



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 028-DETS-IETSI-2025
VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA PRUEBA PCR MULTIPLEX PARA EL
DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA MENINGITIS/ENCEFALITIS EN
ESSALUD**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y
EQUIPOS BIOMÉDICOS - SDEDMYEB**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Julio, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – subgerente, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.
3. Consuelo María Josefina Li Sing – directora, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.
4. Juan Rodrigo Vargas Fernández, profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
5. Guido Jean Pierre Bendezú Quispe, profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTOR CLÍNICO

- Jamitson Torres Aguilar, médico especialista en patología del Servicio de Microbiología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (HNASS)

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al dispositivo médico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Validez diagnóstica de la prueba PCR Multiplex para el diagnóstico etiológico de la meningitis/encefalitis en EsSalud. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 028-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

I. ANTECEDENTES

El presente dictamen se elaboró en el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 014-IETSI-ESSALUD-2024. Esta ETS tuvo como objetivo evaluar la validez diagnóstica del PCR multiplex para el diagnóstico de meningitis y encefalitis en EsSalud.

Con Nota N.º 029-SM-GADyT-HNASS-RPS-EsSalud-2024, el Dr. Jamitson Torres Aguilar, médico especialista en patología del Servicio de Microbiología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (HNASS), a través de la gerencia de la Red Prestacional Sabogal, solicita al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la evaluación de la tecnología sanitaria: "Kit completo de reactivos para la detección molecular por PCR Múltiplex para el diagnóstico de meningitis y encefalitis" para su incorporación al Petitorio de Patología Clínica y Anatomía Patológica de EsSalud. La solicitud está orientada a incorporar una tecnología para el diagnóstico de la meningitis/encefalitis en la institución, siendo este diagnóstico apremiante para orientar el manejo terapéutico.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de formular la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con el Dr. Jamitson Torres Aguilar y los representantes del equipo técnico del IETSI. En esta reunión se identificó que, actualmente, el diagnóstico de la meningitis/encefalitis en la institución se realiza a través de un cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), que es considerado el estándar de oro. Sin embargo, el cultivo tendría utilidad para detectar algunos agentes bacterianos y fúngicos, siendo poco útil para identificar etiologías virales. Específicamente en EsSalud, el especialista indica que solo se dispone de medios de cultivo de LCR para identificar bacterias. Además, señaló que, algunos pacientes podrían haber recibido medicación antimicrobiana previa a la realización del cultivo de LCR, lo que podría interferir con la identificación del patógeno causante de la meningitis/encefalitis con esta técnica. Siendo este último, un escenario clínico que se presenta en los establecimientos de salud de EsSalud. A partir de la revisión de la información proporcionada por el solicitante y la evidencia disponible en la literatura sobre el diagnóstico de la meningitis/encefalitis, se identificó que el cultivo de LCR continúa siendo la prueba de oro para el diagnóstico de meningitis/encefalitis de origen bacteriano o fúngico, mientras que la técnica de PCR puede utilizarse para detectar estos agentes causales, así como lo de etiología viral.

Dado que la meningitis/encefalitis puede ser causada por distintos agentes etiológicos (bacterias, virus, hongos), el especialista propone el empleo de la prueba de PCR Multiplex. A diferencia del cultivo y PCR de LCR, el PCR Multiplex permitiría detectar simultáneamente la presencia de los distintos tipos de agentes etiológicos de meningitis/encefalitis utilizando una única muestra de LCR. Con base en los aspectos discutidos con el especialista, se logró ajustar los términos de la pregunta PICO para garantizar la identificación de evidencia relevante sobre la validez diagnóstica del PCR

Multiplex para el diagnóstico etiológico de la meningitis/encefalitis en EsSalud. Así, la versión final de la pregunta PICO para la presente ETS fue la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes con cuadro clínico compatible con diagnóstico de meningitis o encefalitis
Intervención	PCR Multiplex en tiempo real anidada
Comparador	Cultivo de Líquido cefalorraquídeo* PCR de líquido cefalorraquídeo**
Outcome (Desenlace)	Sensibilidad Especificidad Valores Predictivos Tiempo para obtención de resultado

*Para meningitis bacterianas y fúngicas.

**Para meningitis virales, de acuerdo con el agente etiológico específico.

Dado que esta ETS evaluará evidencia proveniente de estudios de prueba diagnóstica, los estudios a incluir deberán emplear el estándar de oro (cultivo o PCR de líquido cefalorraquídeo) como grupo de referencia para el análisis e interpretación de resultados de la prueba en estudio (intervención y comparador de la PICO).

II. ASPECTOS GENERALES

La meningitis y la encefalitis son enfermedades neurológicas graves que afectan al sistema nervioso central y representan importantes problemas de salud pública a nivel mundial (World Health Organization 2021; 2025a). La meningitis se caracteriza por la inflamación de las meninges, mientras que la encefalitis genera inflamación del parénquima cerebral. Ambas condiciones pueden tener un origen infeccioso, siendo los virus, bacterias y, en menor medida, hongos y parásitos, los principales agentes etiológicos. Se estima que, a nivel mundial, hay más de 2.5 millones de casos de meningitis cada año, con aproximadamente 250 mil muertes atribuidas a esta enfermedad (World Health Organization 2021; 2025a), mientras que para la encefalitis se describe una incidencia de 1.3 a 13.8 casos por cada 100,000 habitantes al año (Duerlund, Nielsen, y Bodilsen 2025). La meningitis bacteriana, en particular, presenta una alta importancia debido a su letalidad, donde una de cada seis personas con esta condición fallece (World Health Organization 2025a; van Ettehoven et al. 2024).

Epidemiológicamente, la meningitis/encefalitis es más común en países de bajos y medianos ingresos, mientras que, en países de altos ingresos, la introducción de vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae tipo b*, *neumococo* y *meningococo* ha reducido significativamente la incidencia de meningitis, sobre todo las causadas por un agente bacteriano (World Health Organization 2025a). La meningitis se manifiesta a través de un espectro de signos y síntomas que, aunque variables, suelen indicar una afección grave que requiere atención médica inmediata. En su presentación más característica, la enfermedad puede evocar la tríada clásica de fiebre, rigidez de nuca y

alteración del estado mental; aunque esta combinación no está presente en todos los pacientes (Bijlsma et al. 2016; van de Beek et al. 2004). El dolor de cabeza intenso, a menudo descrito como pulsátil e incapacitante, constituye uno de los hallazgos más frecuentes, acompañado generalmente de fiebre elevada. La rigidez de nuca, resultado de la inflamación meníngea, limita la capacidad para flexionar el cuello, mientras que la alteración del estado mental puede variar desde la confusión leve hasta el coma profundo (Bijlsma et al. 2016; van de Beek et al. 2004). Otros signos neurológicos, como las convulsiones y los déficits focales, pueden presentarse y señalar complicaciones graves.

Debido al cuadro clínico descrito, es fundamental que los profesionales de la salud mantengan un alto índice de sospecha de un cuadro de meningitis/encefalitis. Adicionalmente, los pacientes que superaron el cuadro de meningitis/encefalitis pueden presentar secuelas que pueden variar en gravedad (uno de cada cinco personas presenta secuelas), incluyendo la pérdida auditiva, convulsiones o epilepsia, daño cerebral, debilidad en las extremidades o parálisis, problemas de visión (visión borrosa o pérdida parcial de la visión), dificultades en la coordinación, movimiento y equilibrio, hidrocefalia, así como problemas con la memoria y concentración, aprendizaje, dificultades con el habla y el lenguaje, problemas de comportamiento y emocionales, irritabilidad, ansiedad, depresión, entre otros (Schwitter et al. 2024; Lucas, Brouwer, y van de Beek 2016; World Health Organization 2025a). En el caso de las meningitis bacteriana puede adicionalmente acompañarse de sepsis, con daño tisular y gangrena (requiriendo amputaciones), problemas renales, articulares y óseos (como la artritis) (Runde, Anjum, y Hafner 2025).

El diagnóstico de la meningitis/encefalitis requiere de la sospecha clínica y una evaluación rápida de pruebas de laboratorio e imágenes. El diagnóstico clínico se basa en la presencia de signos y síntomas, incluyendo la tríada clásica de meningitis (fiebre [generalmente alta y de aparición repentina; en el 74% de los pacientes], cefalea [generalmente intensa; presente en el 80% de los pacientes] y rigidez de nuca [en el 70% a 80% de pacientes, más frecuentemente en los que presentan una infección bacteriana]), y otros síntomas comunes incluyendo la fotofobia, náuseas y vómitos (Aronin, Peduzzi, y Quagliarello 1998; Bijlsma et al. 2016; van de Beek et al. 2004). Posteriormente, se realizan pruebas de laboratorio y/o estudios de imagen, incluyendo hemocultivos, hemograma completo, pruebas de función renal y hepática, y medición de los niveles de glucosa sérica, útiles para evaluar el estado del paciente y descartar otras posibles causas de los síntomas. En la diferenciación clínica entre la meningitis y encefalitis, la presencia de déficits neurológicos focales y alteraciones del estado mental orientan hacia la encefalitis, mientras que la rigidez de cuello y la fotofobia son más comunes en la meningitis (Richie y Josephson 2015; Domínguez-Gil et al. 2020).

Para el diagnóstico definitivo de la meningitis/encefalitis es requerido el análisis del LCR obtenido realizando una punción lumbar. El análisis del LCR en pacientes con meningitis bacteriana típicamente presenta un aumento del número de glóbulos blancos (superior

a 1,000 células/ μ L, con predominio de neutrófilos), una disminución de la concentración de glucosa en el LCR con una relación de glucosa en el LCR con respecto a la glucosa sérica de ≤ 0.4 , así como una concentración de proteínas elevada (Heckenberg, Brouwer, y van de Beek 2014; Reguera 2014). Adicionalmente, se puede utilizar la tinción Gram del LCR para detectar un agente causal bacteriano (Taniguchi et al. 2020). Si bien la sintomatología clásica de la enfermedad es inespecífica y la celularidad y bioquímica del LCR ayudan a diferenciar una infección vírica de una bacteriana o fúngica, los resultados que estos brindan no son definitivos para la identificación del agente causal. En el caso específico de la encefalitis, la resonancia magnética es de utilidad diagnóstica para mostrar edema en el parénquima cerebral, lesiones focales (áreas específicas de inflamación) o sangrado (los pacientes con meningitis cursan con una imagen normal en la RM) (Richie y Josephson 2015; Domínguez-Gil et al. 2020).

El cultivo del LCR se considera el estándar de oro para el diagnóstico de la meningitis bacteriana y fúngica (World Health Organization 2021). En el diagnóstico de las infecciones virales del SNC, los cultivos son lentos y de bajo rendimiento por lo que las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han ido desplazando al cultivo, pero su uso permanece infrutilizado por su complejidad y disponibilidad limitada.

Estas limitaciones han estimulado el interés por sistemas basados en PCR multiplex, los cuales permiten la detección simultánea de múltiples patógenos a partir de una única muestra de LCR. Estos sistemas ofrecen resultados rápidos (en menos de dos horas), tienen alta sensibilidad y especificidad al no requerir microorganismos viables, y son relativamente fáciles de implementar en diversos entornos hospitalarios. Desde el punto de vista metodológico, el PCR multiplex emplea múltiples pares de cebadores (*primers*) en una sola reacción para amplificar secuencias específicas de distintos agentes etiológicos. En sistemas convencionales, la identificación de los productos amplificados puede realizarse mediante electroforesis en gel (a una temperatura de 55 a 60°C), observando bandas específicas para cada patógeno. Sin embargo, los sistemas automatizados más recientes, como el panel de meningitis/encefalitis BioFire® FilmArray®, utilizan tecnología de microfluidos y detección fluorescente integrada, lo que elimina la necesidad de pasos post-PCR como la electroforesis (Leber, Everhart, y Balada-Illasat 2016). Además, la capacidad del PCR multiplex para detectar ADN o ARN incluso cuando el agente ya no es viable lo hace particularmente útil en pacientes que han recibido tratamiento antimicrobiano previo (FrontLine Genomic 2021; Henegariu et al. 1997).

En EsSalud, el abordaje diagnóstico de pacientes con sospecha de meningitis o encefalitis se basa principalmente en el cultivo del LCR para la detección de agentes bacterianos. Sin embargo, no se cuenta con medios de cultivo para la detección de microorganismos causantes de infecciones fúngicas ni con pruebas de PCR en LCR para la identificación de etiologías virales. Dado que la meningitis y la encefalitis son condiciones clínicas de alta gravedad, la identificación temprana y precisa del agente causal resulta fundamental para iniciar un tratamiento específico, incluyendo, cuando

corresponda, el uso dirigido de antimicrobianos, lo cual puede contribuir significativamente a la reducción de la morbilidad, la duración de la hospitalización y los costos asociados a la atención médica. En EsSalud, cuando un paciente presenta un cuadro clínico compatible con meningitis/encefalitis, se le toma una muestra de LCR para cultivo e identificación de agente infeccioso causal y se inicia terapia antibiótica empírica hasta tener el resultado del cultivo, el cuál orienta el manejo terapéutico. El especialista señala que, en la institución, con los recursos actuales, no sería posible identificar a una infección por causa viral o fúngica al no disponerse de los insumos que permiten esta identificación. Asimismo, algunos pacientes podrían haber recibido terapia antibiótica previa a la toma de muestra de LCR, por lo que, al realizar un cultivo, es posible no obtener una identificación del agente patógeno (el uso previo de antibiótico interfiere con la identificación del agente causal de la meningitis/encefalitis con un cultivo de LCR). Por ello, el especialista indica que tecnologías recientes como el PCR Multiplex serían una opción para el diagnóstico de meningitis/encefalitis en la institución (permitiría la identificación simultánea, con una sola prueba, de diferentes agentes infecciosos [bacterias, virus, hongos] así como en pacientes que han recibido terapia antibiótica previa a la toma de muestra de LCR).

En Perú, se autorizó la inscripción en el registro sanitario de dos dispositivos denominados “FILMARRAY™ MENINGITIS/ENCEFALITIS (ME) PANEL, MARCA: FILMARRAY™” y “USADOS PARA DOSAJES SEROLOGICOS”, correspondiente a la prueba de PCR Multiplex para el diagnóstico de meningitis/encefalitis. El detalle de su registro por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se encuentra en la Tabla 2.

Tabla 2. Información del registro sanitario

Marca y modelo	Código	Representante	Fabricante	Origen	Vigencia
FILMARRAY™ MENINGITIS/ENCEFALITIS (ME) PANEL, MARCA: FILMARRAY™	DMDIV1 922E	SIMED PERU S.A.C.	BIOFIRE DIAGNOSTICS, LLC	Estados Unidos de América	06-05-2016 al 06-05-2026
USADOS PARA DOSAJES SEROLOGICOS.	DMDIV4 321E	GEN LAB DEL PERU S.A.C.	SEEGENE INC.	Corea	0-02-2022 al 20-02-2027

Fuente: consulta del Registro Sanitario de Dispositivos Médicos de (DIGEMID), realizada el 03 de abril de 2025.
Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsDispositivos/>

Según es referido en la solicitud de evaluación de la tecnología, el costo aproximado de la implementación de esta tecnología sanitaria es de 1600 soles por prueba, contándose con el recurso humano capacitado para el uso de esta tecnología sanitaria y con equipos propios y en cesión de uso requeridos para el uso de esta tecnología. De esta forma, el presente dictamen tuvo como finalidad evaluar la mejor evidencia disponible sobre la

validez diagnóstica del PCR multiplex para el diagnóstico del agente causal de meningitis/encefalitis en EsSalud.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar la mejor literatura disponible sobre la validez diagnóstica del PCR multiplex para el diagnóstico etiológico de meningitis/encefalitis en EsSalud.

Para ello, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en las bases de datos bibliográficas accesibles desde los sitios web PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Asimismo, para la identificación de literatura útil para la revisión y no identificable en las bases de datos bibliográficas previamente descritas, se realizó una búsqueda manual en Google Scholar (20 primeras páginas de resultados, 10 resultados por página) y en las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). Estas instituciones fueron: el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación (IETSI), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), el *Guidelines International Network* (GIN), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), el *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWIG, por sus siglas en alemán), y el *Hauté Autorité de Santé* (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en neurología e infectología, incluyendo a la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), la *British Infection Association* (BIA), la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), la *European Federation of Neurological Societies* (EFNS), la *European Neurological Society* (ENS) y la *Japanese Society of Neurology* (JSN). Por último, se realizó una búsqueda en los sitios web de *ClinicalTrials.gov* y el *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) para la identificación de estudios clínicos en curso o aún no publicados.

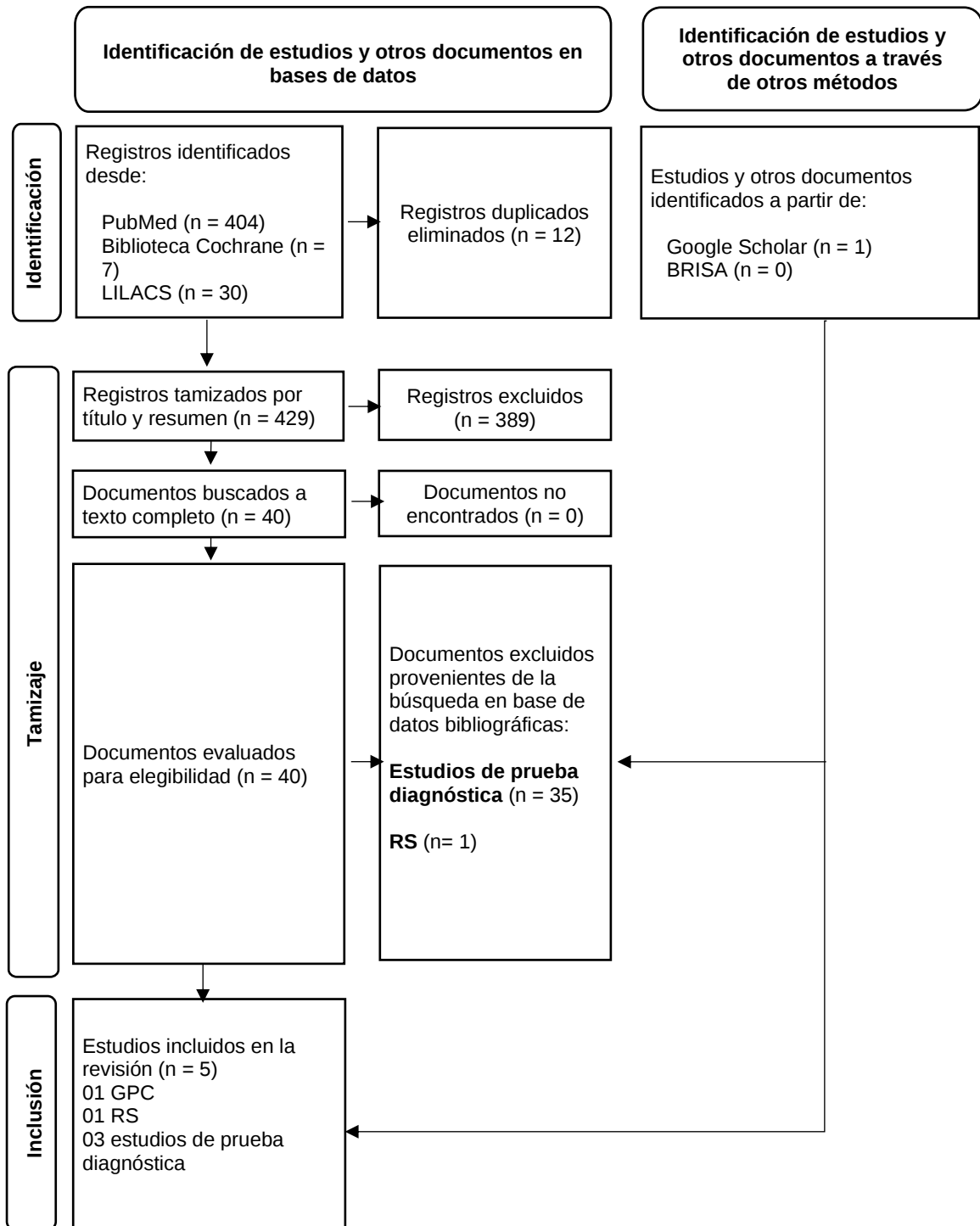
Los descriptores, estrategias de búsqueda y resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se detallan en las Tablas 1, 2 y 3 del Material Suplementario. La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase, tras obtener los resultados de las búsquedas en las bases de datos, dos evaluadores revisaron y seleccionaron de manera independiente los registros por título y resumen, utilizando el aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.ai/>). En caso de conflicto en esta fase, se revisó conjuntamente y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para decidir la inclusión

del estudio. En la segunda fase, el evaluador encargado realizó una revisión a texto completo de los registros seleccionados en la primera fase y efectuó la selección final de los estudios. El proceso de selección de la evidencia incluida en este dictamen se ilustra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Se priorizó la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y estudios de prueba diagnóstica, que evaluaron la validez diagnóstica del PCR multiplex para el diagnóstico del agente causal de meningitis/encefalitis. El análisis crítico de los documentos incluidos se describirá de forma narrativa, en el caso de las GPC, la evaluación de los dominios 3 y 6 (p. ej., rigor en la elaboración e independencia editorial) del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II). Para las RS, se describirá la evaluación de la calidad metodológica teniendo como pauta de referencia a la herramienta AMSTAR. Para los estudios de prueba diagnóstica, se evaluará la calidad metodológica con el instrumento QUADAS-2. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los registros, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de la evidencia



BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; GPC: Guía de Práctica Clínica; RS: Revisión sistemática. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica con fecha 28 de marzo de 2025, se incluyeron una GPC (World Health Organization 2025b), una RS (Trujillo-Gómez et al. 2022) y tres estudios prueba diagnóstica (L López-Amor, Escudero, y Fernández 2019; J Lindström et al. 2021; Schnuriger et al. 2022).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (World Health Organization 2025b), enfocada en el diagnóstico, tratamiento y atención de la meningitis. Para el desarrollo de esta GPC se siguió el enfoque GRADE¹. Las directrices de la GPC presentan dos tipos de orientación: recomendaciones (formuladas por el grupo elaborador de la guía [GEG] utilizando el enfoque GRADE y respaldadas por RS de la evidencia, con una evaluación formal de la certeza de la misma) y puntos de buenas prácticas (reflejan el consenso dentro del GEG de que los beneficios netos de adherirse al punto de buena práctica son amplios e inequívocos, y que sus implicaciones son de sentido común; representan situaciones en las que un amplio conjunto de evidencia indirecta, a menudo compuesta por varios conjuntos de evidencia vinculados entre sí en la vía causal, demuestra inequívocamente el beneficio neto de la acción recomendada, no realizándose RS de la evidencia).

La GPC de la OMS señala como punto de buena práctica, realizar el cultivo de LCR y las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos como el estándar de oro para identificar patógenos bacterianos en casos de sospecha de meningitis aguda. Esta práctica se basa en la experiencia clínica del GEG, enfatizando la necesidad de recolectar el LCR lo antes posible, ya que el rendimiento diagnóstico del cultivo disminuye significativamente tras el inicio del tratamiento antimicrobiano.

La GPC recomienda fuertemente la realización de pruebas moleculares basadas en PCR para patógenos relevantes en muestras de LCR (Recomendación fuerte; Baja certeza de la evidencia)². Para emitir esta recomendación, en el desarrollo de la GPC se identificaron estudios relevantes en la “Revisión de la evidencia para la investigación y el diagnóstico de la sospecha de meningitis bacteriana con parámetros del líquido cefalorraquídeo”, realizada para la guía del NICE sobre “Meningitis (bacteriana) y enfermedad meningocócica: reconocimiento, diagnóstico y tratamiento” al 9 de abril de 2024. Dos autores examinaron de forma independiente todos los títulos y resúmenes, y evaluaron su elegibilidad según los criterios de elegibilidad (empleo de PCR Multiplex).

¹ Calidad de la evidencia: Alta (el efecto real se acerca a la estimación del efecto), Moderado (es probable que el efecto real se acerque a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente), Bajo (el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto) y Muy bajo (Muy poca confianza en la estimación del efecto).

² Fuerza de la recomendación: Recomendación fuerte (la inmensa mayoría de los pacientes estarían de acuerdo con la acción recomendada, con poca variación en las preferencias individuales) y Recomendación débil (existe variación en las decisiones que tomarían las personas, incluso si están informadas sobre la intervención).

Con ello, identificaron 11 estudios como evidencia para emitir una recomendación sobre el PCR Multiplex, reportando los siguiente parámetros: *S. pneumoniae* (9 estudios/6137 pacientes; sensibilidad combinada: 98%, intervalo de confianza [IC] 95%: 93 a 100; evidencia de certeza baja; especificidad combinada: 99%, IC 95%: 99 a 100; evidencia de certeza moderada), *N. meningitidis* (7 estudios/4483 pacientes; sensibilidad combinada: 99%, IC 95%: 91 a 100; evidencia de certeza baja; especificidad combinada: 100%, IC 95%: 100 a 100; evidencia de certeza moderada), *H. influenzae tipo b* (5 estudios/3822 pacientes; sensibilidad combinada: 100 %, IC 95%: 97 a 100; evidencia de certeza baja; especificidad combinada: 96%, IC 95%: 87 a 100, evidencia de certeza moderada), *L. monocytogenes* (4 estudios/1510 pacientes; sensibilidad combinada: 100%, IC 95%: 70 a 100), evidencia de certeza baja; especificidad combinada: 100%, IC 95%: 100 a 100); evidencia de certeza moderada), *Streptococcus agalactiae* (4 estudios/2109 pacientes; sensibilidad combinada: 96%, IC 95%: 76% a 100%; evidencia de certeza baja; especificidad combinada: 100%, IC 95%: 100% a 100%; evidencia de certeza moderada) y *E. Coli* (4 estudios/3623 pacientes; sensibilidad combinado: 100%, IC 95%: 78 a 100; evidencia de certeza baja; especificidad combinada: 100%, IC 95%: 100 a 100; evidencia de certeza moderada). Adicionalmente, se describe que el grupo elaborador de la GPC revisó la RS de Trujillo-Gomez *et al.* (2022) como evidencia para emitir esta recomendación (mayor detalle de esta RS se presenta en este documento como parte del cuerpo de evidencia) . Por lo descrito, el GEG sugiere considerar tanto el uso de la PCR simple como de la PCR multiplex para el diagnóstico etiológico, siendo la elección final dependiente de la disponibilidad de recursos técnicos, humanos y de infraestructura en cada establecimiento de salud.

Esta GPC de la OMS, en su evaluación con los dominios de AGREE II presento una claridad en la descripción de los objetivos y el alcance de la GPC, definiéndose de forma precisa a la población objetivo (niños mayores de 1 mes, adolescentes y adultos con meningitis aguda adquirida en la comunidad), las intervenciones consideradas (diagnóstico, tratamiento y cuidados a largo plazo) para el desarrollo del documento, así como el público al que se dirige (profesionales de la salud y formuladores de políticas). Se señaló que, para el desarrollo de la GPC, se empleó una metodología sistemática basada en el manual de la OMS para el desarrollo de guías, la formación de grupos de trabajo, la declaración de conflictos de interés (no se reportó algún autor de la GPC con un conflicto de interés a ser comunicado), la identificación y síntesis de la evidencia (RS cuantitativas y cualitativas, enfoque GRADE) y el proceso de toma de decisiones. Adicionalmente, las recomendaciones están presentadas con su fuerza y el nivel de certeza de la evidencia, y se incluyen consideraciones de implementación y brechas de investigación. En la metodología de esta GPC se contó con un grupo de revisión externa.

De este modo, la GPC de la OMS para el diagnóstico, tratamiento y atención de la meningitis señala que el cultivo de LCR y las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos como un punto de buena práctica clínica para la identificación de patógenos bacterianos en casos de meningitis aguda. Esta buena práctica se basa en la experiencia clínica del grupo elaborador, indicándose que es apremiante la

recolección del LCR para optimizar el rendimiento diagnóstico debido a que este disminuye significativamente tras el inicio del tratamiento antimicrobiano. Además, la GPC recomienda el uso de pruebas moleculares basadas en PCR para la detección de patógenos relevantes en muestras de LCR. Se destaca la alta sensibilidad y especificidad de las PCR individuales para patógenos bacterianos comunes, aunque con un menor rendimiento para enterovirus. Respecto a la PCR multiplex, la GPC señala que un alto rendimiento diagnóstico, pero puede existir variabilidad de su sensibilidad y especificidad según el patógeno y el entorno. Por ello, la GPC indica que la elección entre PCR simple y multiplex se debe supeditar a la disponibilidad de recursos técnicos, humanos y de infraestructura en cada centro de salud. El desarrollo de esta GPC ha seguido el enfoque GRADE, habiendo sido evaluada de forma favorable en los dominios del AGREE II.

En la RS con metaanálisis de Trujillo-Gómez *et al.* (Trujillo-Gómez *et al.* 2022), se tuvo como objetivo determinar la precisión de la prueba diagnóstica del panel *FilmArray® Meningitis/Encephalitis* para el diagnóstico etiológico en pacientes con sospecha de infección del sistema nervioso central (meningitis/encefalitis). Se analizaron los resultados de 19 estudios, que equivalen a un total de 11,351 participantes (Arora *et al.* 2017; Bailu, Hua, y Xia 2019; Barnes, Gudina, y Berhane 2018; Boudet, Pantel, y Carles 2019; Chong y Kennedy 2021; Domingues *et al.* 2019; Eichinger *et al.* 2019; Ena, Afonso, y Bou 2021; Hanson, Slechta, y Killpack 2016; J Lindström *et al.* 2021; Leber, Everhart, y Balada-Illasat 2016; Leli, Gotta, y Vay 2019; L López-Amor, Escudero, y Fernández 2019; Peñata *et al.* 2020; Piccirilli, Chiereghin, y Gabrielli 2018; Radmard, Reid, y Ciryam 2019; Tarai y Das 2019; Vincent, Zandotti, y Baron 2020). Esta RS tuvo como criterios de inclusión a los estudios que reportaban información de los microorganismos detectados y datos sobre los verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN), y como criterios de exclusión a los estudios sin información clara sobre VP, VN, FP, FN y cuyos autores no respondieron al contacto por correo electrónico, aquellos que incluyeron solo pacientes inmunocomprometidos o pacientes con derivaciones ventriculoperitoneales (u otros dispositivos intracraneales). En los estudios incluidos se tuvo al cultivo de LCR para bacterias y PCR específica para virus como pruebas de referencia (estándar de oro).

Respecto a los resultados de sensibilidad y especificidad para cada agente patógeno, se obtuvieron los siguientes resultados: para todos los agentes bacterianos en general (15 estudios [n = 5545 pacientes]), se obtuvo una sensibilidad del 93.5% (IC 95%: 87.8 a 96.6) y especificidad de 99.1% (IC 95%: 98.3 a 99.6). Para *S. pneumoniae* (10 estudios [n = 5287 pacientes]), se obtuvo una sensibilidad de 93% (IC 95%: 83.3 a 97.2) y especificidad de 99.4% (IC 95%: 98.2 a 99.8). Para *H. influenzae* (7 estudios [n = 3176 pacientes]), se obtuvo una sensibilidad de 81.1% (IC 95%: 55.6–93.6) y una especificidad de 99.8% (IC 95%: 99.5 a 99.9). Para *S. agalactiae* (5 estudios [n = 2543 pacientes]), se obtuvo una sensibilidad de 81.4% (IC 95%: 52.3 a 94.6) y una especificidad de 99.4% (IC 95%: 97.7 a 99.9). Para *E. coli* (5 estudios [n = 2570 pacientes]), se obtuvo una sensibilidad de 76.3% (IC 95%: 47.6 a 91.9) y una

especificidad de 99.6% (IC 95%: 98.7 a 99.9). Para *N. meningitidis* (5 estudios [n = 1950 pacientes]), se obtuvo una sensibilidad de 84.4% (IC 95%: 53.9 a 96.2) y una especificidad de 99.1% (IC 95%: 98.8 a 99.9) y para *L. monocytogenes* (3 estudios [n = 550 pacientes]), se obtuvo una sensibilidad de 80.4% (IC 95%: 40.4 a 96.1) y una especificidad de 99.5% (IC 95%: 97.8 a 99.9).

En el caso de los patógenos virales, para Enterovirus (3 estudios [n = 6883 pacientes]) se obtuvo una sensibilidad de 99.8% (IC 95%: 86.1 a 97.4) y una especificidad de 99.9% (IC 95%: 99.7 a 100). Para virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) (3 estudios [n = 6883 pacientes]), se obtuvo una sensibilidad de 78.2% (IC 95%: 58.1 a 90.3) y una especificidad de 99.9% (IC 95%: 99.8 a 100). Para virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) (3 estudios [n = 6883 pacientes]), se obtuvo una sensibilidad de 94.5% (IC 95%: 84.2 a 98.2) y una especificidad de 99.9% (IC 95%: 99.8 a 100) y para virus de la varicela-zóster (VVZ) (4 estudios [n = 6897 pacientes]), se obtuvo una sensibilidad de 93.3% (IC 95%: 83.6 a 97.4) y una especificidad de 99.9% (IC 95%: 99.6 a 100).

Sobre esta RS con metaanálisis, en su evaluación utilizando el instrumento AMSTAR, se puede precisar que la revisión fue registrada prospectivamente en la base de datos PROSPERO (CRD42020139285), lo que señala que se disponía de un protocolo preespecificado. Asimismo, los autores realizaron búsquedas en Embase, Medline (vía Ovid) y Web of Science desde la concepción de las bases de datos hasta el 1 de septiembre de 2021, considerando el uso de búsquedas manuales utilizando las referencias de los estudios incluidos y literatura gris a través de *WorldWideScience*, *National Technical Information Service* (NTIS) y *OpenGrey*. Dos investigadores revisaron independientemente y por duplicado los títulos y resúmenes. Las referencias consideradas elegibles por al menos un revisor fueron seleccionadas para revisión de texto completo, los textos completos obtenidos fueron revisados independientemente y por duplicado por dos revisores y las discrepancias se resolvieron mediante discusión. Asimismo, la extracción de datos también fue realizada independientemente y por duplicado por dos investigadores. Como parte del desarrollo de la RS, se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos con la herramienta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) por dos investigadores, reportándose que la evidencia fue baja principalmente debido al alto riesgo de sesgo de los estudios. También realizaron análisis de sensibilidad restringiendo solo a estudios con tres o más criterios QUADAS juzgados como bajos, y con aquellos estudios que fueron juzgados como de bajo riesgo de sesgo en todos los criterios QUADAS, debido al no reporte de uso de antibióticos previo a la punción lumbar o porque no se definió de forma específica que se consideró como una sospecha clínica de meningitis (para la identificación de los pacientes). Asimismo, se evaluó la heterogeneidad entre estudios y se realizaron análisis de subgrupos en niños, LCR anormal (según las definiciones de los autores) y en pacientes con uso previo de antimicrobianos. También se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de los estudios con alto riesgo de sesgo en las estimaciones. No se realizó una evaluación del sesgo de publicación (los autores indican en el material suplementario de la RS que no realizaron una evaluación formal

del sesgo de publicación, pero que, a su conocimiento, no se sospecha que exista sesgo de publicación en esta área clínica). De igual forma los autores declararon que no hubo fuente de financiación para este estudio y los autores declararon no tener conflictos de intereses

De este modo, la RS con metaanálisis de Trujillo-Gómez *et al.* (2022), demostró una alta especificidad del PCR Multiplex para todos los agentes patógenos (bacterianos y virales), superando el 99% en la mayoría de los casos, lo que sugiere una baja tasa de falsos positivos. La sensibilidad fue también alta para la mayoría de los agentes bacterianos (en general, *S. pneumoniae*) y virales (Enterovirus, VHS-2, VVZ), indicando una buena capacidad para detectar verdaderos positivos. Sin embargo, se observaron sensibilidades más bajas para patógenos como *H. influenzae*, *S. agalactiae*, *E. coli*, *N. meningitidis*, *L. monocytogenes* y VHS-1, lo que podría implicar un riesgo de falsos negativos para estos agentes. La metodología de la RS fue robusta, con registro prospectivo en PROSPERO, búsquedas exhaustivas en múltiples bases de datos, revisión y extracción de datos duplicada e independiente, evaluación del riesgo de sesgo con QUADAS-2 (aunque la evidencia fue calificada como baja debido al alto riesgo de sesgo en los estudios primarios), análisis de sensibilidad para abordar el sesgo y la heterogeneidad, aunque no se evaluó el sesgo de publicación. Si bien la alta especificidad identificada es requerida para una prueba diagnóstica, las variaciones en la sensibilidad para algunos patógenos sugieren que, si bien la prueba es útil para confirmar la ausencia de la infección, su capacidad para descartar la presencia de algunos agentes específicos debe interpretarse con cautela, especialmente en contextos donde la prevalencia de dichos patógenos sea relevante. La calidad metodológica de la revisión sistemática, a pesar de las limitaciones inherentes a la calidad de los estudios primarios, refuerza la validez de sus hallazgos, proporcionando información valiosa para la toma de decisiones clínicas.

El estudio de López-Amor *et al.* (Lucía López-Amor *et al.* 2019), tuvo como objetivo evaluar el impacto clínico del panel *FilmArray® Meningitis/Encefalitis* en el diagnóstico de infecciones del sistema nervioso central y comparar los resultados con las técnicas microbiológicas convencionales. Para el estudio de validez diagnóstica, en este estudio se utilizó el cultivo de LCR para un agente bacteriológico y PCR para VHS-1. Se analizó la muestra de LCR de 21 pacientes con sospecha de meningitis/encefalitis ingresados consecutivamente en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de adultos de un hospital universitario de tercer nivel de atención. Se reportó una sensibilidad de 100% y especificidad de 90% para todo tipo de agente patógeno. El valor predictivo positivo (VPP) global fue del 91.7% y el valor predictivo negativo (VPN) global del 100%. Adicionalmente, se reportó una sensibilidad y especificidad del 100% y 92.3% para *Streptococcus pneumoniae*. Para este patógeno se presentó un VPP del 90% y un VPN del 100%. La mediana de tiempo hasta la obtención del resultado de *FilmArray®* fue de 2.9 horas (rango intercuartílico [RIC]: 2.1 a 3.8), mientras que para el cultivo incluyendo antibiograma fue de 45.1 horas (RIC: 38.9 a 587).

Con lo descrito del estudio de López-Amor *et al.*, (2019), se tendría que el PCR Multiplex demostró una sensibilidad global del 100% y una especificidad global del 90% para la detección de cualquier tipo de agente patógeno. Estos valores se complementaron con un VPP global del 91.7% y un VPN global del 100%. La sensibilidad del 100% indica que la prueba es buena para identificar a todos los pacientes que realmente tienen una infección. Es decir, si hay una infección presente, el PCR Multiplex la identificaría. Por otro lado, un VPN del 100% es particularmente valioso, dado que, si el PCR Multiplex da un resultado negativo, existe certeza que el paciente no tiene la infección por los patógenos incluidos en el panel, lo que puede evitar tratamientos innecesarios y permitir una desescalada rápida de las medidas de aislamiento, beneficiando directamente al paciente y optimizando los recursos hospitalarios. Para un patógeno específico como *Streptococcus pneumoniae*, un agente causal común y grave de meningitis, el rendimiento del PCR Multiplex es alto, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92.3%, un VPP del 90% y un VPN del 100%, lo que resalta la fiabilidad del resultado de la PCR Multiplex para detectar patógenos críticos. Adicionalmente, en el contexto de las infecciones del SNC, donde cada hora cuenta para prevenir daño neurológico permanente o incluso la muerte, la reducción drástica en el tiempo de diagnóstico para el PCR Multiplex comparado al cultivo de LCR es de utilidad al permitirle a los médicos tomar decisiones terapéuticas informadas de manera mucho más rápida, iniciar tratamientos dirigidos y optimizar el manejo del paciente de forma temprana.

El estudio de Lindstrom *et al.* (Johan Lindström *et al.* 2022), tuvo como objetivo evaluar el rendimiento del panel *FilmArray® Meningitis/Encefalitis* en comparación con los procedimientos de diagnóstico de rutina estándar (PCR cuantitativa en tiempo real para la detección de virus y cultivo de LCR o PCR para agentes bacterianos) en muestras de pacientes con infección evaluados en el Laboratorio de Microbiología Clínica del Hospital Universitario Sahlgrenska, Suecia entre el 13 de abril de 2017 al 10 de febrero de 2020. Se analizaron un total de 4,199 muestras de LCR. Como resultado, para los agentes virales, se reportó una sensibilidad para el enterovirus de 89.3% (IC 95%: 82.5 a 93.7) y especificidad de 100% (IC 95%: 99.9 a 100). Para el VHS-1, se reportó una sensibilidad de 82.4% (IC 95%: 59.0 a 93.8) y especificidad de 100% (IC 95%: 99.8 a 100). Para VHS-2 se reportó una sensibilidad de 95.1% (IC 95%: 83.9 a 99.1) y especificidad de 100% (IC 95%: 99.9 a 100). Para el VVZ se reportó una sensibilidad de 95.1% (IC 95%: 86.5 a 98.7) y especificidad de 100% (IC 95%: 99.9 a 100). Para *Citomegalovirus*, se reportó una especificidad de 100% (IC 95%: 99.9 a 100). Para el virus del herpes humano 6 (VHH-6), se reportó una especificidad de 99.9% (IC 95%: 99.7 a 99.9). Para el *Parechovirus* humano, se reportó una especificidad de 100% (IC 95%: 99.9 a 100.0). Respecto a los VPP y VPN, estos serían de 99.1% y 99.7% para enterovirus, 94.1% y 99.9% para VHS-1, 97.6% y 99.9% para VHS-2 y 98.3% y 99.9% para VVZ (los valores de VPP y VPN fueron calculados por el equipo técnico IETSI a partir de los datos disponibles en el estudio de Lindstrom *et al.*).³ En el caso de la

³ Para el cálculo de los VPP y VPN se utilizaron las siguiente fórmulas:

-VPP=VP/(VP+FP)

-VPN=VN/(VN+FN)

detección de agentes bacterianos, se reportó para *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus agalactiae* una especificidad de 100% (IC 95%: 99.9 a 100). En el caso de *Streptococcus pneumoniae*, se reportó una especificidad de 99.8% (IC 95%: 99.6 a 99.9). En el caso de etiologías fúngicas, para *Cryptococcus sp.*, se reportó una especificidad de 100% (IC 95%: 99.9 a 100). Se reportaron VPP $\geq 99\%$ para todos los virus detectados por ambas técnicas (PCR Multiplex y PCR específicas), excepto para HVS-1 por ensayo específico (83.3%), y HSV-2 y VZV por PCR Multiplex (87.5% y 88.9%, respectivamente). Asimismo, se reportaron VPN de $\geq 99\%$ para todos los virus detectados por ambas técnicas, excepto para Enterovirus (EV) por PCR Multiplex (96.6%).

Con base en los resultados del estudio de Lindstrom *et al.* (2022), el PCR Multiplex sería una herramienta diagnóstica altamente específica para la identificación de patógenos causantes de meningitis/encefalitis. Se identificó una especificidad del 100% observada para la mayoría de los agentes virales (Enterovirus, VHS-1, VHS-2, VVZ, Citomegalovirus y Parechovirus humano), así como para varios agentes bacterianos (*Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*) y el agente fúngico *Cryptococcus sp.* Aunque las sensibilidades para algunos virus como el Enterovirus (89.3%), VHS-1 (82.4%), VHS-2 (95.1%) y VVZ (95.1%) son ligeramente variables, los VPP generalmente altos ($\geq 99\%$ para la mayoría de los virus, con algunas excepciones) y los VPN consistentemente elevados ($\geq 99\%$ para la mayoría de los virus, con una excepción para Enterovirus) indicarían una adecuada utilidad clínica del PCR Multiplex. Los hallazgos reportados en este estudio sugieren que un resultado positivo es altamente indicativo de una infección real, mientras que un resultado negativo es muy fiable para descartar la presencia de la mayoría de los patógenos incluidos en el panel de patógenos del PCR Multiplex, lo que puede guiar decisiones terapéuticas y de manejo del paciente de manera efectiva.

El estudio de Schnuriger *et al.* (Schnuriger *et al.* 2022), tuvo como objetivo evaluar la precisión diagnóstica y el rendimiento del panel *FilmArray® Meningitis/Encefalitis* en comparación con las técnicas de bacteriología (cultivo de LCR) y virología (PCR viral específica) de rutina estándar para el cuidado óptimo de pacientes pediátricos y adultos atendidos en un grupo hospitalario universitario de París, Francia. Las muestras de LCR analizadas se obtuvieron de pacientes adultos o pediátricos con síntomas neurológicos sugestivos de meningitis/encefalitis y que acudían a un servicio de urgencias en este grupo hospitalario. Se analizaron un total de 1,744 muestras de LCR de 1,680 pacientes. Como resultados, para el caso de agentes virales, se reportó para el Enterovirus una sensibilidad del 89.7% y especificidad del 99.9%. Para VHS-1 se reportó una sensibilidad del 75% y una especificidad del 99.6%. Para VHS-2 se reportó una sensibilidad del 87.5% y una especificidad del 100%. Para el VVZ, se reportó una sensibilidad del 88.9% y especificidad del 99.4%. Para *Citomegalovirus* se reportó una sensibilidad del 100% y especificidad del 100%. Para VHH-6, se reportó una sensibilidad

del 100% y especificidad del 100%. Para *Parechovirus humano*, se reportó una sensibilidad del 92.9% y una especificidad del 99.5%. Para el caso de detección de agentes bacterianos, se reportó para *Escherichia coli* una sensibilidad del 100% y especificidad del 99.9%, para *Haemophilus influenzae*, una sensibilidad del 0% y especificidad del 100%, para *Listeria monocytogenes*, una sensibilidad del 100% y especificidad del 99.9%, para *Neisseria meningitidis*, una sensibilidad del 100% y especificidad del 99.9%, para *Streptococcus agalactiae*, una sensibilidad del 100% y especificidad del 99.9%. En el caso de *Streptococcus pneumoniae*, se reportó una sensibilidad del 75% y especificidad del 99.8%.

Con ello, el estudio de Schnuriger *et al.* (2022) demuestra en sus resultados que el PCR Multiplex es una herramienta diagnóstica de alta especificidad para una amplia gama de patógenos virales y bacterianos, lo que lo convierte en un método fiable para la confirmación de la presencia de estos agentes. Para los agentes virales, el PCR Multiplex presenta valores como prueba diagnóstica en su mayoría superiores al 99% (particularmente evidente para patógenos como el Citomegalovirus y el VHH-6, donde se alcanzó una especificidad y sensibilidad del 100%). Para otros virus prevalentes como el Enterovirus, VHS-1, VHS-2, y el VVZ, la especificidad se mantuvo alta ($\geq 99.4\%$). Si bien la sensibilidad para algunos virus como VHS-1 (75%) y VHS-2 (87.5%) fue menor, la elevada especificidad garantiza que un resultado positivo viral es altamente predictivo de una infección real, minimizando los falsos positivos y la consecuente administración de terapias innecesarias. La sensibilidad para Enterovirus (89.7%) y *Parechovirus humano* (92.9%) también sugiere una buena capacidad de detección. En cuanto a los agentes bacterianos, el panel muestra un desempeño diagnóstico destacable para la mayoría de los patógenos de meningitis bacteriana aguda. Se observó una sensibilidad y especificidad del 100% y 99.9%, respectivamente; para bacterias clínicamente relevantes como *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, y *Streptococcus agalactiae*. Estos resultados sugieren que el PCR Multiplex es eficaz en la identificación de estas infecciones bacterianas. Sin embargo, el hallazgo de una sensibilidad del 0% para *Haemophilus influenzae* indicaría una limitación crítica del panel para la detección de este patógeno particular. La sensibilidad del 75% para *Streptococcus pneumoniae*, aunque acompañada de una alta especificidad (99.8%), también resalta una posible área de mejora en la detección de este agente etiológico de meningitis bacteriana con el PCR Multiplex.

Respecto a la evaluación de la calidad de los estudios de prueba diagnóstica incluidos (realizada con el instrumento QUADAS-2), en cuanto al Dominio 1 de este instrumento (selección de los participantes), los tres estudios identificados, describen los métodos de selección de los participantes, siendo que el enrolamiento de los participantes fue consecutivo (no aleatorio) y en la lectura crítica de los documentos, no se identificaron exclusiones inapropiadas. El instrumento QUADAS-2 señala que, en estudios de prueba diagnóstica, los diseños prospectivos con enrolamiento consecutivo o aleatorizado son preferibles; dado que otros diseños (p.ej., casos y controles) introducen riesgo de sesgo de selección. Además, los diseños que permiten conocer la presencia de la condición

de interés antes del enrolamiento podrían afectar (sobreestimar) la precisión de los estimados de las pruebas diagnósticas en evaluación. Por lo expuesto, los diseños empleados en los estudios incluidos en esta ETS fueron útiles para evaluar las pruebas en investigación. Si bien ninguno de los estudios incluidos presentó el flujograma de la selección de los participantes del estudio (lo cual es recomendado reportar según se describe en QUADAS-2), en los tres manuscritos se detalla la información necesaria respecto a la selección de participantes, no identificándose exclusiones inadecuadas o injustificadas de participantes en los estudios evaluados.

Para el Dominio 2 de QUADAS-2 (prueba índice), para los estudios de Schnuriger *et al.*, López-Amor *et al.* y Lindström *et al.*, se indica que la evaluación del panel FilmArray® Meningitis/Encefalitis con la prueba índice y el estándar de oro se realizó en simultáneo. Asimismo, en los estudios evaluados se describe información sobre el procedimiento de las pruebas en evaluación (toma de muestra, técnicas, equipos/insumos empleados), indicando que el panel *FilmArray® Meningitis/Encefalitis* se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Si bien ninguno de los tres estudios evaluados especifica si la interpretación de los resultados del panel *FilmArray® Meningitis/Encefalitis* se realizó de manera ciega al resultado del estándar de referencia, es poco probable que el conocimiento previo de este último haya influido en la interpretación de la prueba índice. Esto se debe a que la interpretación del *FilmArray® ME Panel* es completamente automatizada, siguiendo una metodología estandarizada que no depende del juicio del operador.

Para el Dominio 3 del instrumento (prueba de referencia), en todos los estudios, se utilizaron estándares de oro actuales para la identificación de patógenos. Para la detección bacteriana, los estudios usaron cultivo bacteriano y PCR 16S rRNA. Para la detección viral, se empleó PCR o PCR en tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés) específicas para virus como enterovirus, HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, VHH-6, y *Parechovirus humano*. En el caso de *Cryptococcus neoformans/gattii*, la confirmación se realizó mediante microscopía directa, cultivo y análisis de antígeno criptocócico en LCR. Por lo expuesto, se tiene certeza de que la clasificación de la condición objetivo fue correcta. Para el Dominio 4 (flujo y tiempo), el intervalo de tiempo para las tomas de pruebas índice y del estándar de referencia es apropiado y todos los pacientes incluidos en los análisis tuvieron resultados del estándar de referencia. En el análisis crítico de los estudios incluidos como evidencia (tres estudios de pruebas diagnósticas), no se identificaron elementos que sugieran la presencia de sesgos importantes relacionados con el flujo de pacientes, la selección de la muestra o la aplicación e interpretación de las pruebas. En conjunto, no se observaron limitaciones metodológicas significativas que comprometan la validez interna de los estudios ni que restrinjan la aplicabilidad de sus resultados en el contexto de la presente evaluación.

De esta forma, la evidencia identificada para la pregunta PICO de interés presenta las recomendaciones de una GPC de la OMS y los resultados de una RS con metaanálisis de estudios de validez de prueba diagnóstica PCR Multiplex para el diagnóstico

etiológico de infecciones del sistema nervioso central, así como estudios de prueba diagnóstica individuales que evalúan el rendimiento del PCR Multiplex. Respecto a las limitaciones de la evidencia disponible, la RS de Trujillo-Gómez *et al.* reportó que la evidencia de los estudios incluidos fue de baja calidad principalmente debido al alto riesgo de sesgo, a menudo por la falta de reporte sobre el uso previo de antibióticos antes de la punción lumbar o la definición específica de sospecha clínica de meningitis.

Los estudios individuales de prueba diagnóstica (López-Amor *et al.*, Lindström *et al.*, y Schnuriger *et al.*) presentan limitaciones en cuanto a la descripción metodológica sobre si la interpretación de los resultados del PCR Multiplex se realizó de manera ciega al resultado del estándar de referencia. No obstante, dado que la interpretación del PCR Multiplex es completamente automatizada y no depende del juicio del operador, es razonable asumir que el conocimiento previo del resultado del estándar de oro no habría influido en la interpretación de la prueba índice. Si bien los casos descritos podrían introducir sesgos, se debe precisar también que, considerando los valores altos de sensibilidad y especificidad reportados, el empleo previo de antibióticos no constituiría una limitante para el empleo e interpretación de los resultados de la prueba índice, siendo que este es un contexto preliminarmente descrito como útil en el abordaje terapéutico de un paciente con sospecha de meningitis/encefalitis (en pacientes previamente tratados puede no lograrse obtener un cultivo, situación que no influiría al emplear el PCR Multiplex). Respecto a la evaluación de la calidad de los estudios de prueba diagnóstica individuales (López-Amor *et al.*, Lindström *et al.*, y Schnuriger *et al.*), el análisis crítico no identificó problemas mayores respecto a los sesgos potenciales que limitarían el uso o la interpretación de sus resultados.

Si bien la evidencia disponible indica que el uso del PCR Multiplex presenta valores adecuados como prueba diagnóstica para varios patógenos causantes de meningitis (con una especificidad cercana al 100%, lo que minimiza la probabilidad de falsos positivos y refuerza su utilidad como herramienta diagnóstica), esta alta especificidad observada en la mayoría de los patógenos analizados, tanto virales como bacterianos, no se mantiene uniforme para todos los patógenos evaluados. Por ejemplo, en el estudio de Schnuriger *et al.*, se reportaron sensibilidades más bajas para algunos patógenos clave, como el VHS-1 (75%) y *Streptococcus pneumoniae* (75%), y una notable sensibilidad del 0% para *Haemophilus influenzae*. Esta variabilidad en la sensibilidad, y por ende en el VPN para ciertos patógenos, implica que, si bien la prueba es útil para descartar una amplia gama de infecciones (como lo demuestra el VPN del 100% para todo tipo de agente en el estudio de López-Amor *et al.*), un resultado negativo no descarta por completo la presencia de patógenos específicos para los que la sensibilidad es baja. Por lo tanto, la utilidad global del PCR Multiplex debe interpretarse no solo en función de su sensibilidad y especificidad, sino también considerando la prevalencia de los patógenos en el contexto epidemiológico local y clínico donde se aplique la prueba. En regiones o situaciones donde la prevalencia de patógenos con menor sensibilidad en el panel (como *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidades del 0% y 75% respectivamente) sea considerable, es

fundamental que los clínicos sean conscientes de estas limitaciones. En estos escenarios, la prueba PCR Multiplex, aunque sigue siendo valiosa por su rapidez y alta especificidad para otros patógenos, podría requerir ser complementada con métodos diagnósticos convencionales o interpretarse con mayor cautela para evitar un diagnóstico erróneo o un retraso en el tratamiento de infecciones causadas por estos agentes menos detectables por el panel.

Otro punto por señalar sobre el empleo del PCR Multiplex es que brindaría una reducción de los tiempos de diagnóstico en comparación con el cultivo, lo que podría impactar en la optimización del tratamiento antimicrobiano y mejorar los resultados clínicos. Por ejemplo, el estudio de López-Amor *et al.* reportó una mediana de tiempo para la obtención del resultado del PCR Multiplex de 2.9 horas, mientras que, para el cultivo (incluyendo antibiograma), fue de 45.1 horas. Si bien la GPC de la OMS (2025) reconoce al cultivo de LCR y las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos como el estándar de oro, este organismo internacional hace énfasis en la realización de pruebas moleculares basadas en PCR como una recomendación fuerte, indicando que la elección entre PCR simple y multiplex debe basarse en los recursos disponibles. Con ello, la rapidez en el diagnóstico que ofrece el PCR multiplex podría ser particularmente útil en entornos donde la infraestructura para la realización de cultivos es limitada o cuando es requerido la información etiológica con inmediatez para la toma de decisiones clínicas oportunas y la implementación de un tratamiento dirigido (como es el caso de los pacientes con meningitis/encefalitis) (McDonald *et al.* 2020; Si *et al.* 2022; Serapide *et al.* 2025).

En EsSalud, a los pacientes con el diagnóstico de meningitis/encefalitis se les extrae una muestra de LCR para el estudio morfoquímico, tinción Gram y cultivo para la identificación del agente patógeno causante de la infección. Dado que el PCR Multiplex permite estudiar de forma simultánea distintos agentes causantes de meningitis/encefalitis, su utilización podría ser una herramienta diagnóstica útil, debido a su alta sensibilidad y especificidad en la identificación de distintos agentes patógenos. Adicionalmente, esta identificación simultánea que brinda el PCR Multiplex tiene el beneficio de ser rápida, de esta forma, se identifica en una sola reacción la presencia de alguno de los agentes causales de meningitis, lo que permite tener un diagnóstico etiológico temprano en comparación con los métodos tradicionales que requieren pruebas individuales para cada patógeno y más tiempo para la obtención del resultado. Lo descrito, indicaría que el empleo del PCR Multiplex permitiría indicar un tratamiento específico (acorde al agente etiológico identificado) de forma temprana, lo que es crucial para mejorar el pronóstico de la meningitis y reducir la morbilidad y secuelas atribuibles a esta condición clínica, así como reducir los costos sanitarios y de hospitalización atribuibles a un tratamiento no efectivo según el agente etiológico (World Health Organization 2021). Otro punto para considerar sobre el uso del PCR multiplex para el diagnóstico etiológico de la meningitis/encefalitis es que, al evaluarse en simultáneo distintos agentes patógenos (virales, bacterianos), se puede reducir el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro (evitar su indicación o suspender su uso)

en casos de meningitis viral, lo cual es de importancia en el contexto actual del problema de salud global de la resistencia antimicrobiana (Choi et al. 2021). Adicionalmente, la PCR multiplex puede identificar microorganismos de difícil o lento cultivo, así como en escenarios de baja carga microbiana en LCR, lo que brindaría un beneficio adicional para el diagnóstico del agente etiológico de la meningitis/encefalitis en contextos no favorables para la realización de cultivo (lo que repercute en desenlaces clínicos para el paciente).

Los aspectos a tomar en cuenta para el uso del PCR Multiplex para el diagnóstico etiológico de la meningitis/encefalitis son los siguientes: i) En EsSalud, para el diagnóstico de meningitis/encefalitis se dispone del cultivo de LCR, siendo esta técnica únicamente útil cuando el agente etiológico es de origen bacteriano, no considerando otros posibles agentes (virales, hongos), ii) la GPC de la OMS indica que, en pacientes con sospecha de meningitis aguda, se debe realizar pruebas basadas en PCR en LCR para identificar patógenos relevantes, incluyendo el uso del PCR Multiplex, iii) La RS incluida reportó una alta especificidad del PCR Multiplex para todos los agentes patógenos (bacterianos y virales), superando el 99% en la mayoría de los casos, lo que sugiere una baja tasa de falsos positivos, iv) Los estudios de prueba diagnóstica encuentran alta concordancia entre el resultado del PCR Multiplex y el cultivo de LCR (en el caso de bacterias) y la identificación específica de agente etiológico por PCR (para virus), v) el uso del PCR Multiplex para el diagnóstico etiológico de la meningitis/encefalitis brindaría un resultado en menor tiempo que con técnicas como el cultivo, lo que brinda un beneficio adicional para poder brindar una terapia más específica (acorde al agente etiológico identificado).

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el Instituto de Tecnologías en Salud e Investigación — IETSI, aprueba el uso del PCR multiplex para el diagnóstico etiológico de la meningitis/encefalitis en EsSalud.

VII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aronin, S. I., P. Peduzzi, y V. J. Quagliarello. 1998. «Community-Acquired Bacterial Meningitis: Risk Stratification for Adverse Clinical Outcome and Effect of Antibiotic Timing». *Annals of Internal Medicine* 129 (11): 862-69. https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-11_part_1-199812010-00004.
- Arora, HS, BI Asmar, H Salimnia, P Agarwal, S Chawla, y N Abdel-Haq. 2017. «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* 36 (7): 685-87.
- Bailu, D, C Hua, y Y Xia. 2019. «Evaluation of the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the detection of bacteria and yeast in Chinese children». *Ann Transl Med* 7 (18): 437.
- Barnes, GK, EK Gudina, y M Berhane. 2018. «New molecular tools for meningitis diagnostics in ethiopia a necessary step towards improving antimicrobial prescription». *BMC Infect Dis* 18 (1): 684.
- Beek, Diederik van de, Jan de Gans, Lodewijk Spanjaard, Martijn Weisfelt, Johannes B. Reitsma, y Marinus Vermeulen. 2004. «Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis». *The New England Journal of Medicine* 351 (18): 1849-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040845>.
- Bijlsma, Merijn W., Matthijs C. Brouwer, E. Soemirien Kasanmoentalib, Anne T. Kloek, Marjolein J. Lucas, Michael W. Tanck, Arie van der Ende, y Diederik van de Beek. 2016. «Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults in the Netherlands, 2006-14: A Prospective Cohort Study». *The Lancet. Infectious Diseases* 16 (3): 339-47. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00430-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00430-2).
- Boudet, A, A Pantel, y MJ Carles. 2019. «A review of a 13-month period of FilmArray Meningitis/Encephalitis panel implementation as a first-line diagnosis tool at a university hospital». *PLoS One* 14 (10): 1-14.
- Choi, Justin J, Lars F Westblade, Lee S Gottesdiener, Kyle Liang, Han A Li, Graham T Wehmeyer, Marshall J Glesby, y Matthew S Simon. 2021. «Impact of a Multiplex Polymerase Chain Reaction Panel on Duration of Empiric Antibiotic Therapy in Suspected Bacterial Meningitis». *Open Forum Infectious Diseases* 8 (10): ofab467. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab467>.
- Chong, BSW, y KJ Kennedy. 2021. «Comparison of a commercial real-time PCR panel to routine laboratory methods for the diagnosis of meningitis-encephalitis». *Pathology* 53 (5): 635-38.
- Domingues, RB, MV dos Santos, FBVM de Leite, y C Senne. 2019. «FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) panel in the diagnosis of bacterial meningitis». *Braz J Infect Dis* 23 (6): 468-70.
- Domínguez-Gil, Marta, Arturo Artero, José Antonio Oteo, y José María Eiros. 2020. «Virología: diagnóstico síndrome de meningitis y encefalitis». *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 38 (enero):19-23. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.004>.

- Duerlund, Lærke Storgaard, Henrik Nielsen, y Jacob Bodilsen. 2025. «Current epidemiology of infectious encephalitis: a narrative review». *Clinical Microbiology and Infection* 31 (4): 515-21. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.12.025>.
- Eichinger, A, A Hagen, M Meyer-Bühn, y J Huebner. 2019. «Clinical benefits of introducing real-time multiplex PCR for cerebrospinal fluid as routine diagnostic at a tertiary care pediatric center». *Infection* 47 IS-1:51-58.
- Ena, J, R Afonso, y M Bou. 2021. «Evaluation of FilmArray ME panel for the rapid diagnosis of meningitis-encephalitis in emergency». *Intern Emerg Med* 16:1289-95.
- Ettekoven, Cornelis N. van, Fabian D. Liechti, Matthijs C. Brouwer, Merijn W. Bijlsma, y Diederik van de Beek. 2024. «Global Case Fatality of Bacterial Meningitis During an 80-Year Period: A Systematic Review and Meta-Analysis». *JAMA Network Open* 7 (8): e2424802. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.24802>.
- FrontLine Genomic. 2021. «What is multiplex PCR?» 2021.
- Hanson, KE, ES Slechta, y JA Killpack. 2016. «Preclinical assessment of a fully automated multiplex PCR panel for detection of central nervous system pathogens». *J Clin Microbiol* 54 (3): 785-87.
- Heckenberg, Sebastiaan G. B., Matthijs C. Brouwer, y Diederik van de Beek. 2014. «Bacterial Meningitis». *Handbook of Clinical Neurology* 121:1361-75. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4088-7.00093-6>.
- Henegariu, O., N. A. Heerema, S. R. Dlouhy, G. H. Vance, y P. H. Vogt. 1997. «Multiplex PCR: Critical Parameters and Step-by-Step Protocol». *BioTechniques* 23 (3): 504-11. <https://doi.org/10.2144/97233rr01>.
- Leber, AL, K Everhart, y J Balada-Illasat. 2016. «Multicenter evaluation of BioFire FilmArray meningitis /encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens». *J Clin Microbiol* 54 (9): 2251-61.
- Leli, C, F Gotta, y D Vay. 2019. «Diagnostic accuracy of a commercial multiplex PCR for the diagnosis of meningitis and encephalitis in an italian general hospital». *Infez Med* 27 (2): 141-48.
- Lindström, J, K Elfving, M Lindh, J Westin, y M Studahl. 2021. «Assessment of the FilmArray ME panel in 4199 consecutively tested cerebrospinal fluid samples». *Clin Microbiol Infect*.
- Lindström, Johan, Kristina Elfving, Magnus Lindh, Johan Westin, y Marie Studahl. 2022. «Assessment of the FilmArray ME Panel in 4199 Consecutively Tested Cerebrospinal Fluid Samples». *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 28 (1): 79-84. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.017>.
- López-Amor, L, D Escudero, y J Fernández. 2019. «Diagnóstico de meningitis/encefalitis en UCI con sistema de PCR múltiple. ¿Es tiempo de cambio?» *Rev Esp Quimioter* 32 (3): 246-53.
- López-Amor, Lucía, Dolores Escudero, Javier Fernández, Lorena Martín-Iglesias, Lucía Viña, Jonathan Fernández-Suárez, Álvaro Leal-Negredo, et al. 2019. «Diagnóstico de meningitis/encefalitis en UCI con sistema de PCR múltiple. ¿Es tiempo de

- cambio?» *Revista Española de Quimioterapia* 32 (3): 246-53.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6609945/>.
- Lucas, Marjolein J., Matthijs C. Brouwer, y Diederik van de Beek. 2016. «Neurological Sequelae of Bacterial Meningitis». *The Journal of Infection* 73 (1): 18-27.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.009>.
- McDonald, Danielle, Christina Gagliardo, Stephanie Chiu, y M. Cecilia Di Pentima. 2020. «Impact of a Rapid Diagnostic Meningitis/Encephalitis Panel on Antimicrobial Use and Clinical Outcomes in Children». *Antibiotics* 9 (11): 822.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics9110822>.
- Peñata, A, S Mesa, A Leal, T Castaño, J Bustamante, y S Ospina. 2020. «Molecular diagnosis of meningitis and meningoencephalitis with an automated real-time multiplex polymerase chain reaction in a tertiary reference complex in Medellín, Colombia». *Rev Inst Med Trop São Paulo* 62 (677): 1-9.
- Piccirilli, G, A Chiereghin, y L Gabrielli. 2018. «Infectious Meningitis/Encephalitis: evaluation of a rapid and fully automated multiplex PCR in the microbiological diagnostic workup». *New Microbiol* 41 (2): 118-25.
- Radmard, S, S Reid, y P Ciryam. 2019. «Clinical utilization of the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) multiplex polymerase chain reaction (PCR) assay». *Front Neurol* 10:281.
- Reguera, Rafael Montero. 2014. «Interpretación del líquido cefalorraquídeo». *Anales de Pediatría Continuada* 12 (1): 30-33. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(14\)70164-7](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(14)70164-7).
- Richie, Megan B., y S. Andrew Josephson. 2015. «A Practical Approach to Meningitis and Encephalitis». *Seminars in Neurology* 35 (6): 611-20.
<https://doi.org/10.1055/s-0035-1564686>.
- Runde, Tyler J., Fatima Anjum, y John W. Hafner. 2025. «Bacterial Meningitis». En *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470351/>.
- Schnuriger, Aurélie, Sophie Vimont, Alexandre Godmer, Joël Gozlan, Salah Gallah, Muriel Macé, Valérie Lalande, et al. 2022. «Differential Performance of the FilmArray Meningitis/Encephalitis Assay To Detect Bacterial and Viral Pathogens in Both Pediatric and Adult Populations». *Microbiology Spectrum* 10 (2): e0277421.
<https://doi.org/10.1128/spectrum.02774-21>.
- Schwitter, Janine, Mattia Branca, Antonela Bicvic, Lena S. Abbuehl, Franziska Suter-Riniker, Stephen L. Leib, y Anelia Dietmann. 2024. «Long-Term Sequelae after Viral Meningitis and Meningoencephalitis Are Frequent, Even in Mildly Affected Patients, a Prospective Observational Study». *Frontiers in Neurology* 15 (julio).
<https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1411860>.
- Serapide, Francesca, Rita Pallone, Angela Quirino, Nadia Marascio, Giorgio Settimo Barreca, Chiara Davoli, Rosaria Lionello, Giovanni Matera, y Alessandro Russo. 2025. «Impact of Multiplex PCR on Diagnosis of Bacterial and Fungal Infections and Choice of Appropriate Antimicrobial Therapy». *Diagnostics* 15 (8): 1044.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics15081044>.

- Si, Yanjun, Weijun He, Shuo Guo, Xiaohui Wang, Meng Tang, Binwu Ying, y Minjin Wang. 2022. «Multiplex Detection of Meningitis and Encephalitis Pathogens: A Study from Laboratory to Clinic». *Frontiers in Neurology* 13 (diciembre). <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1054071>.
- Taniguchi, Tomohiro, Sanefumi Tsuha, Soichi Shiiki, y Masashi Narita. 2020. «Point-of-Care Cerebrospinal Fluid Gram Stain for the Management of Acute Meningitis in Adults: A Retrospective Observational Study». *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 19 (1): 59. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00404-9>.
- Tarai, B, y P Das. 2019. «FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) panel, a rapid molecular platform for diagnosis of CNS infections in a tertiary care hospital in North India: one-and-half-year review». *Neurol Sci* 40 (1): 81-88.
- Trujillo-Gómez, Juliana, Sofia Tsokani, Catalina Arango-Ferreira, Santiago Atehortúa-Muñoz, Maria José Jimenez-Villegas, Carolina Serrano-Tabares, Areti-Angeliki Veroniki, y Ivan D. Florez. 2022. «Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for the Aetiological Diagnosis of Central Nervous System Infections: A Systematic Review and Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis». *EClinicalMedicine* 44 (febrero):101275. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101275>.
- Vincent, JJ, C Zandotti, y S Baron. 2020. «Point-of-care multiplexed diagnosis of meningitis using the FilmArray ME panel technology». *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39 (8): 1573-80.
- World Health Organization. 2021. «Defeating meningitis by 2030: a global road map». 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026407>.
- . 2025a. «Meningitis». 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>.
- . 2025b. «WHO guidelines on meningitis diagnosis, treatment and care». 2025. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/381006/9789240108042-eng.pdf?sequence=1>.

VIII. ANEXO

Anexo N°1. Condiciones de uso

Los pacientes con cuadro clínico compatible con meningitis/encefalitis en estudio de la etiología deben cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la tecnología:

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes con cuadro clínico compatible con meningitis/encefalitis
Grupo etario	Sin restricción por grupo etario
Condición clínica del paciente elegible para ser apto de recibir la prueba	• Pacientes con cuadro clínico compatible con meningitis/encefalitis • Pacientes sin resultado de cultivo de líquido cefalorraquídeo • Paciente con resultado de cultivo de líquido cefalorraquídeo sin etiología determinada
Presentar la siguiente información en el expediente de la solicitud	• Historia clínica detallada del paciente con cuadro clínico compatible con meningitis/encefalitis • Resultado o solicitud en curso de pruebas de laboratorio para diagnóstico de meningitis/encefalitis
Presentar la siguiente información para seguimiento	• Registro de resultado de la prueba de PCR Multiplex en la historia clínica

*El médico solicitante debe contar con la especialidad de medicina interna, pediatría, infectología o neurología

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 28 de marzo de 2025		Resultado
Estrategia	#1	(Meningitis[Mesh] OR Meningit*[tiab] OR Pachymeningit*[tiab] OR Meningoencephalit*[tiab] OR Encephalitis[Mesh] OR Encephaliti*[tiab] OR Brain Inflammation*[tiab] OR Rasmussen[tiab]) AND (Multiplex Polymerase Chain Reaction[Mesh] OR Multiplex PCR[tiab] OR Multiplex Polymerase-Chain[tiab] OR "Multiplex Amplification"[tiab:~4]) AND (Sensitivity and Specificity[Mesh] OR Diagnosis[Majr] OR Diagnostic Errors[Mesh] OR Diagnostic Imaging[Mesh] OR "Diagnostic Techniques and Procedures"[Mesh] OR ROC[tiab] OR Diagnosis[tiab] OR Diagnostic*[tiab] OR Predictive Value*[tiab] OR Specificit*[tiab] OR Sensitivit*[tiab] OR Image Interpretat*[tiab] OR False Positive*[tiab] OR False Negative*[tiab])	404

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 28 de marzo de 2025		Resultado
Estrategia	#1	MH Meningitis	141
	#2	Meningit*:ti,ab,kw	2787
	#3	Pachymeningit*:ti,ab,kw	4
	#4	Meningoencephalit*:ti,ab,kw	105
	#5	MH Encephalitis	57
	#6	Encephalit*:ti,ab,kw	1016
	#7	(Brain NEAR/1 Inflammation*):ti,ab,kw	91
	#8	Rasmussen:ti,ab,kw	72
	#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4023
	#10	MH Multiplex Polymerase Chain Reaction	9
	#11	(Multiplex NEAR/1 PCR):ti,ab,kw	181
	#12	(Multiplex NEAR/1 Polymerase-Chain):ti,ab,kw	238
	#13	(Multiplex NEAR/4 Amplification):ti,ab,kw	71
	#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	379
	#15	#9 AND #14	7

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 28 de marzo de 2025		Resultado
Estrategia	#1	((mh:(meningitis) OR (meningit*) OR (pachymeningit*) OR (paquimeningit*) OR (meningoencephalit*) OR (meningoencefalit*) OR mh:(encephalitis) OR (encephaliti*) OR (encefalit*) OR (brain inflammation*) OR (inflamación cerebral) OR (inflamación del cerebro) OR (inflamação do cerebro) OR (inflamação cerebral) OR (rasmussen)) AND (mh:(multiplex polymerase chain reaction) OR (multiplex pcr) OR (pcr multiplex) OR (multiplex polymerase-chain) OR (cadena de polimerasa multiplex*) OR (cadeia de polimerase multiplex*))) AND db:("LILACS") AND instance:"lilacsplus"	30