel ME en identificar a los distintos patógenos y b) establecer el impacto del resultado rápido obtenido mediante este panel en la adecuación del tratamiento antimicrobiano.

Parte de este trabajo fue presentado en el 29° ECC-MID (Congreso Europeo de Microbiología e Infectología) realizado en Amsterdam, Holanda, en el año 2019.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, colaborativo entre el Hospital Naval Pedro Mallo de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el Hospital 4 de Junio de Presidencia Roque Sáenz Peña, Chaco.

Se incluyeron 112 pacientes y 116 muestras de LCR; 72 correspondieron a individuos de sexo masculino y 40 al femenino y el rango de edades estuvo comprendido entre recién nacidos y 97 años.

A todas las muestras de LCR (200 µL) se les realizó PCR múltiple en forma inmediata usando el panel ME de FilmArray (Biofire Diagnostics, Salt Lake City, EE.UU.) acorde a las indicaciones del fabricante. Además, se procedió a hacer coloración de Gram y cultivo en agar sangre y en agar chocolate en atmósfera de 5-10% de CO₂ y en caldo tioglicolato; los medios sólidos se incubaron por 48 h y el caldo por 5 días, en ambos casos a 35 °C.

El panel ME incluye la detección de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* K1; *Cryptococcus neoformans/gattii*; herpes virus 1, 2 y 6, virus de varicela zóster, parechovirus, citomegalovirus y enterovirus.

Criterios de exclusión

No se incluyeron en el estudio a pacientes que a juicio clínico del Servicio de Infectología no tuvieran un cuadro compatible con meningitis (cefalea, fotofobia, hipertermia, rigidez de nuca). Dado que el panel está orientado al diagnóstico etiológico de la meningitis primaria, no se incluyeron en el estudio casos de meningitis posteriores a neurocirugía o con sistemas de derivación del LCR.

Aspectos éticos

El Comité de Docencia, Ética e Investigación del Hospital Naval Pedro Mallo y el del Hospital 4 de Junio de Presidencia Roque Sáenz Peña aprobaron este proyecto.

Este test constituye parte del diagnóstico microbiológico rutinario que se realiza en ambos hospitales por lo que no requirió aprobación por parte de los pacientes.

Resultados

Se registraron 27 muestras positivas y 26 episodios de meningoencefalitis de los cuales tres correspondieron a coinfecciones [*S. pneumoniae* + enterovirus (n=1); *H. influenzae* + citomegalovirus (n=1); *H. influenzae* + HV6 (n=1)].

Los microorganismos detectados correspondieron a enterovirus (n=9), *S. pneumoniae* (n=5), *H. influenzae*

(n=4), varicela-zóster (n=3), HSV-6 (n=3), *C. neoformans/gattii* (n=2), citomegalovirus (n=2), *E. coli* K1 (n=1), *S. agalactiae* (n=1).

De las especies bacterianas o fúngicas el resultado de FilmArray coincidió con el cultivo en 90 casos, ambos negativos y en 9 casos fue positivo por ambos métodos. La concordancia acorde a microorganismos se produjo en 2/5 cepas de *S. pneumoniae*, 3/4 de *H. influenzae*, 1/1 de *E. coli* K1, 1/1 de *S. agalactiae* y 2/2 de *C. neoformans/gattii*; hubo 4 discordancias, tres cepas de *S. pneumoniae* y 1 de *H. influenzae* no fueron aisladas en cultivo y correspondieron a 4 pacientes que estaban recibiendo cefalosporinas de 3° generación y presentaban un análisis citoquímico alterado compatible con meningitis bacteriana; en la Tabla I se muestran los casos discrepantes. No hubo ningún caso donde una bacteria u hongo desarrollara en cultivo y el resultado del panel ME fuera negativo. La correlación negativa entre el cultivo para bacterias y hongos y el resultado del panel fue del 100% y la positiva del 69,2%.

De los 26 episodios, 23 estaban recibiendo antibióticos, 4 antivirales y 1 antifúngicos (algunos pacientes tenían combinación de drogas) y el resultado llevó a suspender la administración de antibióticos en 6, cambiar/agregar antibióticos en 8, retirar aciclovir en 2, agregar aciclovir en 3 y agregar antifúngicos en 2. De los 6 casos en los que se retiró el antibiótico, 5 se debieron a detección de agentes virales y 1 a *C. neoformans/gattii*, en tanto que de los 2 casos en los que se retiró aciclovir, 1 se debió a enterovirus y otro a *S. pneumoniae*. Los 17 pacientes con infección viral tuvieron una evolución favorable incluyendo tanto aquellos en los que se retiró aciclovir como en los que se agregó.

De los 84 pacientes con muestras negativas, 54 estaban con antibióticos, 1 con antifúngicos y/o 20 con antivirales (algunos pacientes estaban con más de un antimicrobiano). El resultado negativo permitió suspender antibióticos en 9 y antivirales en 7; en 3 casos se agregaron antibióticos y en 2 aciclovir. Otras 25 muestras, que correspondieron a pacientes sin tratamiento antibiótico ni antiviral siguieron sin que se modificara la conducta terapéutica.

Discusión y Conclusiones

La Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. validó el panel de FilmArray para meningitis en el año 2015. Este panel trabaja directamente con tan solo 200 µL de LCR, la preparación de la muestra lleva 2-3 min y los resultados se obtienen en 1 h. La detección de cualquiera de los agentes bacterianos incluidos en el panel puede llevar al ajuste de la terapia antimicrobiana junto con las estadísticas locales de resistencia de cada uno de ellos y posteriormente con la determinación de la CIM de la cepa aislada; por ejemplo, en el caso de meningitis

Tabla I. Relación entre cultivo bacteriano/fúngico y resultados del panel de FilmArray.

Paciente	Edad	Enfermedad de base	Leucorraquia (cel/mm ³)	PMN ¹ (%)	Glucorraquia (mg/dL)	Proteorraquia (mg/dL)	Gram	Cultivo	FilmArray	ATB previo
1	57 años	Cirrosis	900	90	20	300	NO ²	Negativo	<i>S. pneumoniae</i>	CRO ³
2	52 días	-	100	95	15	400	NO ²	Negativo	<i>H. influenzae</i>	CRO ³
3	34 años	-	1000	91	25	350	NO ²	Negativo	<i>S. pneumoniae</i>	CRO ³
4	40 años	-	1100	89	29	490	NO ²	Negativo	<i>S. pneumoniae</i>	CRO ³
5	7 meses	-	1200	92	20	510	Cocobacilos gram negativos	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	-
6	25 días	-	300	89	20	487	Bacilos gram negativos	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	-
7	4 meses	-	980	86	19	560	Cocobacilos gram negativos	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	-
8	4 meses	-	1100	80	17	490	Cocobacilos gram negativos	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	-
9	43 años	VIH	480	60	42	300	NO ²	<i>C. neoformans</i>	<i>C. neoformans</i>	TMS-CTX ⁴
10	31 años	VIH	500	65	40	200	NO ²	<i>C. neoformans</i>	<i>C. neoformans</i>	TMS-CTX ⁵
11	2 días	-	90	82	19	300	Diplococos gram positivos	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. agalactiae</i>	AMS-GE ⁶
12	13 años	Fístula	1050	80	24	500	Diplococos gram positivos	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	-
13	72 años	-	940	78	23	460	NO ²	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	-

¹ PMN: neutrófilos. ² NO: No se observaron bacterias. ³ CRO: tratamiento concomitante con ceftriaxona 2g/12 h EV en pacientes 1, 3, 4 y 100 mg/kg c/12 h EV en paciente 2. ⁴ TMS-CTX: trimetoprima-sulfametoxazol 160/800 mg, 3 veces a la semana y cefotaxima 1 g/6 h EV. ⁵ TMS-CTX: trimetoprima-sulfametoxazol 160/800, 3 veces a la semana y cefotaxima 1 g/12 h EV. ⁶ AMS-GE: ampicilina-sulbactam 300 mg/kg/d y gentamicina 4,5 mg/kg/d.

en neonatos o en adultos mayores de 60 años, la detección de *L. monocytogenes* debería conducir al tratamiento con ampicilina + gentamicina y evitar el uso de cefalosporinas de tercera generación (resistencia natural en este microorganismo) que habitualmente son empleadas en el tratamiento empírico. También la posibilidad de excluir confiablemente a herpes simple y documentar, por ejemplo, enterovirus es crítica porque tiene gran implicancia en el manejo del paciente (menor morbilidad) y en poder evitar el uso de aciclovir (alto costo y toxicidad). Además, al detectar un agente viral y excluir a los bacterianos se puede reducir el uso innecesario de antibióticos (1). Este panel, al incluir 14 analitos, podría solucionar en gran parte el problema de dilucidar entre etiología viral, bacteriana o fúngica.

Le evidencia bibliográfica indica altos valores de sensibilidad y de especificidad. En un estudio multicéntrico (11 hospitales de EE.UU.) sobre 1643 casos de meningitis, Leber *et al.* (3) encontraron una sensibilidad o correlación positiva del 100% para 9 de los 14 analitos; para enterovirus y herpes virus la correlación fue del 95,7% y del 85,7% respectivamente, en tanto que ni *L. monocytogenes* ni *N. meningitidis* fueron aislados en este trabajo, por lo que no pudieron ser evaluados. Para *S. agalactiae*

hubo un caso que no desarrolló en cultivo y un caso falsamente negativo. Considerando el resto de los analitos, la especificidad fue del 99,2%. Sin embargo, el número de aislados bacterianos y de *Cryptococcus* spp. fue muy bajo por lo que se necesitan otros estudios para confirmarlo.

Es importante señalar que muchas de las discrepancias con el cultivo bacteriano se deben a resultados positivos para ME y negativos para el cultivo; éstas pueden deberse a tratamientos antimicrobianos previos, a lisis de las bacterias en el cultivo o falsos negativos del mismo, como también se ha documentado en otros trabajos con *N. meningitidis* (4). También pueden deberse a falsos positivos de ME por contaminación en el momento de la toma de muestra o durante su procesamiento en el laboratorio.

Messacar *et al.* (5) compararon los resultados obtenidos con FilmArray con los correspondientes a cultivos bacterianos y los de enterovirus con los obtenidos por *Cepheid GeneXpert EV RT-PCR* y con *Luminex Multicode-RTx HSV-PCR* y a los de virus de herpes simple con los correspondientes a *Luminex Multicode-RTx HSV-PCR*; la correlación con los comparadores fue del 96%. El tiempo medio para obtener los resultados desde la toma de muestra con los comparadores fue de 13,3 h vs. 3 h con FilmArray.

Graf *et al.* (6) encontraron una correlación positiva del 92,5% de ME con 67 muestras positivas por PCR para virus o cultivo positivo para bacterias y, por otro lado, una correlación del 100% con 66 muestras negativas y una correlación total del 96,2%; en este trabajo no se incluyó ningún caso con *C. neoformans* o *C. gattii*. Con respecto a la etiología bacteriana, la coincidencia con el cultivo fue total, incluyendo 2 casos (2 cepas de *S. pneumoniae*) en las que no se observaron bacterias en la coloración de Gram.

Barros Domingues *et al.* (7) analizaron 436 muestras de LCR y el 60% de 25 resultados para bacterias, fue positivo sólo por ME (8 *S. pneumoniae*, 3 *N. meningitidis*, 1 *L. monocytogenes* y 3 *H. influenzae*). En todos los casos se presentaba una respuesta con neutrófilos, reducción de los niveles de glucosa y aumento de proteínas y de lactato en LCR; esto indica que posiblemente se deba a falsos negativos del cultivo más que a falsos positivos de ME. Otras 174 muestras fueron positivas para virus (77% enterovirus, 9% herpes virus 6, 6% herpes virus 2, 5% varicela zoster, 2% herpes virus 1 y 1% citomegalovirus) y 1 para *C. neoformans*.

Wootton *et al.* (8) estudiaron 48 pacientes (rango de edad de 3 meses a 82 años) con diagnóstico clínico de meningoencefalitis. El diagnóstico microbiológico de rutina identificó a un patógeno en 14 (29,2%) casos y el panel ME en 15 (31,2%) casos que incluyeron 8 enterovirus, 3 herpes virus 2, 3 varicela zoster, un herpes virus 1, 4 *S. pneumoniae* y 1 *C. neoformans/gattii*. Se detectaron coinfecciones en 6 (12,5%) casos que involucraron la detección de enterovirus, en todos ellos junto a varicela zoster (n=2), herpes virus 1 (n=1), herpes virus 2 (n=1), *C. neoformans/gattii* (n=1) y *S. pneumoniae* (n=1). El diagnóstico de rutina identificó a 5 casos (4 virus de West Nile y 1 *Histoplasma capsulatum*) que no están incluidos en la base de datos de ME y por lo tanto no fueron detectados. Dos de las cepas de *S. pneumoniae* no fueron identificadas por el cultivo y una correspondió a un paciente que estaba recibiendo antibióticos parenterales, otra cepa fue identificada por medio de antígeno urinario y por ME, pero no por cultivo.

Blaschke *et al.* (9) estudiaron 145 pacientes recién nacidos hasta 2 meses de edad con el panel ME, 92% de los cuales estaban hospitalizados, 85% se encontraban recibiendo antibióticos y el 49% aciclovir. En 37 casos (26%) se identificó un agente por ME, en tanto que la PCR convencional lo hizo en 21 casos (14%). En un caso se detectó *S. pneumoniae* que no fue aislado por cultivo y dado que el examen citoquímico era normal, se lo asumió como un falso positivo. La etiología viral se identificó por ME en la mayoría de los casos (n=37 virus en 36 casos); principalmente eran enterovirus (n=36, 97%); en tanto que la PCR convencional detectó virus en 21 casos (57%). Si bien todos los pacientes con enterovirus se encontraban internados, el 20% de ellos fueron dados de alta en menos de 24 h con el resultado de la PCR.

Soucek D *et al.* (10) estudiaron 33 pacientes con meningitis y hallaron una reducción significativa en el costo de antimicrobianos cuando los pacientes fueron manejados en base al resultado de ME, en comparación con los cuidados estándares. Incluso cuando se consideraron costos adicionales, el uso de ME no resultó más oneroso. Otros autores (11) (12) también demostraron que el panel ME es costo efectivo en reducir el tiempo de internación debido al resultado rápido.

En un reciente metaanálisis (13) que incluyó 8 estudios y 3059 pacientes y una revisión sistemática de la literatura con 13 publicaciones y 3764 pacientes, se encontró una sensibilidad del 90% (IC95% 86-93%) y una especificidad del 97% (IC95% 94-99%). Los falsos positivos se observaron en 4%, en primer lugar con *S. pneumoniae* (17,5%) y luego con *S. agalactiae* (15,4%); para el resto de los microorganismos estuvo en el orden del 5% o menos. Los falsos negativos estuvieron en el orden del 1,5% principalmente relacionados a *C. neoformans*. En este último caso la mayoría de los pacientes ya estaba con tratamiento antifúngico para este microorganismo y se los asignó como falsos negativos por comparación con la detección de antígenos (aunque el cultivo era negativo). La detección de antígeno puede permanecer positiva por largo tiempo luego de la negativización de los cultivos. Los autores concluyeron que el panel ME constituía una herramienta muy valiosa para el diagnóstico de meningoencefalitis.

Los datos de este trabajo son coincidentes con los de las publicaciones previas en términos de sensibilidad y de especificidad. Al igual que otros autores (7) (8) (9) (13), se detectó *S. pneumoniae* en tres casos más y *H. influenzae* en un caso más con el panel ME que con el cultivo. En los 4 casos los pacientes tenían un citoquímico alterado compatible con meningitis y además estaban recibiendo tratamiento con cefalosporinas de tercera generación en forma parenteral, por lo que se cree que se trató de falsos negativos del cultivo. También coincidiendo con otros autores (8), se detectaron coinfecciones que, en algunos casos, como el paciente que presentó una infección mixta por *S. pneumoniae* y enterovirus llevaron a cambios terapéuticos importantes (cobertura antibiótica para neumococo). Los datos presentados en el presente trabajo indican que el resultado obtenido en 1 h y comunicado inmediatamente al Servicio de Infectología tiene un alto impacto en la modificación de los esquemas terapéuticos, tanto frente a resultados positivos como negativos, lo que permite escalar o desescalar, respectivamente, la terapia antimicrobiana.

Dentro de las precauciones que se deben considerar, se puede mencionar a la interpretación de un resultado positivo para citomegalovirus o para herpes virus 6, dado que más probablemente se relacionen con una reactivación de una infección latente que con una infección activa. En estos casos es conveniente realizar estudios adicionales y tener en cuenta el estado inmuno-

lógico del paciente. También hay que tener precaución con los resultados inicialmente negativos para herpes virus 1 y 2 donde, frente a una fuerte sospecha, es conveniente repetir el *test* dentro de los 5 días o recurrir a otro método de PCR. Las muestras contaminadas con sangre pueden llevar a confusiones con respecto a si el microorganismo detectado corresponde a una meningitis o a una bacteriemia. Finalmente, se sugiere que para disminuir los falsos positivos se extremen las precauciones de antisepsia en la toma de muestra y posteriormente en el manejo de la muestra en el laboratorio (13).

Como puede observarse en la composición de la base de datos, no están incluidos los estafilococos ni otros bacilos gram negativos diferentes de *E. coli* que podrían ser importantes agentes de meningitis en pacientes con neurocirugía, con sistemas de derivación ventrículo peritoneal o ventrículo atrial o con traumatismo de cráneo o columna. El panel tampoco incluye a *Mycobacterium tuberculosis* que debe ser tenido en cuenta acorde a la epidemiología local.

Si bien en este trabajo se usó al cultivo bacteriano/micológico como comparador, no fue posible realizar PCR por una segunda metodología para el análisis de agentes virales.

En experiencia de los autores, el panel ME fue una herramienta muy útil en la detección de microorganismos de pacientes con meningoencefalitis (aún en aquellos que estaban bajo tratamiento antibiótico) con una correlación negativa con respecto al cultivo bacteriano/fúngico del 100%, lo que permitió adecuar la terapia antimicrobiana en un número importante de casos. Sin embargo, es necesario resaltar que es una herramienta complementaria al cultivo bacteriano dado que aún es necesario aislar al microorganismo responsable para conocer la sensibilidad antibiótica.

Fuentes de financiación

No se contó con ningún tipo de financiamiento externo.

Conflictos de intereses

Rolando Soloaga se desempeña como asesor científico de bioMérieux Argentina.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración prestada por las técnicas Karina Chazarreta, Marisa Torres, Mariela Riestra y Estela Olmedo.

Correspondencia

Dr. ROLANDO SOLOAGA
Cátulo Castillo 2975, 5C,
1261 CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, Argentina.
Correo electrónico: msoloaga@yahoo.com

Referencias bibliográficas

1. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, *et al.* Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39: 1267-84.
2. Swanson D. Meningitis. Pediatr Rev 2015 Dec; 36 (12): 514-24.
3. Leber A, Everhart K, Balada-Llasat J-M, Cullison 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 Sep; 54 (9): 2251-61.
4. Pardo J, Klinker K, Borgert S, Butler B, Rand K, Iovine N. Detection of *Neisseria meningitidis* from negative blood cultures and cerebrospinal fluid with the FilmArray Blood Culture Identification Panel. J Clin Microbiol 2014; 6: 2262-4.
5. Messacar K, Breazeale G, Robinson C, Dominguez S. Potential clinical impact of the FilmArray meningitis/encephalitis panel in children with suspected central nervous system infections. Diagn Microbiol Infect Dis 2016; 86 (1): 118-202.
6. Graf EH, Farquharson MV, Cardenas AM. Comparative evaluation of the FilmArray meningitis/encephalitis molecular panel in a pediatric population. Diagn Microbiol Infect Dis 2017; 87: 92-4.
7. Barros Domingues R, Vega Dos Santos M, Brunale Vilela de Moura Leite F, Senne C. FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) panel in the diagnosis of bacterial meningitis. Braz J Infect Dis 2019; 23 (6): 468-70.
8. Wooton S, Aguilera E, Salazar L, Hemmert A, Hasbun R. Enhancing pathogen identification in patients with meningitis and negative Gram stain using the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2016; 15: 26-9.
9. Blaschke AJ, Holmberg KM, Daly JA, Leber AL, Bard JD, Korgenski EK, *et al.* Retrospective evaluation of infants aged 1 to 60 days with residual cerebrospinal fluid (CSF) tested using the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel. J Clin Microbiol 2018 Jun 25; 56 (7): e00277-18.
10. 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. J Pharm Pract 2019 Feb; 32 (1): 36-40.
11. DiDiodato G, Bradbury N. Cerebrospinal fluid analysis with the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Molecular Panel reduces length of hospital stay in patients with suspected central nervous system infections. Open Forum Infect Dis 2019 Mar 5; 6 (4): ofz119.
12. Duff S, Hasbun R, Ginocchio CC, Balada-Llasat JM, Zimmer L, Bozzette SA. Economic analysis of rapid multiplex polymerase chain reaction testing for meningitis/encephalitis in pediatric patients. Future Microbiol 2018; 13: 617-29.
13. 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: 281-90.

Recibido: 11 de agosto de 2020

Aceptado: 2 de noviembre de 2020