



MEDFAMYC

REVISTA DE MEDICINA FAMILIAR Y COMUNIDAD
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN

ISSN: 3105-9899 | Vol. 2 Núm. 2 | Julio-diciembre, 2025

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Etiología de la meningitis aguda en adultos inmunocompetentes: Una revisión sistemática de estudios observacionales

Laisa Barbosa Griggio¹, Camilly Victoria Loio de Oliveira¹,
Gabriela Gonçalves Evangelista¹, Hellem Cristina Mendes Dourado¹,
Leandro de Oliveira Vicente¹, Rafaela Pedroso¹, Sharla Albernaz Baiense Félix¹,
Siveli Gabriela Montiel Vera¹, Thiago Suptil¹, Vanessa Silveira Akiyama¹,
Andrea Paola Britos Gómez^{2,1}

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay; ²ChauxLab Institute, Asunción, Paraguay

DOI: [10.66476/mf.v2n2.6273](https://doi.org/10.66476/mf.v2n2.6273) | Publicado: 2 de diciembre, 2025



RESUMEN

Objetivo: Identificar y sintetizar la evidencia observacional reciente sobre los agentes etiológicos causantes de meningitis aguda comunitaria en adultos inmunocompetentes. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA. Se ejecutaron búsquedas en PubMed y Scopus (hasta octubre de 2025) para identificar estudios observacionales (cohortes, transversales) que reportaran la prevalencia de patógenos en adultos (≥ 18 años) inmunocompetentes con meningitis aguda. Se excluyeron revisiones, reportes de caso, estudios en poblaciones pediátricas o inmunocomprometidas, y estudios de validación diagnóstica con alto riesgo de sesgo de selección. La síntesis de datos fue narrativa debido a la heterogeneidad clínica de los estudios. **Resultados:** De 29 registros únicos identificados, 7 fueron evaluados a texto completo, resultando en la inclusión de 3 estudios observacionales (dos prospectivos, uno retrospectivo) que abarcaron 1316 pacientes de Países Bajos, Corea del Sur y Francia. En la meningitis bacteriana comunitaria ($n = 696$), *Streptococcus pneumoniae* (51 %) y *Neisseria meningitidis* (37 %) fueron los agentes predominantes, con una mortalidad asociada al neumococo del 30 %. En la meningitis aséptica/encefalitis ($n = 471$), los herpesvirus tratables fueron causas significativas, incluyendo el Virus

Correspondencia: Andrea Paola Britos Gómez. ChauxLab Institute, Asunción, Paraguay. **Correo electrónico:** paola.britos@chauxlab.com.

Financiación: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales, profesionales, institucionales ni de otra índole relacionados con este trabajo.

Varicela-Zóster (VZV) (8,0 %) y el Virus Herpes Simple tipo 2 (HSV-2) (5,1 %). Se observó una brecha diagnóstica sustancial, con un 71,5 % de los casos de meningitis aséptica sin un herpesvirus identificado. **Conclusión:** La etiología de la meningitis en adultos inmunocompetentes sigue siendo un desafío heterogéneo. *S. pneumoniae* continúa siendo el principal patógeno bacteriano con alta mortalidad. Los herpesvirus (VZV, HSV-2) son causas virales tratables clave. La persistencia de una amplia brecha diagnóstica subraya la necesidad de adoptar tecnologías moleculares más amplias (p. ej., PCR multiplex, mNGS) y considerar etiologías no infecciosas.

Palabras clave: meningitis, etiología, adulto, inmunocompetente, revisión sistemática, *Streptococcus pneumoniae*, herpesvirus.

INTRODUCCIÓN

La meningitis aguda comunitaria representa una emergencia infectológica global con una carga de morbilidad y mortalidad sustancial, a pesar de los avances en la prevención vacunal. Si bien la implementación generalizada de vacunas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis* ha modificado drásticamente la epidemiología de la enfermedad, reduciendo su incidencia global (9, 24), la patología sigue asociándose a tasas significativas de letalidad y secuelas neurológicas a largo plazo, especialmente en adultos mayores y poblaciones vulnerables (2, 12).

El panorama etiológico de la meningitis en adultos es dinámico y heterogéneo, influenciado no solo por la cobertura vacunal sino también por factores regionales y la emergencia de nuevas amenazas. Un desafío crítico contemporáneo es el aumento global de la resistencia a los antimicrobianos entre los patógenos clásicos. Estudios recientes de vigilancia han documentado tasas crecientes de resistencia a betalactámicos y macrólidos en aislamientos de *S. pneumoniae* (5, 32), lo que complica las decisiones terapéuticas empíricas y subraya la necesidad de una identificación etiológica rápida y precisa.

Simultáneamente, persiste una «brecha diagnóstica» considerable. A menudo, más del 50 % de los casos de sospecha de meningitis infecciosa permanecen sin un patógeno confirmado mediante métodos convencionales (28). Esta cohorte de etiología desconocida es probablemente multifactorial, incluyendo infecciones virales no rutinariamente testadas, patógenos atípicos detectables solo por técnicas avanzadas como la secuenciación metagenómica (mNGS), e incluso causas no infecciosas —como meningitis autoinmune o inducida por fármacos— que mimetizan presentaciones bacterianas o virales agudas (1).

Dada esta evolución epidemiológica caracterizada por cambios posvacunales, amenazas de resistencia emergente y persistentes limitaciones diagnósticas, es crucial actualizar el conocimiento sobre los patógenos predominantes en la población adulta. El objetivo de esta revisión sistemática fue identificar y sintetizar la evidencia dispo-

nible sobre los agentes etiológicos causantes de meningitis aguda en adultos inmunocompetentes, basándose en estudios observacionales recientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y registro

Esta revisión sistemática fue conducida en estricta adherencia a las directrices PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). El protocolo de investigación fue desarrollado a priori y registrado internamente antes del inicio de la búsqueda formal.

Criterios de elegibilidad

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión basados en el marco PICOS:

- **Población:** Adultos (≥ 18 años) con diagnóstico confirmado de meningitis aguda comunitaria. Se definió «inmunocompetencia» como la ausencia de infección conocida por VIH, trasplante de órganos, quimioterapia activa o terapia inmunosupresora crónica.
- **Desenlace:** Identificación primaria de agentes etiológicos mediante métodos de laboratorio estándar validados (cultivo de LCR, tinción de Gram, PCR convencional o multiplex).
- **Diseño del estudio:** Estudios de cohorte observacionales (prospectivos o retrospectivos) y estudios transversales de vigilancia con un tamaño muestral mínimo de 20 participantes.

Se excluyeron explícitamente: (1) reportes de caso y series pequeñas; (2) estudios enfocados exclusivamente en poblaciones pediátricas, inmunocomprometidas, o con meningitis nosocomial/postquirúrgica; (3) estudios restringidos a un único patógeno que no permitieran evaluar el espectro etiológico general; y (4) estudios con alto riesgo de sesgo de selección derivado de cohortes de validación de nuevas tecnologías diagnósticas no representativas de la práctica clínica habitual.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en PubMed y LILACS hasta el 31 de octubre de 2025, sin restricciones de idioma. La estrategia de búsqueda combinó términos controlados (MeSH y DeCS) con palabras clave en texto libre relacionados con «meningitis», «etiology», «pathogen» y «adult». Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las listas de referencias de las revisiones relevantes identificadas.

Selección de estudios y extracción de datos

Todos los registros identificados fueron importados a un software de gestión de referencias donde se eliminaron los duplicados. Dos revisores independientes realizaron el

cribado en dos fases: primero por título y resumen, y posteriormente mediante lectura a texto completo. La extracción de datos se realizó por duplicado utilizando un formulario piloto estandarizado que recogió variables del estudio, características de la población, métodos diagnósticos y desenlaces primarios.

Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue evaluado de forma independiente utilizando la herramienta *JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data*. Se evaluaron dominios críticos como la representatividad de la muestra, la idoneidad del método de muestreo y la validez de los métodos diagnósticos.

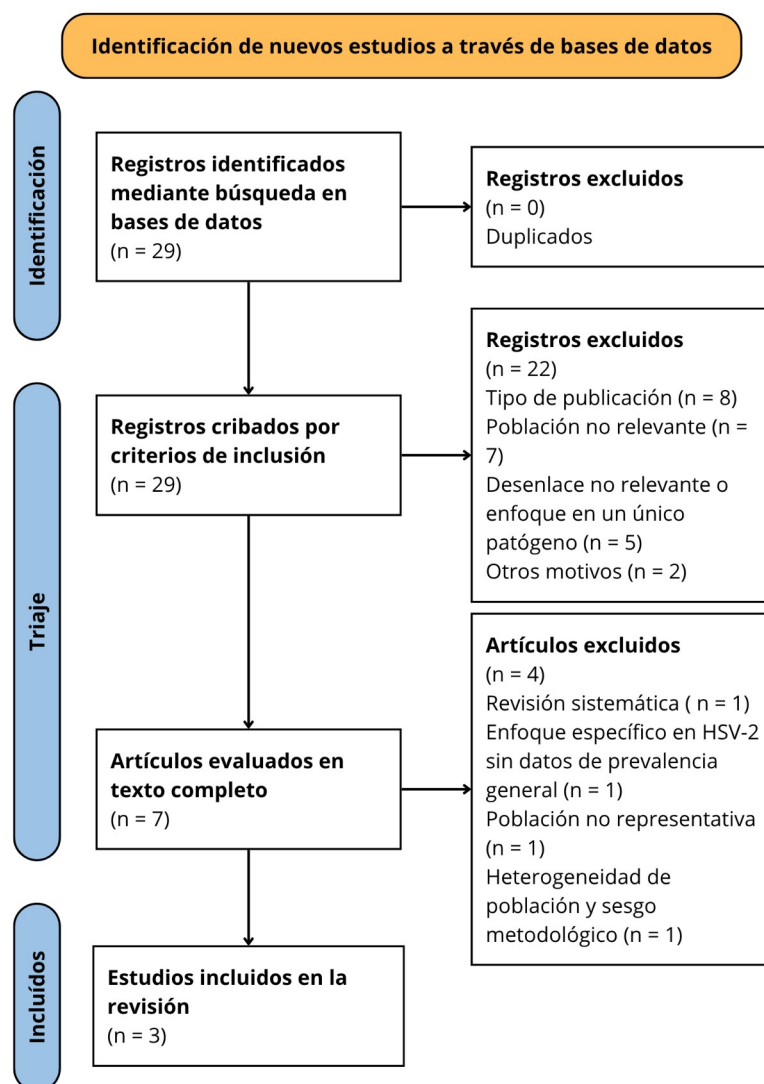


Figura 1. Flujograma PRISMA.

RESULTADOS

Selección de estudios y flujo PRISMA

El proceso sistemático de selección de estudios se detalla en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1). La búsqueda inicial identificó 29 registros únicos. Tras la eliminación de duplicados y el cribado, se excluyeron 22 registros. Se recuperaron 7 artículos a texto completo, de los cuales se excluyeron 4 estudios por motivos como: tipo de publicación (8), enfoque en un único patógeno (23), población no representativa (29) y sesgo metodológico (30). Finalmen-

te, se incluyeron 3 estudios observacionales que cumplieron con todos los criterios.

Características de los estudios incluidos

Los tres estudios incluidos (Tabla 1) proveyeron datos de 1316 pacientes de tres cohortes distintas: Países Bajos (26), Corea del Sur (13) y Francia (16). Existió una heterogeneidad clínica significativa: van de Beek et al. se centraron en meningitis bacteriana confirmada por cultivo; Lee et al. analizaron meningitis aséptica o encefalitis enfocándose en herpesvirus; y Papin et al. estudiaron adultos jóvenes en UCI.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autor (año)	País	Diseño	N	Contexto clínico	Métodos diagnósticos	Riesgo
van de Beek et al. (2004) (26)	P. Bajos	Cohorte prosp.	696	Adultos (>16 a) con meningitis bacteriana comunitaria	Cultivo LCR/sangre, tinción de Gram	Bajo
Lee et al. (2021) (13)	Corea Sur	Cohorte retrospect.	471†	Adultos con meningitis aséptica o encefalitis	PCR en LCR (HSV-1, HSV-2, VZV)	Bajo
Papin et al. (2021) (16)	Francia	Cohorte prosp.	149	Adultos jóvenes (UCI) sin comorbilidades con meningitis/encefalitis	Cultivo LCR, PCR en LCR	Bajo

Nota. † N = 471 fue la población total con meningitis aséptica/encefalitis evaluada; de estos, 145 (30,8 %) fueron positivos para herpesvirus.

Calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica clasificó a los tres estudios incluidos con un bajo riesgo de sesgo. van de Beek et al. utilizaron un diseño de cohorte prospectivo nacional; Lee et al. aplicaron métodos moleculares estandarizados; y Papin et al. emplearon definiciones claras en un estudio multicéntrico.

Etiología bacteriana

La cohorte de van de Beek et al. (2004) proporciona los datos más robustos para este síndrome. *Streptococcus pneumoniae* fue el agente causal predominante, identificado en el 51 % de los episodios, seguido por *Neisseria meningitidis* (37 %).

El estudio también destacó diferencias pronósticas críticas: la meningitis por *S. pneumoniae* presentó una mortalidad del 30 %, frente al 7 % por *N. meningitidis*.

Etiología viral (Herpesvirus)

La cohorte de Lee et al. (2021) proporciona datos clave sobre el rol de los herpesvirus. Se identificó un agente causal en el 30,8 % de los pacientes. El Virus Varicela-Zóster (VZV) fue el más prevalente (8,0 %), seguido por HSV-2 (5,1 %) y HSV-1 (2,1 %).

Casos sin etiología identificada

La brecha diagnóstica fue un hallazgo prominente. En el estudio de Lee et al., el 71,5 % de los casos de meningitis aséptica quedaron sin un diagnóstico de herpesvirus. Es fundamental notar que este estudio no evaluó otros patógenos virales comunes, como los enterovirus.

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática, basada en tres cohortes observacionales distintas que totalizan 1316 pacientes (13, 16, 26), confirma la persistente y compleja heterogeneidad etiológica de la meningitis aguda en adultos inmunocompetentes. Los hallazgos principales, aunque derivados de estudios heterogéneos, reafirman el rol dominante de *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* en la meningitis bacteriana y, simultáneamente, destacan la contribución significativa de los herpesvirus (VZV y HSV-2) en los síndromes asépticos. Sin embargo, el hallazgo más crítico que emerge de nuestra síntesis, y que es ampliamente corroborado por la literatura externa, es la persistencia de una considerable «brecha diagnóstica», donde una alta proporción de casos permanece sin etiología identificada mediante métodos estándar.

El predominio de *S. pneumoniae* (51 %) y *N. meningitidis* (37 %) en la cohorte bacteriana de van de Beek et al. (2004) refleja la epidemiología clásica. Es crucial contextualizar este dato: la cohorte es anterior a la implementa-

ción generalizada de vacunas conjugadas en adultos. La literatura de soporte confirma que, si bien la incidencia global ha disminuido drásticamente gracias a la vacunación (9, 24), la carga de enfermedad por neumococo sigue siendo desproporcionadamente alta en adultos, marcada por una elevada mortalidad que persiste incluso en la era moderna (12).

Más preocupante aún, y un factor que complica directamente el manejo clínico, es la creciente resistencia a los antimicrobianos de *S. pneumoniae*. Múltiples reportes de vigilancia global documentan tasas alarmantes de resistencia a betalactámicos y macrólidos (5, 17, 20, 32). Por lo tanto, el hallazgo de una mortalidad del 30 % asociada al neumococo en la cohorte de van de Beek (2004) no debe verse como un dato histórico, sino como un recordatorio de la virulencia del patógeno, la cual ahora se ve potenciada por la resistencia. Esto refuerza la necesidad de guías de tratamiento empírico (25) que no solo cubran estos patógenos, sino que también consideren la epidemiología local de resistencia, subrayando la urgencia de un diagnóstico etiológico rápido.

Un aspecto notable es la epidemiología geográfica. Es interesante notar que nuestras cohortes, todas de países de altos ingresos (Países Bajos, Francia, Corea del Sur), no identificaron a *Klebsiella pneumoniae* como un patógeno primario, en línea con la epidemiología occidental. Esto contrasta marcadamente con la evidencia de la literatura de soporte que describe a *K. pneumoniae* hipervirulenta (hvKp) como una causa endémica y significativa de meningitis en cohortes asiáticas, a menudo como una complicación metastásica de abscesos hepáticos (11, 22). Esto sugiere que nuestros hallazgos, aunque robustos para sus poblaciones, no deben extrapolarse a regiones con diferentes patrones endémicos, y destaca la necesidad de guías de manejo diferenciadas geográficamente.

En el espectro viral, nuestra revisión identificó al VZV (8,0 %) y al HSV-2 (5,1 %) como causas significativas de infecciones del SNC (13). Este hallazgo es clínicamente relevante, ya que ambas infecciones tienen un tratamiento antiviral específico (aciclovir), a diferencia de la mayoría de las meningitis virales. La literatura de soporte indica que la meningitis por HSV-2, aunque a menudo benigna, puede asociarse con recurrencias (meningitis de Mollaret) y un pronóstico potencialmente más severo que las infecciones por enterovirus (6, 21).

Es una limitación clave de nuestra revisión que el estudio de Lee et al. (2021) se centrara solo en herpesvirus, omitiendo la búsqueda de enterovirus, los cuales son confirmados por la literatura como la causa más frecuente de meningitis aséptica (4). Además, aunque nuestra revisión no capturó casos de arbovirus, la evidencia externa sugiere fuertemente que el Virus del Nilo Occidental (WNV)

(14) y el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (TBEV) (3) deben ser considerados en el diagnóstico diferencial en regiones endémicas y durante temporadas específicas (10).

El hallazgo más importante de nuestra síntesis es la persistente brecha diagnóstica. En la cohorte de Lee et al. (2021), el 71,5 % de los casos de meningitis aséptica/encefalitis quedaron sin un diagnóstico de herpesvirus. Si bien esta cifra está inflada por el diseño de ese estudio (que no buscó otros virus), sí refleja un problema real y omnipresente en la práctica clínica. La literatura de soporte ofrece dos explicaciones complementarias. Primero, las limitaciones inherentes a los métodos estándar (cultivo y PCR dirigida).

Tecnologías emergentes, como la secuenciación metagenómica (mNGS), han demostrado un rendimiento diagnóstico superior, identificando patógenos atípicos, no cultivables o inesperados, y no viéndose afectadas por la administración previa de antibióticos (15, 18, 28, 31). Segundo, la creciente comprensión de que una proporción de estos casos «asépticos» no son infecciosos. El diagnóstico diferencial debe incluir activamente mimetizadores no infecciosos, como meningitis autoinmune (p. ej., LES, enfermedad de Behçet) (7), meningitis inducida por fármacos (p. ej., AINEs, amoxicilina) (1) y síndromes recurrentes como el de Mollaret (19).

Nuestra revisión sistemática posee limitaciones importantes que deben ser reconocidas para una correcta interpretación de los resultados. La principal es el número reducido de estudios incluidos ($n = 3$) y la alta heterogeneidad clínica y metodológica entre ellos. Los estudios cubrieron diferentes síndromes (bacteriana pura vs. aséptica/viral vs. mixta), definiciones de caso y períodos temporales (2004 vs. 2021), lo que impide cualquier intento de realizar un metaanálisis o calcular una prevalencia etiológica global.

Específicamente, la cohorte de van de Beek et al. (2004), aunque metodológicamente robusta para su época, es anterior a la vacunación generalizada con PCV en adultos. Por lo tanto, la prevalencia del 51 % para *S. pneumoniae* es probablemente una sobreestimación significativa para las poblaciones vacunadas de hoy, aunque su dato de mortalidad sigue siendo una referencia crucial.

Además, el enfoque diagnóstico de Lee et al. (2021) (limitado a herpesvirus) lo hace útil para estimar la carga de VZV y HSV, pero completamente ciego a otros agentes virales, resultando en una brecha diagnóstica artificialmente alta (71,5 %) que no debe interpretarse como la tasa real de «etiología desconocida».

Finalmente, todos los estudios incluidos provienen de países de altos ingresos (Países Bajos, Corea del Sur, Francia). Esto representa un sesgo geográfico significativo y limita la generalización de nuestros hallazgos a entornos con recursos limitados, donde la epidemiología (p. ej., mayor carga de meningitis tuberculosa o bacteriana no neumocócica) y la capacidad diagnóstica difieren sustancialmente (27).

A pesar de estas limitaciones, nuestra revisión confirma que la etiología de la meningitis en adultos inmunocompetentes sigue siendo un desafío diagnóstico complejo. *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* dominan los cuadros bacterianos, con el primero presentando una alta mortalidad y una creciente amenaza de resistencia. Los herpesvirus (VZV, HSV-2) son causas tratables clave en los síndromes asépticos.

En conclusión, la etiología de la meningitis aguda en adultos inmunocompetentes permanece como un complejo desafío diagnóstico, caracterizado por una marcada heterogeneidad. Nuestra revisión sistemática confirma

que *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* son los patógenos bacterianos dominantes, con el primero asociado a una elevada mortalidad y una creciente amenaza global de resistencia a antimicrobianos. En el espectro aséptico, los herpesvirus tratables, como el Virus Varicela-Zóster (VZV) y el Virus Herpes Simple tipo 2 (HSV-2), representan causas virales clave. No obstante, el hallazgo más contundente es la persistencia de una considerable brecha diagnóstica en la práctica clínica rutinaria.

Para cerrar esta brecha crítica y optimizar el manejo de esta emergencia infectológica, es imperativa una transición urgente desde los métodos tradicionales hacia la adopción generalizada de tecnologías de diagnóstico molecular amplio, como el PCR multiplex y la secuenciación de nueva generación (mNGS). Paralelamente, los clínicos deben expandir activamente el diagnóstico diferencial para incluir mimetizadores no infecciosos. Las políticas de salud y la investigación futura deben priorizar la implementación costoefectiva de estas estrategias avanzadas, especialmente en contextos con recursos limitados.

REFERENCIAS

1. Bai J, Cutler T. Drug-induced aseptic meningitis after amoxicillin use. JAAPA. 2025;38(4):29-31.
2. Block N, Naucle P, Wagner P, Morfeldt E, Henriques-Normark B. Bacterial meningitis: Aetiology, risk factors, disease trends and severe sequelae during 50 years in Sweden. J Intern Med. 2022;292(2):350-64.
3. Bodilsen J, Storgaard M, Larsen L, et al. Infectious meningitis and encephalitis in adults in Denmark: a prospective nationwide observational cohort study (DASGIB). Clin Microbiol Infect. 2018;24(10):1102.e1-e5.
4. Broberg EK, Simone B, Jansa J. Upsurge in echovirus 30 detections in five EU/EEA countries, April to September, 2018. Euro Surveill. 2018;23(44).
5. Butić I, Gužvinac M, Jelić M, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates among Croatian adults during a fifteen-year period (2005-2019). Croat Med J. 2022;63(2):156-65.
6. Davis LE. Acute and recurrent viral meningitis. Curr Treat Options Neurol. 2008;10(3):168-77.
7. Edi VM, Rao P, Igo JO, et al. Mollaret's syndrome: A case report. Cureus. 2023;15(5):e38559.
8. Farias LABG, Weyne LS, Landim LS, et al. Alterations and dynamics of major meningitis etiological agents during and post-COVID-19 pandemic: A systematic review. Trop Med Infect Dis. 2025;10(3):81.
9. GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol. 2023;22(8):685-711.
10. Gundamraj V, Hasbun R. Viral meningitis and encephalitis: an update. Curr Opin Infect Dis. 2023;36(3):177-85.
11. Kamal F, Williams G, Akbar H, Khan MA, Kadaria D. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: A case report and review of literature. Cureus. 2017;9(1):e970.
12. Koelman DLH, Brouwer MC, Ter Horst L, et al. Pneumococcal meningitis in adults: A prospective nationwide cohort study over a 20-year period. Clin Infect Dis. 2022;74(4):657-67.
13. Lee GH, Kim J, Kim HW, Cho JW. Herpes simplex viruses (1 and 2) and varicella-zoster virus infections in an adult population with aseptic meningitis or encephalitis: A nine-year retrospective clinical study. Medicine. 2021;100(46):e27856.
14. MacIntyre C, Lourens C, Mendes A, et al. West Nile virus, an underdiagnosed cause of acute fever of unknown origin and neurological disease among hospitalized patients in South Africa. Viruses. 2023;15(11):2207.
15. Miller S, Naccache SN, Samayoa E, et al. Laboratory validation of a clinical metagenomic sequencing assay for pathogen detection in cerebrospinal fluid. Genome Res. 2019;29(5):831-42.
16. Papin G, Bailly S, Dupuis C, et al. Clinical and biological clusters of sepsis patients using hierarchical clustering. PLoS One. 2021;16(8):e0252793.
17. Pinto TCA, Neves FPG, Souza ARV, et al. Evolution of penicillin non-susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered from asymptomatic carriage and invasive disease over 25 years in Brazil, 1990-2014. Front Microbiol. 2019;10:486.

18. Qu C, Chen Y, Ouyang Y, et al. Metagenomics next-generation sequencing for the diagnosis of central nervous system infection: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2022;13:989280.
19. Querin LB, Martini WA, Parker BS. Recurrent aseptic (Mollaret) meningitis: A case report. *Cureus.* 2024;16(10):e72137.
20. Sharew B, Moges F, Yismaw G, et al. Antimicrobial resistance profile and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients suspected of pneumococcal infections in Ethiopia. *Research Square.* 2020.
21. Shukla B, Aguilera EA, Salazar L, et al. Aseptic meningitis in adults and children: Diagnostic and management challenges. *J Clin Virol.* 2017;94:110-4.
22. Sng CCA, Jap A, Chan YH, Chee SP. Risk factors for endogenous *Klebsiella* endophthalmitis in patients with *Klebsiella* bacteraemia: a case-control study. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(5):673-7.
23. Song P, Seok JM, Kim S, et al. Viral etiology of aseptic meningitis and clinical prediction of herpes simplex virus type 2 meningitis. *J Pers Med.* 2024;14(9):998.
24. Tsai CJ, Griffin MR, Nuorti JP, Grijalva CG. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Clin Infect Dis.* 2008;46(11):1664-72.
25. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(6):701-6.
26. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351(18):1849-59.
27. Wall EC, Mukaka M, Denis B, et al. Goal directed therapy for suspected acute bacterial meningitis in adults and adolescents in sub-Saharan Africa. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186687.
28. Xing N, Zhao Z, Li Q, Dong Y, Li J, Zhang S. *Ureaplasma parvum* meningitis following atypical choroid plexus papilloma resection in an adult patient: a case report and literature review. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1276.
29. Yu H, Liang D, Ding X, et al. Comparison of microbial culture, metagenomic next-generation sequencing and droplet digital polymerase chain reaction methods for pathogen detection in patients with neurosurgical central nervous system infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1606283.
30. Zhang M, Chen L, Zhao H, et al. Metagenomic next-generation sequencing for diagnosis of infectious encephalitis and meningitis: a retrospective study of 90 patients. *Neurol Res.* 2024;46(2):187-94.
31. Zhang Y, Cui P, Zhang HC, et al. Clinical application and evaluation of metagenomic next-generation sequencing in suspected adult central nervous system infection. *J Transl Med.* 2020;18(1):199.
32. Zhao C, Zhang F, Wang Z, et al. Distribution of serotypes and antibiotic resistance profiles of *Streptococcus pneumoniae* in hospitalized adult patients: A retrospective multicenter surveillance in China (2018-2019). *Research Square.* 2025.