



# PROTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA

Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP)

4ª EDICIÓN, 2024

## 32

### Infecciones del sistema nervioso central: meningitis y encefalitis

Parisá Khodayar-Pardo<sup>1</sup>, Ana M. Llorens Córcoles<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.*

*<sup>2</sup>Urgencias de pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares*

*Enero, 2025*



# Infecciones del sistema nervioso central: meningitis y encefalitis

Parisá Khodayar-Pardo<sup>1</sup>, Ana M. Llorens Córcoles<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. <sup>2</sup>Urgencias de pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares

## Resumen

La gran mayoría de las meningitis son de etiología viral y asocian buen pronóstico y muy bajo riesgo de complicaciones. Por el contrario, las meningitis bacterianas y las encefalitis herpéticas presentan una elevada morbimortalidad. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa, más sensibles y rápidas que los cultivos, han mejorado el diagnóstico precoz de estas entidades.

En la actualidad, en España sigue siendo la *N. meningitidis* B la primera causa de meningitis bacteriana, con un ligero incremento de los serogrupos W e Y en los últimos años. En pacientes con sospecha clínica de meningitis, pero sin factores de riesgo de etiología bacteriana, existen nuevas herramientas, como el *Bacterial Meningitis Score* o el *Meningitis Score for Emergencies*, que identifican pacientes con pleocitosis y muy bajo riesgo de presentar una meningitis bacteriana, ayudando al diagnóstico diferencial entre causas víricas y bacterianas. Por el contrario, en pacientes con sospecha clínica de meningitis bacteriana, no se debe demorar el inicio del tratamiento antibiótico empírico, que en pacientes previamente sanos fuera del periodo neonatal incluiría una cefalosporina de tercera generación y vancomicina. La utilidad de la dexametasona en la meningitis bacteriana sigue siendo controvertida, encontrándose evidencia de su beneficio principalmente en la meningitis tuberculosa o por *H. influenzae*.

En todo paciente con sospecha clínica de encefalitis está indicado iniciar tratamiento con aciclovir hasta la llegada de los resultados microbiológicos. El diagnóstico diferencial incluye entidades como la encefalomielitis aguda diseminada y la encefalitis autoinmunitaria debida a anticuerpos anti-NMDAr.

**Palabras clave:** meningitis, encefalitis, vacunación, líquido cefalorraquídeo, profilaxis antibiótica.

## Abstract

The vast majority of meningitis are of viral etiology and are associated with a good prognosis and very low risk of complications. In contrast, bacterial meningitis and herpetic encephalitis have a high morbimortality. Polymerase chain reaction techniques, which are more sensitive and rapid than cultures, have improved the early diagnosis of these entities.

At present, *N. meningitidis* B is still the leading cause of bacterial meningitis in Spain, with a slight increase in serogroups W and Y in recent years. In patients with clinical suspicion of meningitis, but without risk factors of bacterial etiology, there are new tools available, such as the Bacterial meningitis Score or the Meningitis Score for Emergencies, which identify patients with pleocytosis and very low risk of presenting bacterial meningitis, helping in the differential diagnosis between viral and bacterial causes. On the contrary, in patients with clinical suspicion of bacterial meningitis, the initiation of empirical antibiotic treatment should not be delayed, which in previously healthy patients outside the neonatal period would include a third generation cephalosporin and vancomycin. The usefulness of dexamethasone in bacterial meningitis remains controversial, with evidence of its benefit being found mainly in tuberculous or *H. influenzae* meningitis.

In all patients with clinical suspicion of encephalitis, treatment with acyclovir is indicated until the microbiological results are available. The differential diagnosis includes entities such as acute disseminated encephalomyelitis and autoimmune encephalitis due to anti-NMDAr antibodies.

**Key words:** meningitis, encephalitis, vaccination, cerebrospinal fluid, antibiotic prophylaxis.

## DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La meningitis aguda es un proceso inflamatorio de las meninges y del tejido neural subyacente que suele presentarse en forma de síndrome meníngeo con fiebre, cefalea y rigidez de nuca. Las meningitis bacterianas suponen una infección grave, que suele cursar con intensa pleocitosis con predominio de polimorfonucleares (PMN) en líquido cefalorraquídeo (LCR), dando como resultado una elevada morbimortalidad en todo el mundo. No obstante, la mayoría de las meningitis son de etiología viral, con mejor pronóstico a corto y largo plazo<sup>(1,2)</sup>.

La encefalitis, por el contrario, es una inflamación del parénquima cerebral, que cursa con signos de disfunción neurológica, disminución del nivel de consciencia o alteraciones en la personalidad y el comportamiento<sup>(3,4)</sup>. Los virus son la causa más frecuente, con dos picos de máxima incidencia: menores de un año y entre 5-10 años. Es difícil conocer la incidencia exacta, ya que en ocasiones pueden confundirse con las infecciones del sistema nervioso central (SNC) por otros microorganismos, las encefalitis de causa autoinmune y otras causas de encefalopatía no infecciosa. Se estima una incidencia de 1,5 a 7 casos /100.000 habitantes/año, sin tener en cuenta las epidemias<sup>(5)</sup>, y son más frecuentes en los meses de primavera, verano y otoño<sup>(6)</sup>.

En el caso de la meningoencefalitis se sumarán las manifestaciones clínicas de ambas entidades<sup>(3,4)</sup>.

## ETIOLOGÍA

### Meningitis<sup>(1)</sup>

**Meningitis bacteriana:** suponen el 5% de las meningitis. *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* son los gérmenes más frecuentes en pacientes previamente sanos, aunque su incidencia ha descendido gracias a la alta tasa de vacunación antimeningocócica frente a meningococo C y antineumocócica 13-valente en nuestro país<sup>(2)</sup>. En España el serogrupo B de meningococo es en la actualidad el más frecuente, y el C es excepcional en menores de 15 años. A pesar de la creciente cobertura vacunal de la vacuna conjugada tetravalente Men ACWY, se ha registrado un ligero incremento de los serogrupos W e Y con respecto a años previos. La reciente introducción de la vacuna frente a este serotipo en el calendario vacunal podría modifi-

car esta distribución. La enfermedad neumocócica invasora es más frecuente en niños menores de 5 años, y son 23 los serotipos vinculados, siendo los más frecuentes el 3, 8, 9N, 19A y 22F<sup>(7,8)</sup>. Los casos de meningitis por *H. Influenzae* tipo b disminuyeron drásticamente después de que en los años 90 se iniciase su vacunación sistemática, pudiéndose encontrar hoy en día en niños no vacunados. En el periodo neonatal las bacterias más prevalentes son *Escherichia coli* (2/3 del total de casos en este periodo) y *Streptococcus agalactiae*. La *Listeria monocytogenes* es en la actualidad una causa poco frecuente de meningitis, incluso en el neonato.

Deberán considerarse otras etiologías en pacientes inmunodeprimidos, portadores de válvula de derivación ventriculoperitoneal o con una intervención neuroquirúrgica reciente. Las infecciones causadas por *M. tuberculosis*, *T. pallidum* y *B. burgdorferi* (enfermedad de Lyme) pueden mostrar una evolución clínica más indolente. *Bartonella henselae* se asocia con la exposición a gatos, una pápula en el lugar del inóculo, linfadenopatía regional y crisis epilépticas de inicio reciente.

**Meningitis viral.** En general causadas por enterovirus (80%) y herpesvirus (herpes simple, varicela, VEB, CMV, VH6). Se suelen presentar en brotes epidémicos, más frecuentes en otoño y verano<sup>(9)</sup>.

### Encefalitis

**Familia Picornaviridae:** es la causa más frecuente e incluye a los enterovirus (poliovirus, coxsackie, enterovirus y echovirus) y parechovirus. La meningoencefalitis producida por los Enterovirus no polio suele ser autolimitada, aunque puede ser grave en neonatos al asociar necrosis hepática con coagulopatía y/o miocardiopatía<sup>(10)</sup>, y en pacientes inmunocomprometidos (particularmente en la agammaglobulinemia ligada a X) en los que puede producir dermatomiositis y meningoencefalitis crónica<sup>(11)</sup>. Los virus coxsackie A7 humano y enterovirus D68 y 71 se han asociado con síntomas neurológicos graves. En nuestro país, se han producido brotes de estos dos últimos en forma de cuadros de parálisis flácida aguda en pacientes pediátricos los años 2014-2018<sup>(12, 13)</sup> y 2016<sup>(14)</sup>, respectivamente.

Los parechovirus son una causa frecuente en lactantes. Producen manifestaciones clínicas similares a las de los enterovirus, aunque pueden asociar

manifestaciones abdominales y, en neonatos y lactantes pequeños, un síndrome similar a una sepsis. Además, la infección por parechovirus se asocia a lesiones más graves de la corteza cerebral en la RM y la pleocitosis del LCR puede ser mínima o estar ausente<sup>(15)</sup>.

**Virus herpes:** el virus herpes simple de tipo 1 es una causa importante de encefalitis grave esporádica en niños y adultos, con progresión al coma y a la muerte en el 70% de los casos sin tratamiento antiviral<sup>(16)</sup>. El virus herpes simple de tipo 2 puede producir encefalitis en neonatos. El virus varicela-zoster puede causar una infección del SNC relacionada estrechamente en el tiempo con las manifestaciones clínicas de la varicela o herpes zoster<sup>(17)</sup>. El VEB y el VHH6 y el CMV en pacientes inmunodeprimidos, pueden asociarse también con encefalitis.

**Arbovirus:** incluyen a una amplia variedad de virus que se transmiten por artrópodos (mosquitos o garrapatas). La mayoría de estas infecciones se consideran zoonosis y los seres humanos son huéspedes finales (salvo en Zika, Chikungunya y Dengue, donde son los huéspedes principales). El virus del Nilo Occidental (VNO) actualmente es el arbovirus que produce meningoencefalitis con mayor frecuencia. En nuestro país en el año 2020 se produjo un brote epidémico sin precedentes<sup>(18)</sup>, que afectó fundamentalmente a adultos, pero también a niños mayores de 4 años. La encefalitis centroeuropea afecta predominantemente a individuos de la zona del Báltico y Centroeuropa y está causada por un flavivirus transmitido predominantemente por la garrapata del ciervo (*Ixodes ricinus*), aunque también puede transmitirse por leche no pasteurizada<sup>(19)</sup>.

**Otros virus:** el virus del sarampión, la rubéola y la parotiditis (que asocia característicamente parálisis del VIII par craneal), en pacientes no vacunados; los virus respiratorios (adenovirus, coronavirus, influenza, parainfluenza, virus respiratorio sincitial); rotavirus; o el virus de la coriomeningitis linfocitaria pueden causar encefalitis. El VIH puede producir meningoencefalitis aguda y encefalopatía crónica.

## CLÍNICA

La identificación precoz de los signos y síntomas indicativos de una infección del SNC es esencial para reducir la demora de inicio del tratamiento

en el caso de la etiología bacteriana y mejorar el pronóstico del paciente<sup>(20)</sup>.

**Meningitis:** la clínica varía en función de la edad del paciente y del agente patógeno. Los pacientes con meningitis bacteriana suelen presentar, con mayor frecuencia alteración del Triángulo de Evaluación Pediátrica, sobre todo en el lado que evalúa la apariencia, en comparación con los pacientes con meningitis viral<sup>(1)</sup>. En los menores de un mes los síntomas suelen ser inespecíficos: irritabilidad, rechazo del alimento, distrés respiratorio, cutis reticular, hiper o hipotonía; La fiebre suele aparecer en una minoría de los casos, y pueden asociar convulsiones o shock. Por encima del mes, los síntomas van siendo más específicos conforme aumenta la edad del paciente, oscilando desde una fontanela abombada en los lactantes a cefalea, fotofobia, vómitos, signos meníngeos y decaimiento en los niños más mayores. Otros síntomas posibles son la presencia de convulsiones o la alteración del nivel de consciencia<sup>(20-22)</sup>. La presencia de un rash petequeal o purpúrico orienta a un origen meningocócico. Sin embargo, también ha sido descrito en la meningitis neumocócica<sup>(2, 23)</sup>.

Existen unos hallazgos exploratorios que sugieren la inflamación meníngea, estos son:

- Rigidez de nuca: limitación a la flexión pasiva del cuello con incapacidad para tocar el tórax con la barbilla. Es altamente sugestivo de meningitis, pero puede aparecer en otras patologías, como las hemorragias intracraneales, patología ORL (adenitis o abscesos cervicales) o contracturas musculares.
- Signo de Kernig: en decúbito y con cadera y rodilla a 90°, no es capaz de extender la pierna o flexiona la contralateral.
- Signo de Brudzinsky: en decúbito supino al flexionar el cuello de manera pasiva, flexiona las rodillas.

**Encefalitis:** el síntoma guía es la alteración del nivel de consciencia, que puede presentarse como una disminución o fluctuación de la misma o como cambios en la personalidad o el comportamiento. Su inicio generalmente es agudo, aunque los signos y síntomas neurológicos se preceden con frecuencia de una enfermedad febril inespecífica de unos pocos días de duración. Las manifestaciones iniciales en niños mayores incluyen cefalea e hiperestesia, y

en los lactantes, irritabilidad y letargo. La fiebre, náuseas y vómitos, fotofobia y dolor en el cuello, la espalda y las piernas son frecuentes. La exploración no suele mostrar signos neurológicos focales al inicio de la enfermedad, aunque pueden aparecer posteriormente. Los pacientes con encefalitis pueden desarrollar una alteración del estado mental que progresa a una encefalopatía combinada con movimientos corporales incontrolados y crisis epilépticas.

## DIAGNÓSTICO

Ante un paciente con sospecha clínica de infección del SNC por la historia clínica detallada y la exploración clínica, deberán realizarse una serie de pruebas complementarias que la confirmen y que permitan identificar el agente etiológico y las posibles complicaciones.

### Punción lumbar

El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es la prueba en la que se basa el diagnóstico definitivo y la etiología.

**Estudio citoquímico** (Tabla 1): se realizará el recuento de leucocitos, glucosa y proteínas. La pleocitosis se define como  $>25$  cél/mcL en el neonato,  $>10$  cél/mcL en el lactante entre 1 y 2 meses y  $>5$  cél/mcL en los mayores de 2 meses<sup>(1)</sup>. En las meningitis bacterianas suele haber predominio de polimorfonucleales (PMN), elevación de proteínas y descenso de glucosa (anormal si menos de 2/3 de la glucosa en plasma, altamente sugestivo si  $<40\%$  de la misma). También se eleva el lactato, siendo los valores  $>3,8$  mmol/L muy sugestivos de etiología bacteriana. En las meningitis víricas, la pleocitosis suele ser menor y de predominio linfomononuclear, asociando valores normales de proteinorraquia y glucorraquia.

Los hallazgos del LCR en la encefalitis vírica se caracterizan por una pleocitosis habitualmente de  $<1.000$  cél/mm<sup>3</sup>. A menudo las células son inicialmente polimorfonucleares y, pasadas 8-12 h, hay un viraje hacia células mononucleares. La proteinorraquia tiende a estar elevada en aquellas en las que hay destrucción cerebral como la encefalitis por VHS. El nivel de glucosa suele ser normal, aunque puede producirse una hipoglucorraquia con ciertos virus (como es el caso del virus de la parotiditis). En el caso de los parechovirus, el recuento de células, la glucosa y las proteínas en el LCR pueden ser normales.

Si la punción lumbar es traumática algunos autores recomiendan fórmulas de corrección. Sin embargo, su fiabilidad resulta controvertida.

**Tinción de GRAM y cultivo de LCR:** el cultivo es positivo en un 70-85% de las meningitis bacterianas, aunque se sigue considerando el *gold standard*. El aislamiento microbiológico permite realizar el antibiograma. Los cultivos virales no se utilizan en la actualidad y han sido sustituidos por técnicas moleculares de diagnóstico.

**Rt-PCR** (técnica de reacción en cadena de la polimerasa): técnica más sensible que el cultivo para la identificación del agente causal en meningitis bacteriana y útil especialmente cuando la punción lumbar se ha realizado tras el inicio de antibioterapia, dado que en estos casos aumenta significativamente el riesgo de resultados falsos negativos del cultivo. Es también la prueba más utilizada para la detección de patógenos no bacterianos causantes de una meningoencefalitis<sup>(24)</sup>. Es capaz de detectar múltiples virus y bacterias causantes de meningitis, con alta sensibilidad (86-100%) y especificidad (92-100%). Sin embargo, es esencial solicitarla basándose en la sospecha del clínico para seleccionar agentes específicos. Así, en un paciente con sospecha clínica de meningitis, debería solicitarse rt-PCR para *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, enterovirus y parechovirus. En las sospechas de encefalitis, se solicitaría además de los anteriores rt-PCR para virus herpes simple 1, 2 y 6. En ambos casos, se podría ampliar a otras etiologías en función de la edad, factores de riesgo sintomatología asociada o situación epidémica (Influenza). Pueden existir falsos negativos en la determinación de VHS cuando el test se realiza antes de las 72 horas del debut de los síntomas, tras 5-7 días de tratamiento antiviral y cuando existen inhibidores de esta reacción en LCR como sucede en caso de sangre contaminante en las muestras. Se deben interpretar con precaución los hallazgos de virus en muestras nasofaríngeas, de sangre, heces u orina, ya que pueden no ser la causa de los síntomas del SNC del paciente, aunque pueden sugerir la etiología en determinados contextos (por ej. enterovirus en muestras rectales).

**Sospecha de meningitis tuberculosa:** tinción de Ziehl-Neelsen, ADA ( $>8$ UI/L es muy sugestivo), rt-PCR y cultivo.

TABLA 1. Interpretación del estudio citoquímico de LCR

Etiología	Leucocitos	Predominio	Glucosa	Proteínas
Meningitis bacteriana	>1000 céls/ $\mu$ L	PMN >80%	<40mg/dL	>50-100mg/dL
Meningitis tuberculosa	100-500 céls/ $\mu$ L	Linfocitario (inicialmente puede PMN)	<40mg/dL	>100mg/dL
Meningitis vírica	5-500 céls/ $\mu$ L	Linfocitario (inicialmente puede PMN)	Normal	50-100mg/dL
Meningitis fúngica	5-500 céls/ $\mu$ L	Linfocitario	10-45mg/dL	>100mg/dL
Encefalitis vírica	<1.000/mm <sup>3</sup> (puede ser normal en los Parechovirus)	Inicialmente PMN y posteriormente MN	Normal (disminuida en virus de la parotiditis)	Elevadas en proporción al grado de destrucción cerebral (puede ser normal en los Parechovirus)

TABLA 2. Contraindicaciones para una punción lumbar inmediata

**De origen no neurológico**

- Infección cutánea en el lugar de punción.
- Inestabilidad hemodinámica o respiratoria.
- Trastorno de la coagulación o trombocitopenia (no existe consenso; considerar demorar o no realizar si plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>).
- Pacientes correctamente anticoagulados (tratamiento antiplaquetario no contraindica punción lumbar).
- Sangrado espontáneo indicativo de CID.

**Estrategia:**

- Análisis, hemocultivo, antibioterapia  $\pm$  corticoides.
- Corrección de las alteraciones y punción lumbar si han sido corregidas.

**De origen neurológico**

Signos sugestivos de lesión ocupante de espacio intracraneal:

- Signos de focalidad: déficit motor (parálisis facial central y/u oculomotora, déficit sensitivo de un hemicuerpo, hemianopsia, síndrome cerebeloso, afasia)
- Crisis focales recientes (< 4 días).

Signos de herniación cerebral: alteración del nivel de consciencia y uno o más de los siguientes (La alteración del nivel de consciencia de manera aislada no es una contraindicación para PL):

- Anomalías pupilares (pupila fija unilateral o midriasis bilateral)
- Disautonomía (alteraciones de la tensión arterial, bradicardia, alteraciones de la frecuencia respiratoria).
- No reacción a estímulos.
- Síntomas sugestivos de descerebración o decorticación
- Crisis convulsivas persistentes.

La hipertensión intracraneal presente en ocasiones en meningitis graves no es *per se*, una contraindicación de PL si no se acompaña de las situaciones arriba descritas.

**Estrategia:**

- TAC craneal urgente.
- Punción lumbar lo más precoz posible si los resultados del TAC no la contraindican.

**Sospecha de meningitis fúngica:** extensión con tinta china, cultivo y Ag para *C. neoformans* (en caso de pacientes inmunocomprometidos) y PCR multiplex<sup>(7)</sup>.

En caso de afectación neurológica o hemodinámica, la administración del tratamiento antibiótico no debe ser demorada por la realización previa de una punción lumbar y debe administrarse lo más

precozmente posible, idealmente previa extracción de hemocultivo<sup>(7)</sup>. La tabla 2 muestra las contraindicaciones de esta técnica.

### Análisis sanguíneo

No hay evidencia de su utilidad en el diagnóstico de las encefalitis víricas, pero algunos datos pueden orientar en la etiología en pacientes con meningitis.

**Hemograma:** en las meningitis bacterianas es más frecuente encontrar leucocitosis con neutrofilia que en las virales. La presencia de leucopenia es un factor de mal pronóstico.

**Bioquímica:** un valor de procalcitonina (PCT) >0.5 ng/mL es el predictor más fuerte en sangre para diferenciar meningitis bacteriana de viral). Solicitar además glucemia, iones y función renal.

**Coagulación:** en la meningitis meningocócica es frecuente la coagulopatía por lo que en los casos en los que exista sospecha clínica de la misma no deberá realizarse la PL hasta comprobar los resultados.

### Pruebas microbiológicas en sangre

**Hemocultivo:** siempre idealmente antes de iniciar el tratamiento antibiótico, sobre todo si la punción lumbar se va a realizar tras el inicio de este. La tasa de positividad es del 50-75%.

**Serologías:** la prueba de elección para la detección del VNO y otros arbovirus (en sangre y en LCR), ya que el ácido nucleico viral puede estar ausente en el LCR en el momento de la presentación clínica. Se recomienda obtener muestras de suero en una fase temprana de la evolución de la enfermedad y, si las serologías iniciales y la PCR de LCR no son diagnósticas, repetirse 2-3 semanas más tarde. Un aumento de cuatro veces en los títulos para un virus específico es sugestivo de la etiología del cuadro de presentación del paciente<sup>(25)</sup>. Las pruebas serológicas para *Mycoplasma* pueden ser inespecíficas y los títulos de IgM pueden estar elevados varios meses después de la infección; la PCR frente a *Mycoplasma* puede ser más específica, pero no es sensible.

### Neuroimagen

Se realizará de forma aguda en pacientes con focalidad neurológica, signos de hipertensión intracraneal o disminución del nivel de consciencia,

siendo la prueba de elección la TAC craneal. La ecografía transfontanelar en lactantes o el eco-doppler transcraneal en niños puede ser útil en el seguimiento a pie de cama. La RM cerebral puede demostrar lesiones cerebrales focales que se correlacionan con la patología clínica, incluida una afectación del lóbulo temporal que sugiere enfermedad por VHS-1. También pueden identificarse lesiones hiperintensas en las secuencias de imagen T2 y FLAIR.

### EEG

en pacientes con sospecha clínica de encefalitis, aunque su realización en el momento agudo no es indispensable para iniciar tratamiento en aquellos pacientes con alta sospecha. Generalmente muestra una actividad de ondas lentas difusas, aunque pueden observarse cambios focales en las regiones temporales en la meningoencefalitis por VHS.

### Graduación de la sospecha clínica

Meningitis: el Bacterial Meningitis Score (BMS) y el Meningitis Score for Emergencies (MSE)<sup>(26,27)</sup> combinan parámetros clínicos y analíticos para identificar pacientes con pleocitosis y bajo riesgo de meningitis bacteriana (Tabla 3). No son aplicables en pacientes que hayan recibido tratamiento antibiótico en las últimas 72 horas o que presenten algún factor de riesgo de meningitis bacteriana (mal estado general, exantema purpúrico, inmunosuprimidos, shunt de LCR o neurocirugía reciente).

Encefalitis: la tabla 4 muestra los criterios para clasificar un caso de posible encefalitis y probable encefalitis.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diversos procesos no infecciosos pueden producir inflamación del SNC y cursar con manifestaciones clínicas análogas a las de una meningoencefalitis vírica. Algunos de estos trastornos son las neoplasias malignas, las enfermedades autoinmunitarias, la hemorragia intracraneal y la exposición a ciertos fármacos o toxinas. En estos casos, los datos de la historia clínica y la afectación de otros órganos, normalmente permiten descartarlas.

La encefalomielitis aguda diseminada (EMAD)<sup>(29)</sup> es la primera causa de encefalitis autoinmunitaria

TABLA 3. Bacterial Meningitis Score y Meningitis Score for Emergencies

<b>Bacterial Meningitis Score (BMS)</b>	<b>Meningitis Score for Emergencies (MSE)</b>
Validado en >3 meses	Validado en >1 mes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tinción de Gram de LCR positiva (2 puntos)</li> <li>• Neutrófilos <math>\geq 1000/\text{mL}</math> en LCR (1 punto)</li> <li>• Proteínas <math>\geq 80 \text{ mg/dL}</math> en LCR (1 punto)</li> <li>• Neutrófilos <math>\geq 10000/\text{mL}</math> en sangre (1 punto)</li> <li>• Historia de convulsión (1 punto)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCT <math>&gt; 1,2 \text{ ng/mL}</math> en sangre (3 puntos)</li> <li>• Proteínas <math>&gt; 80 \text{ mg/dL}</math> en LCR (2 puntos)</li> <li>• PCR <math>&gt; 40 \text{ mg/dL}</math> en sangre (1 punto)</li> <li>• Neutrófilos <math>\geq 1000/\text{mL}</math> en LCR (1 punto)</li> </ul>
BMS $\geq 1$ : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad 99.3% (98.7-99.7%)</li> <li>• Especificidad 62.1% (60.5-63.7%)</li> <li>• VPN 99.6% (99.3-99.9%)</li> <li>• VPP 28.1 (22.6-33.9%)</li> </ul>	MSE $\geq 1$ : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad 100% (95-100%)</li> <li>• Especificidad 83.2% (80-85.5%)</li> <li>• VPN 100% (99.4-100%)</li> <li>• VPP 37.4% (31.4-43.8%)</li> </ul>

TABLA 4. Criterios diagnósticos de encefalitis<sup>(28)</sup>**Criterio mayor (imprescindible)**

Encefalopatía: alteración del estado mental (disminución del nivel de consciencia, letargia o cambios en la personalidad) de al menos 24 horas de evolución sin otra causa identificada

**Criterios menores**

Fiebre  $\geq 38^\circ\text{C}$  en las 72 horas previas o tras el inicio de la clínica

Crisis convulsivas parciales o generalizadas sin patología epileptógena previa

Focalidad neurológica de aparición reciente

Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo

Alteración del electroencefalograma compatible con la sospecha de encefalitis no atribuible a otras causas

Alteraciones en el parénquima cerebral en las pruebas de neuroimagen

- Posible encefalitis: criterio mayor + 2 criterios menores
- Probable encefalitis: criterio mayor +  $\geq 3$  criterios menores

La confirmación requiere un diagnóstico anatomopatológico (tras autopsia o biopsia del tejido cerebral), la identificación de un microorganismo causante o la presencia de autoanticuerpos responsables.

en niños y adolescentes. Suele presentarse a los 5-8 años con un ligero predominio masculino. Debuta de forma aguda con encefalopatía y déficits neurológicos multifocales (pérdida visual, neuropatías craneales, ataxia, defectos motores y/o sensitivos, disfunción vesical y/o intestinal). Muchos pacientes experimentan una enfermedad febril transitoria el mes anterior al inicio de la EMAD y/o pueden presentar fiebre, cefalea, vómitos, signos meníngeos y crisis comiciales en el momento del debut. El curso clínico suele ser rápidamente progresivo a lo largo de varios días y puede ser necesario el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, sobre todo en pacientes con disfunción del tronco encefálico o aumento de la presión intracraneal. Aun-

que habitualmente es monofásica, puede presentar recurrencias. La RM cerebral muestra signos de desmielinización (la TC cerebral puede ser normal o mostrar regiones hipodensas). Hasta en el 50% de los casos se ha identificado Ac-MOG en suero tanto en el debut como en la recurrencia. Puede existir una producción elevada de inmunoglobulina en el LCR, aunque es rara la presencia de bandas oligoclonales. La encefalitis autoinmunitaria debida a anticuerpos contra el receptor de N-metil-d-aspartato (anti-NMDAr)<sup>(30)</sup> es, tras la EMAD, la segunda causa de encefalitis de causa autoinmunitaria, en la población pediátrica. En algunas series de adolescentes y adultos jóvenes supera la meningoencefalitis por enterovirus o por VHS. La



TABLA 5.

## TEP ESTABLE

- Monitorización hemodinámica y respiratoria.
- Canalizar acceso venoso.
- Fluidoterapia: por lo general suero isotónico a necesidades basales. Esperar a natremia para decidir volumen a administrar.
- Tratamiento específico de las posibles complicaciones (hipertensión intracraneal, convulsiones...).
- Corregir glucemia y coagulopatía.
- Tratar el dolor y la fiebre.

## TEP INESTABLE

Seguir secuencia ABCDE:

- Vía aérea por lo general permeable. Valorar intubar si inestabilidad hemodinámica, Glasgow <9 o status epiléptico.
- Asegurar adecuada ventilación y oxigenación. Monitorización FR, SatO<sub>2</sub>. Oxigenoterapia.
- Monitorización hemodinámica (FC+TA). Valorar si existe situación de shock asociada. Canalizar acceso venoso, 2 si shock. Si hipotensión sueros isotónicos 10 ml/kg.
- Si no situación de shock, esperar natremia para iniciar fluidoterapia: por lo general suero isotónico a necesidades basales. Si evidencia de SIADH o natremia <130 mEq/L restringir a dos tercios de las necesidades basales y monitorizar diuresis, osmolaridad y electrolitos en sangre y orina.
- Vigilar estado neurológico y tratar las posibles complicaciones (hipertensión intracraneal, convulsiones...).
- Exposición de lesiones que puedan orientar a la etiología
- Corregir glucemia y coagulopatía.
- Tratar el dolor y la fiebre.

clínica se inicia con una fase prodrómica de varios días de duración con cefalea, fiebre y síntomas similares a una infección viral. En un pequeño número de pacientes, coincide o sigue a infecciones por diversos patógenos, como *Mycoplasma pneumoniae*, VHS-1, enterovirus y virus Influenza. Este pródromo se sigue de manifestaciones psiquiátricas, que suele ser la sintomatología más característica de esta entidad. En los lactantes y niños pequeños, pueden representarse como irritabilidad, rabieta de nueva aparición, agitación, agresión, disminución del habla, mutismo y regresión autista. Finalmente, días o semanas después puede aparecer disminución del nivel de conciencia, crisis epilépticas, discinesias de las extremidades u orales, movimientos coreoatetoides e inestabilidad autonómica (taquicardia, bradicardia, fluctuación de la presión arterial, hipoventilación, hipertermia, sialorrea). El LCR muestra pleocitosis linfocítica moderada e hiperproteinorraquia y bandas oligoclonales en un 80% de pacientes. La presencia de anticuerpos anti-NMDAr en el LCR y suero permite el diagnóstico definitivo. El EEG y la RMN cerebral pueden ayudar en el diagnóstico, aunque pueden ser normales en más de dos tercios de los pacientes. Un 40% de las mujeres mayores de 12 años tiene un teratoma de ovario subyacente.

## TRATAMIENTO

## Medidas generales

Tabla 5.

## Tratamiento antibiótico y antiviral

**Tratamiento antibiótico:** indicado en pacientes con pleocitosis y puntuaciones en el BMS o MSE  $\geq 1$  o en aquellos en los que por edad o presencia de factores de riesgo de meningitis bacteriana estos scores no pueden ser aplicados. También en pacientes inestables con sospecha clínica de meningitis bacteriana en los que la punción lumbar deba demorarse o esté contraindicada. En estos, debe ser iniciado lo más precozmente posible y se intentará extraer al menos un hemocultivo antes del inicio del tratamiento<sup>(20)</sup>. El tratamiento empírico en pacientes previamente sanos será la asociación de ampicilina y cefotaxima en menores de 1 mes y de cefotaxima y vancomicina en mayores de 1 mes. La tabla 6 muestra las dosis y las pautas en pacientes previamente no sanos.

**Tratamiento antiviral:** no indicado en pacientes con meningitis por enterovirus. Sí debe iniciarse ante una sospecha de encefalitis, ya que el aciclovir (ver tabla 6) ha demostrado reducir de forma drástica las tasas de morbilidad y de mortalidad

TABLA 6. Tratamiento antibiótico y antiviral empírico según rangos de edad y factores predisponentes<sup>(2,20)</sup>

Edad y factor predisponente	Bacterias más frecuentes	Antibioterapia empírica
< 1 mes	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterococcus</i>	Ampicilina + Cefotaxima/Ceftazidima
1-3 meses	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae b</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Cefotaxima/Ceftriaxona +/- Vancomicina Valorar añadir ampicilina si alta prevalencia de meningitis por <i>Enterococcus</i> o <i>Listeria</i> .
>3 meses	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>Bacilos gram negativos (BGN)</i>	Cefotaxima/Ceftriaxona + Vancomicina
Inmunosupresión:		
• Humoral	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Cefotaxima/Ceftriaxona + Vancomicina
• Celular	<i>S. pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Salmonella spp</i> , <i>Hongos</i>	Ceftazidima + Ampicilina o Cefotaxima + Vancomicina +/- Ampicilina. Considerar Anfotericina B.
• Neutropenia	<i>S. pneumoniae</i> , <i>BGN</i> (incluido <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ), <i>L. monocytogenes</i> .	Ceftazidima + Vancomicina +/- Ampicilina o Cefotaxima + Vancomicina + Amikacina +/- Ampicilina • Meropenem en vez de Cef de 3ª G si riesgo de gérmenes BLEE.
Neurocirugía reciente o portadores de VDVP	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>BGN</i> ,	Ceftazidima + Vancomicina o Meropenem + Vancomicina.
Trauma craneal con herida penetrante	<i>P. aeruginosa</i>	Añadir Amikacina si GRAM negativo
Sospecha de encefalitis	Cubrir VHS-1, VHS-2	Aciclovir

en la meningoencefalitis asociada a VHS. Deberá considerarse la asociación de tratamiento antibiótico empírico hasta la llegada de los resultados microbiológicos (Dosis en anexo 1).

La dexametasona disminuye la inflamación de los espacios subaracnoideos y el edema vasogénico inducido por la meningitis. Diferentes estudios han analizado la utilidad de la dexametasona como tratamiento adyuvante en pacientes con meningitis bacteriana. Varios metaanálisis muestran que reduce la tasa de sordera en meningitis por *Haemophilus*, y la mortalidad en meningitis por neumococo, pero no se han mostrado diferencias en las meningitis por otras bacterias<sup>(1)</sup>. Tampoco reduce la mortalidad ni la tasa de otras secuelas. El beneficio parece ser superior cuando se administra en procesos de corta evolución y se debe tener en cuenta que su uso podría reducir la penetración de la vancomicina a

través de la barrera hematoencefálica. Dado que, en nuestro medio, la meningitis por *Haemophilus* es muy poco frecuente en la actualidad, solo parece indicado su uso en pacientes con factores de riesgo de esta (anemia drepanocítica, asplenia...). En caso de administrarse, debe hacerse antes o a la vez que la primera dosis de antibiótico, utilizando una pauta de 0,15 mg/kg/6 h durante 48 horas. También está indicado el tratamiento adyuvante con dexametasona en la meningitis tuberculosa. En este caso, el tratamiento se mantiene durante dos meses<sup>(7,20,22)</sup>.

#### CRITERIOS DE INGRESO EN UCI<sup>(1,9)</sup>

- Shock. Púrpura o datos de coagulación intravascular diseminada.
- Focalidad neurológica o crisis convulsivas.
- Datos de hipertensión intracraneal.

**ANEXO 1. Dosis de antibióticos**

Antibiótico	Dosis
Ampicilina	300 mg/kg/día cada 8 h si $\leq 7$ días, cada 6 h si $> 7$ días. Máx 14 g/día
Cefotaxima	300 mg/kg/día en $< 1$ mes cada 8 h, en $> 1$ mes cada 6 h. Máx 2 g/dosis
Ceftriaxona	100 mg/kg/día cada 12 h. Máx. 2 g/dosis
Ceftazidima	150 mg/kg/día cada 8 h. Máx. 2 g/dosis
Vancomicina	60m g/kg/día cada 6 h. Máx. 1 g/dosis.
Amikacina	20-30 mg/kg/día cada 8-24 h. Máx- 1,5 g/día
Meropenem	120 mg/kg/día cada 8 h. Máx. 2 g cada 8 h
Aciclovir	Neonato 20 mg/kg/8 h $< 12$ años 10-15 mg/kg/8 h $> 12$ años 10 mg/kg/8 h Dosis máxima: 800 mg/dosis
Anfotericina B	3 mg/kg/día cada 24 h

- Disminución del estado de conciencia, Glasgow 8.
- Natremia  $< 120$  mEq/L.

**PROFILAXIS DE CONTACTOS**

Se iniciará lo antes posible, idealmente en las primeras 24 horas tras el diagnóstico<sup>(1)</sup>:

**N. meningitidis:** convivientes, personas que hayan dormido en la misma habitación que el caso en los 10 días previos a su ingreso, personas que hayan tenido contacto directo con secreciones nasofaríngeas del enfermo en los 10 días previos a su ingreso (ej besos íntimos), personal sanitario que haya realizado boca a boca o intubación sin mascarilla. En colegios de educación infantil y guarderías todos los alumnos y personal del aula; si hay actividades en común, considerar en todos ellos. No indicada a partir de primaria salvo contacto estrecho. Rifampicina oral 2 días (adultos: 600 mg/12h; niños  $>1$  mes: 10 mg/kg/12h;  $<1$  mes: 5 mg/kg/12h. Alternativas: ceftriaxona im 1 dosis (250 mg en  $> 12$  años y 125mg en  $<12$  años) o ciprofloxacino vo 500 mg 1 dosis en adultos.

**H. influenzae:** Convivientes y personas que hayan contactado con el caso índice cuatro o más horas al día, al menos cinco de los siete días previos

a la hospitalización, si están en contacto con niños menores de 4 años que no hayan recibido la vacunación completa frente a *H. influenzae* b o con individuos inmunodeprimidos. En guarderías, cuando haya 2 casos con menos de 60 días de diferencia. Rifampicina oral 4 días (adultos 600mg/24h; niños  $>1$  mes 20 mg/kg/24 h y  $<1$  mes 10 mg/kg/24h). Alternativa: ceftriaxona im 1 dosis (250 mg en  $> 12$  años 125mg en  $< 12$  años)<sup>(7)</sup>.

**S. pneumoniae:** no indicada.

**PRONÓSTICO**

Todos los pacientes diagnosticados de meningitis bacteriana o encefalitis precisarán seguimiento tras el alta<sup>(9)</sup>. En el caso de las meningitis, la mortalidad (globalmente, 4-5%) y las secuelas son mayores en las de etiología neumocócica. El riesgo de secuelas es mayor en adultos que en niños. La disminución de la audición aparece en estadios tempranos de la meningitis pudiendo ser temporal o definitiva (10-13% de los casos) por lo que precisarán seguimiento para valoración de la necesidad de implantes cocleares. Las convulsiones en el debut no son un dato de mal pronóstico; pero sí si persisten más allá de las 72 horas tras el diagnóstico. La prevalencia de secuelas neurológicas es más elevada en las encefalitis herpéticas (hasta un 50% en algunas series), sobre todo en el periodo neonatal.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Gómez Cortés B, Gangoiti Goikoetxea I, Benito Fernández J. Meningitis y meningoencefalitis. *Pediatr Integral*. 2023; XXVII(6): 341 – 349
2. Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22: S37-S62.
3. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Luring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114-28.
4. Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain Dev*. 2021;43(1):2-31.
5. Justo Ranera A, Soler-Palacín P, Codina MG, González de Liria CR. Meningoencefalitis viral. *Pediatr Integral*. 2018;22(6):282-93

6. Boucher A, Herrmann JL, Morand P, Buzel  R, Crabol Y, Stahl JP, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect.* 2017;47(3):221-35.
7. Téllez González C, Reyes Dominguez S. Protocolo de meningitis bacteriana aguda. Sociedad Española de cuidados intensivos pediátricos. 2023.
8. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de ciencia e innovación. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2017-2018. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica-RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Resultados\\_Vigilancia\\_Enfer\\_Meningo.aspx](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica-RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Resultados_Vigilancia_Enfer_Meningo.aspx)
9. Ara Montojo MF, Baquero Artigao F. Meningitis aguda. Meningitis recurrente. En: Guerrero-Fdez J, Cart n Sánchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Dominguez J. Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 6  edición. Madrid: Panamericana; 2018. 1431-1441.
10. Chuang Y, Huang YC. Enteroviral infection in neonates. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(6):851-7.
11. Bearden D, Collett M, Quan PL, Costa-Carvalho BT, Sullivan KE. Enteroviruses in X-Linked Agammaglobulinemia: Update on Epidemiology and Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Nov-Dec;4(6):1059-1065.
12. Cabrerizo M, García- niguez JP, Munell F, Amado A, Madurga-Revilla P, Rodrigo C. First cases of severe flaccid paralysis associated with enterovirus D68 infection in Spain, 2015–2016. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:1214-6.
13. González-Sanz R, Taravillo I, Reina J, Navascu s A, Moreno-Doc n A, Aranzamendi M, et al. Enterovirus D68-associated respiratory and neurological illness in Spain, 2014-2018. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):1438-44.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment. Enterovirus detections associated with severe neurological symptoms in children and adults in European countries. Stockholm. ECDC, 2016.
15. Renaud C, Harrison CJ. Human Parechovirus 3: The most common viral cause of meningoencephalitis in young infants. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29(3):415-28.
16. Rozenberg F. Herpes simplex virus and central nervous system infections: encephalitis, meningitis, myelitis. *Virologie (Montrouge).* 2020 Oct 1;24(5):283-294.
17. Parkes-Smith J, Chaudhuri A. Varicella zoster virus: an under-recognised cause of central nervous system infections? *Intern Med J.* 2022;52(1):100-4.
18. García San Miguel Rodríguez-Alarc n L, Fernández-Martínez B, Sierra Moros MJ, Vázquez A, Juli n Pach s P, García Villaceros E, et al. Unprecedented increase of West Nile virus neuroinvasive disease, Spain, summer 2020. *Euro Surveill.* 2021;26(19):2002010.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Tick-borne encephalitis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2020. Stockholm: ECDC; 2022. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tick-borne-encephalitis-annual-epidemiological-report-2020>. Accessed: January 2023.
20. Pollard A, Sadarangani M. Neisseria meningitidis (meningococo). En: Kliegan, St Geme, Blum, Shah, Tasker, Wilson. Nelson Tratado de pediatría. 21 edición. Lugar de publicación: Barcelona, España. Editorial: Elsevier. 1469-1477.
21. Kacy A, Ramirez R. Streptococcus pneumoniae (neumococo). En: Kliegan, St Geme, Blum, Shah, Tasker, Wilson. Nelson tratado de pediatría. 21 edición. Lugar de publicación: Barcelona, España. Editorial: Elsevier. 1436-1440.
22. Carazo Gallego B, Cardelo Autero N, Moreno Pérez D. Meningitis. Absceso cerebral. Encefalitis aguda. Protocolos SEIP. Protoc diagn ter pediatr. 2023;2:309-328.
23. Hoen B, Varon E, De Debroycker T, Fantin B, Grimprel E, Wolff M et al. Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Long version with arguments. *Med Mal Infect.* 2019; 49: 405-441.
24. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol.* 2016;54(9):2251-61.
25. Aboza García M, Marín Cruz I, Camacho Lovillo M, Madruga Garrido M, Neth O, Falcón Neyra L, et al. Protocolo de atención a niños con sospecha de enfermedad por virus del Nilo Occidental. 2020. Available at: <https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2020/09/PROTOCOLO-DE-ATENCION%CC%81N-A-NIN%CC%83OS-CON-SOSPECHA-DE-ENFERMEDAD-POR-VIRUS-DEL-NILO-OCCIDENTAL.pdf> Accessed: January 2023.
26. Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies. *Arch Dis Child.* 2012;97(9):799-805.

27. Mintegi S, García S, Martín MJ, Durán I, Arana-Arri E, Livana Fernández C, et al; Meningitis Group of the Spanish Society of Pediatric Emergencies. Clinical Prediction Rule for Distinguishing Bacterial From Aseptic Meningitis. *Pediatrics*. 2020;146(3):e20201126.
28. Gómez Silva G, Fuentes Pita P, González Cortés R, Rodríguez Núñez A, Pérez Gay L, Fonte M. Encefalitis en UCIP. Protocolos diagnóstico terapéuticos en pediatría. *Asociación Española de Pediatría*. 2021;1:573-83.
29. Cole J, Evans E, Mwangi M, Mar S. Acute disseminated encephalomyelitis in children: an updated review based on current diagnostic criteria. *Pediatr Neurol*. 2019;100:26-34.
30. Dalmau J, Armangué T, Planaguma J, Radosevic M, Mannara F, Leypoldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019; 18(11):1405-1057.