



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**Caracterización de las meningitis
agudas por *Streptococcus
pneumoniae* en la población
pediátrica desde 2008 hasta 2019 en
10 hospitales de la ciudad de Bogotá,
Colombia**

Juan David Farfán Albarracín

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría, Unidad de Neuropediatría
Bogotá D.C., Colombia

2019

Caracterización de las meningitis agudas por *Streptococcus pneumoniae* en la población pediátrica desde 2008 hasta 2019 en 10 hospitales de la ciudad de Bogotá, Colombia

Juan David Farfán Albarracín

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en Neuropediatría

Director:

Doctor German Camacho Moreno

Infectólogo Pediatra, Docente Universidad Nacional de Colombia

Línea de Investigación:

Neuroinfecciones

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas

Red Neumocolombia

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría, Unidad de Neuropediatría

Bogotá D.C., Colombia

2019

A mis padres, quienes han logrado educar y cultivar 4 grandes personas, de los que siempre he recibido un apoyo incondicional.

A Lorena, mi esposa, mi compañera de residencia y de vida, quien siempre estuvo a mi lado, y me brindó su invaluable apoyo en cada paso durante este laborioso camino.

A mis hermanos por estar siempre presentes y dispuestos a brindarnos su ayuda.

Agradecimientos

Al doctor Germán Camacho Moreno, mi director y el ejemplo de un excelente profesional, además de una persona sencilla, humilde y dispuesta a ayudar siempre.

A la Universidad Nacional de Colombia, a la que debo toda mi formación académica, y gran parte de la personal. Sin ella no hubiera sido posible.

A los profesores de la unidad de neuropediatría, la doctora Angélica Uscátegui Daccarett y el doctor Álvaro Hernando Izquierdo Bello, excelentes docentes.

Resumen

Introducción: La meningitis aguda bacteriana por *Streptococcus pneumoniae* es una patología importante desde el punto de vista de salud pública por su alta morbimortalidad. Desde el año 2006 se viene introduciendo la vacuna antineumocócica en el país de forma progresiva, y en el año 2012 se introduce en el esquema de vacunación obligatorio. Su impacto sobre la epidemiología de la enfermedad se ha venido estudiando en los últimos años.

Objetivo: Realizar una caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de los pacientes con meningitis bacteriana aguda por *Streptococcus pneumoniae*.

Metodología: Se recolectaron datos de meningitis por neumococo de 10 hospitales de Bogotá D.C., desde enero de 2008 hasta julio de 2019, participantes de la red Neumocolombia, creada para la vigilancia de la Enfermedad Invasiva por Neumococo.

Resultados: Se recolectaron datos de un total de 58 casos de la patología. Los síntomas más consistentes en la cohorte fueron fiebre e hiporexia, seguido de crisis epilépticas. Los aislamientos en los que se logró obtener el antibiograma muestran un aumento de la resistencia a penicilina y cefalosporinas de tercera generación desde el año 2015. La tasa de mortalidad de la enfermedad es del 20,68%, y la secuela más importante, la disfunción cognitiva, alcanza una frecuencia de 73,77%, seguida de hipoacusia neurosensorial, trastornos motores y epilepsia.

Conclusiones: La meningitis aguda por neumococo es una patología de gran impacto para la salud pública. Se requieren guías para ajustar el tratamiento a las características actuales de la infección, y se deben continuar los esfuerzos por prevenirla.

Palabras clave: meningitis bacteriana; *Streptococcus pneumoniae*; pediatría

Abstract

Introduction: Acute bacterial meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* is an important pathology from the point of view of public health due to its high morbidity and mortality. Since 2006 the pneumococcal vaccine has been introduced in the country progressively, and in 2012 it is introduced in the mandatory vaccination scheme. Its impact on the epidemiology of the disease has been studied in recent years.

Aim: Perform a clinical, epidemiological and microbiological characterization of patients with acute bacterial meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*.

Methodology: Pneumococcal meningitis data were collected from 10 hospitals in Bogotá D.C., from January 2008 to July 2019, participants of the Neumocolombia network, created for the surveillance of Invasive Pneumococcal Disease.

Results: Data were collected from a total of 58 cases of the pathology. The most consistent symptoms in the cohort were fever and hyporexia, followed by epileptic seizures. The isolates in which the antibiogram was obtained show an increase in resistance to penicillin and third generation cephalosporins since 2015. The mortality rate of the disease is 20.68%, and the most important sequel, dysfunction cognitive, reaches a frequency of 73.77%, followed by sensorineural hearing loss, motor disorders and epilepsy.

Conclusions: Acute pneumococcal meningitis is a pathology of great impact for public health. Guidelines to adjust the treatment to the current characteristics of the infection are required, and efforts to prevent it should be continued.

Keywords: bacterial meningitis; *Streptococcus pneumoniae*; pediatrics

Contenido

	Pág.
Resumen.....	IX
Lista de figuras.....	XIII
Lista de tablas.....	XIV
Lista de abreviaturas.....	XVI
Introducción.....	1
1. Capítulo 1: Marco Teórico.....	3
1.1 Epidemiología.....	3
1.2 Fisiopatología.....	5
1.3 Etiología.....	8
1.3.1 Streptococcus pneumoniae.....	9
1.4 Cuadro clínico.....	10
1.5 Diagnóstico.....	12
1.6 Complicaciones.....	16
1.7 Tratamiento.....	17
1.8 Secuelas.....	21
1.9 Profilaxis.....	21
1.10 Vacunación.....	23
2. Capítulo 2: Metodología.....	27
2.1 Planteamiento del Problema.....	27
2.2 Justificación.....	27
2.3 Hipótesis.....	28
2.4 Objetivos.....	28
2.4.1 Objetivo General.....	28
2.4.2 Objetivos específicos.....	28
2.5 Tipo de Investigación.....	29
2.6 Población y muestra.....	29
2.7 Criterios de selección.....	30
2.7.1 Criterios de Inclusión.....	30
2.7.2 Criterios de Exclusión.....	30
2.8 Procedimiento de Recolección de Datos.....	31
2.9 Sesgos.....	32
2.10 Análisis estadístico de datos.....	32
2.11 Resultados esperados e impacto.....	33
2.12 Recursos.....	34
2.12.1 Recurso humano.....	34

2.12.2 Recursos físicos.....	34
2.12.3 Costos.....	34
2.13 Cronograma de actividades.....	35
3. Capítulo 3: Consideraciones Éticas.....	37
4. Capítulo 4: Resultados.....	39
5. Capítulo 5: Discusión.....	65
6. Conclusiones y recomendaciones.....	69
6.1 Conclusiones.....	69
6.2 Recomendaciones.....	70
A. Anexo: Formulario de Recolección de Datos.....	71
B. Anexo: Consentimiento Informado.....	73
C. Anexo: Asentimiento Informado.....	75
Bibliografía.....	77

Lista de figuras

	Pág.
Ilustración 4.1: Distribución del uso de antibióticos previos al diagnóstico de MAB.....	43
Ilustración 4.2: Distribución de síntomas y signos por grupo etario (datos en porcentajes)	47
Ilustración 4.3: Serotipos por estado vacunal (datos en porcentajes).....	52
Ilustración 4.4: Distribución de serotipos según periodo de vacunación (datos en porcentajes).....	53
Ilustración 4.5: Porcentaje de susceptibilidad disminuida por antibiótico por periodo vacunal.....	55

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1.1: Distribución porcentual de los diferentes microorganismos involucrados en MAB. Con base en [4].....	5
Tabla 1.2: Parámetros del análisis de LCR en diferentes entidades infecciosas. Con base en [1,4].....	13
Tabla 1.3: Parámetros de LCR de acuerdo a la edad. Con base en [4,23].....	14
Tabla 1.4: Esquemas antibióticos empíricos según grupo etario [3,28].....	20
Tabla 1.5: Dosis antibióticos, con base en [28].....	20
Tabla 1.6: Antibióticos para profilaxis y dosis de los mismos [1].....	23
Tabla 1.7: Serotipos cubiertos por las actuales vacunas disponibles en el mercado.....	25
Tabla 2.1: Costos de la investigación.....	34
Tabla 4.1: Casos por institución participante.....	39
Tabla 4.2: Características de la Población.....	42
Tabla 4.3: Dosis de vacunas por grupo de edad.....	43
Tabla 4.4: Síntomas y signos de presentación.....	45
Tabla 4.5: Distribución de pacientes por grupos etarios.....	45
Tabla 4.6: Otros síntomas en la presentación de la meningitis aguda bacteriana por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	46
Tabla 4.7: Resultados de los laboratorios ordenados para la evaluación inicial de los pacientes.....	50
Tabla 4.8: Distribución de serotipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en la muestra.....	51
Tabla 4.9: Patrones de sensibilidad a antibióticos.....	56

Tabla 4.10: Esquemas antimicrobianos usados y su frecuencia.....	57
Tabla 4.11: Secuelas en los pacientes con meningitis bacteriana aguda por neumococo	58
Tabla 4.12: Análisis bivariado.....	62

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>ACIN</i>	Asociación Colombiana de Infectología
<i>ADN</i>	Ácido desoxirribonucleico
<i>BgaA</i>	Beta galactosidasa
<i>CbpA</i>	Proteína ligadora de colina A
<i>ChoP</i>	Fosforilcolina
<i>DE</i>	Desviación estándar
<i>IDSA</i>	Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas
<i>IgA1</i>	Inmunoglobulina A1
<i>IL6</i>	Interleucina 6
<i>IL1β</i>	Interleucina 1 beta
<i>iNOS</i>	Oxid nítrico sintasa inducible
<i>INR</i>	Razón normalizada internacional
<i>INS</i>	Instituto Nacional de Salud
<i>LCR</i>	Líquido cefalorraquídeo
<i>MAB</i>	Meningitis aguda bacteriana
<i>mCD14</i>	Receptor de membrana CD14
<i>MMP-8</i>	Metaloproteinasa de matriz 8
<i>MMP-9</i>	Metaloproteinasa de matriz 9
<i>NanA</i>	Neuraminidasa A
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud
<i>OR</i>	Razón de probabilidad
<i>PavA</i>	Proteína de adherencia y virulencia A
<i>PCR</i>	Proteína c reactiva
<i>PCV10</i>	Vacuna conjugada contra neumococo de 10 valencias
<i>PCV13</i>	Vacuna conjugada contra neumococo de 13 valencias
<i>PCV7</i>	Vacuna conjugada contra neumococo de 7 valencias
<i>PPSV</i>	Vacuna polisacárida contra neumococo
<i>PsrP</i>	Glicoproteína de superficie expuesta
<i>RIQ</i>	Rango intercuartil
<i>RT-PCR</i>	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
<i>SIREVA-II</i>	Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos responsable de meningitis y neumonía
<i>SNC</i>	Sistema nervioso central
<i>StrH</i>	Beta N acetilglucosaminidasa
<i>TLR-2</i>	Receptor tipo Toll 2
<i>TNF-α</i>	Factor de necrosis tumoral alfa
<i>VIH</i>	Virus de inmunodeficiencia humana
<i>ZmpA</i>	Metaloproteinasa de zinc

Introducción

Las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, son consideradas un problema de salud pública, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, especialmente en niños menores de cinco años. Está asociada a infecciones locales de importancia clínica como la otitis media, sinusitis aguda, neumonía adquirida en la comunidad y también con infecciones invasoras como la neumonía bacterémica, peritonitis, artritis, pericarditis séptica, septicemia y meningitis.

El actual estudio se centra en la caracterización de una de las infecciones más graves por este microorganismo, como lo es la meningitis aguda, que presenta altas tasas de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica. Desde el año 2006 se ha introducido de manera progresiva la vacunación contra los serotipos más frecuentes de esta bacteria, modificando la epidemiología de la enfermedad y cambiando las condiciones que previamente conocíamos, y sobre las que están basadas los tratamientos actuales.

El objetivo de la investigación es brindar herramientas para mejorar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes que tendrán o han tenido meningitis aguda por *Streptococcus pneumoniae*.

1. Capítulo 1: Marco Teórico

El término meningitis aguda bacteriana hace referencia a la invasión por bacterias del sistema nervioso central (SNC), que usualmente se presenta durante un episodio de bacteremia.[1] Típicamente presenta signos y síntomas meníngeos y encefálicos, con un grado variable de compromiso sistémico. Indudablemente el diagnóstico y tratamiento oportunos, disminuyen la mortalidad y la gravedad de las secuelas, que suelen ser muy altas.[2]

1.1 Epidemiología

La meningitis es una enfermedad común y una urgencia médica. En la mayoría de los casos se presenta como meningitis aséptica, y no requiere un tratamiento específico. Sin embargo, una cantidad no despreciable, alrededor de 4% a 6% son de origen bacteriano, llevando a un mayor riesgo de muerte y secuelas, las cuales como ya se ha mencionado dependen de la instauración de un tratamiento temprano.[1] Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta patología causa cerca de 170.000 muertes al año.[3]

Se estima que la incidencia de la meningitis aguda bacteriana es de 2 a 10 por 100.000 habitantes por año en países desarrollados, con una frecuencia diferencial de acuerdo a la edad. Es así que, en neonatos la incidencia estimada alcanza los 400 por cada 100.000 habitantes, y en niños menores de 2 años hasta 20 por cada 100.000 habitantes, siendo en adultos la menor tasa con 2 por cada 100.000 habitantes.[4] En Colombia la vigilancia activa por parte del Instituto Nacional de Salud (INS) de esta enfermedad, revela una incidencia promedio de 0,06 casos por 100.000 habitantes año para la meningitis por *Haemophilus influenzae*, 0,28 por 100.000 habitantes año para *Streptococcus pneumoniae* y 0,16 por 100.000 habitantes año para *Neisseria meningitidis*, para los años 2013 a 2016.[5] Los datos consolidados del año 2018 en el reporte del INS, reportan una incidencia en población general de 0,1 por 100.000

habitantes año para *H. influenzae*, 0,4 por 100.000 habitantes año para *S. pneumoniae*, y 0,2 por 100.000 habitantes año para *N. meningitidis*; sin embargo, la estas proporciones cambian en menores de 5 años, siendo 0,6 por 100.000 habitantes año para *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, y 0,7 por 100.000 habitantes año para *N. meningitidis*. [6] De estos datos, es importante destacar que *N. meningitidis* se convirtió en ese periodo en el germen más frecuente de meningitis aguda bacteriana en menores de 5 años. Esta tendencia se mantiene en la actualidad, como muestra el último boletín epidemiológico de este instituto que brindó datos sobre el tema, correspondientes a las primeras 15 semanas epidemiológicas de 2019, el cual reporta una incidencia de 0,02 por 100.000 habitantes año para *H. influenzae*, 0,06 por 100.000 habitantes año para *S. pneumoniae* y 0,05 por 100.000 habitantes año para *N. meningitidis* en la población general, siendo estas mayores en niños menores de 5 años, con 0,11, 0,09 y 0,18 por 100.000 habitantes año respectivamente. [7] Así mismo, para este periodo, la mortalidad reportada fue de 20% para *H. influenzae*, 13% para *N. meningitidis* y 25% para *S. pneumoniae* en menores de 5 años. [7] En los dos años previos, 2017 y 2018, se ha reportado en Colombia una mortalidad en la población menor de 5 años de 44% y 42% respectivamente. [8]

La frecuencia relativa de las distintas bacterias involucradas se ha modificado a lo largo del tiempo, en gran medida gracias al fortalecimiento de políticas públicas como la vacunación. Los estudios realizados en Estados Unidos, han mostrado el gran beneficio de la introducción de la vacuna de *H. influenzae* tipo b, con un cambio en la distribución en la población general como se muestra en la *Tabla 1.1*. [4] En niños menores de 5 años, estas proporciones varían, y en la era prevacunación, esta bacteria alcanzaba hasta un 70% de los casos. [4] En un estudio sobre la carga mundial de la enfermedad entre 1990 y 2016, se encontró que *H. influenzae* tipo b ha disminuido su frecuencia relativa en un 49,1% en el periodo mencionado, hasta convertirse en la causa menos frecuente de la enfermedad. [9]

Bacteria	Prevacunación Hib	Postvacunación Hib
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	18%	47%
<i>Neisseria meningitidis</i>	14%	25%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6%	12%

<i>Listeria monocytogenes</i>	3%	8%
<i>Haemophilus influenzae</i>	45%	7%
Otros	14%	1%

Tabla 1.1: Distribución porcentual de los diferentes microorganismos involucrados en MAB. Con base en [4]

En Colombia, la tasa de meningitis bacteriana aguda por cualquier germen calculada para el año 2008 fue de 1,02 por 100.000 habitantes año, y posterior a la introducción de la vacuna para neumococo, en 2016 se reportó una tasa de 0,54 por 100.000 habitantes año.[10] En un trabajo presentado en el XVIII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica SLIPE 2019, según los datos publicados por el INS en Colombia, se evidencia una disminución de la incidencia de *S. pneumoniae* posterior a la introducción de la vacuna conjugada contra neumococo (PCV10), registrando una incidencia de 1,19 por 100.000 habitantes por año en 2009, pasando por la incidencia más baja registrada de 0,51 por 100.000 habitantes por año en 2012 (año de introducción de la vacuna a nivel nacional), y estabilizándose posteriormente alrededor de 0,6 por 100.000 habitantes año desde 2013.[8]

Se ha estimado que la disminución de las muertes asociadas a neumococo llegan hasta un 51%, y en el caso de *H. influenzae* tipo b hasta 90% entre los años 2000 a 2015 y que a nivel mundial, con la introducción de la vacuna contra *S. pneumoniae* se han evitado 250.000 muertes en el mundo relacionadas a este germen en el mismo periodo, con más del 95% de estos fallecimientos evitados después del 2010.[11] En el mismo sentido, otro estudio habla de una reducción en la mortalidad general por meningitis aguda desde 1990 hasta 2016 en un 21%, con una tasa de mortalidad fuertemente relacionada con el estado socioeconómico, y por lo tanto, un mayor impacto de la vacunación en países desarrollados.[9]

1.2 Fisiopatología

Se han encontrado pocos patógenos relacionados con el diagnóstico de meningitis y, sin embargo, cómo estos logran pasar a través de la barrera hematoencefálica (BHE), aún no está claramente dilucidado.[2] Se conoce que en la mayoría de los casos la

diseminación hematógena es la vía de llegada,[1] y estudios experimentales en modelos animales y humanos, han encontrado que bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli* y el *Streptococcus agalactiae* ingresan al SNC a través de la vasculatura, y son capaces de penetrar la BHE como bacterias vivas.[2]

Existen varios mecanismos que han sido propuestos para explicar este comportamiento. El más frecuente es el llamado transcelular, en el que bacterias como *E. coli* y *S. pneumoniae*, ingresan dentro de vesículas en las células de la BHE, para posteriormente ser liberadas en el SNC. Esto lo logran gracias a mecanismos moleculares que permiten la interacción de la bacteria con las células del endotelio especializado. Se han descrito múltiples proteínas que participarían en esta forma de invasión, como la CNF1 en *E. coli*, CbpA para *S. pneumoniae* y Omp2 para *H. influenzae* tipo b, entre otros, que se ligan a la proteína receptora de laminina de 37 kDa.[2]

Además de la forma de infección previamente descrita, existe la diseminación por un foco infeccioso contiguo como una otomastoiditis, una sinusitis o un absceso cerebral, el último de los cuales que puede ser causa o consecuencia de la meningitis aguda bacteriana. Por otro lado, las fracturas de cráneo, las disrrafias de línea media, los trayectos fistulosos, los senos dermoides y los procedimientos neuroquirúrgicos como colocación de catéteres ventriculares, abren la barrera natural existente para evitar contaminación del SNC, y permiten la entrada de patógenos, convirtiéndose en factores de riesgo para presentar la patología.[1,4]

Previo a la diseminación hematógena, se sabe que algunos de los microorganismos colonizan la nasofaringe, como es el caso de *H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, lo cual ocurre en el 5-40% de los niños en algún momento de su vida. Posterior a esta invasión ocurre una reacción inflamatoria local, que es seguida por la producción de proteasas de IgA por parte de la bacteria, inactivando los mecanismos de protección inmunológicos de la mucosa. Invaden el tejido subepitelial y los vasos sanguíneos de esta, para después terminar en la ocupación de compartimentos serosos, como el pericardio, la pleura, el espacio articular, etc. Cuando la bacteremia sobrepasa las 10^6 bacterias por milímetro cúbico de sangre, se produce la penetración al SNC, usualmente a través de los plexos coroideos.[1] Siguiendo a la invasión del SNC, ocurren una serie de eventos, incluyendo el drenaje por las vellosidades aracnoideas hacia el drenaje linfático y la fagocitosis por macrófagos; cuando estos mecanismos son

insuficientes, se empiezan a comprometer la duramadre y las vellosidades aracnoideas, y posteriormente las leptomeninges.[1]

Desde el punto de vista molecular, los productos de la pared celular, especialmente los lipopolisacáridos, los peptoglicanos, el ácido lipoteicoico y una toxina propia del neumococo denominada neumolisina, desencadenan una pronunciada respuesta inflamatoria en el huésped. Estas se ligan inicialmente al receptor de membrana CD14 (mCD14), y un segundo paso que involucra el receptor tipo Toll 2 (TLR-2), del que aún no se conocen los mecanismos exactos, pero en el que se sabe que participa la microglia, termina en la producción de citoquinas dentro del espacio subaracnoideo, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y las interleucinas 1 beta (IL1 β) y 6 (IL6), y a la activación de enzimas que incluyen la fosfolipasa A2, COX-2 y la oxidonítrico sintasa inducible (iNOS). De estas proteínas, es de especial interés mencionar la IL6 que participa en la modulación de la respuesta inflamatoria; se ha encontrado en modelos animales una respuesta inflamatoria 3 veces mayor en deficiencia de esta citoquina. También se aumenta la producción de quemoquinas y moléculas de adhesión, que llevan al reclutamiento de leucocitos. A su vez, la entrada de estas células del sistema inmune periférico al SNC y la activación de la microglia, terminan en la producción de oxidantes como el peroxinitrito, y la activación de enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas de matriz 8 (MMP-8) y 9 (MMP-9), que llevarán a daño de las membranas celulares, de las proteínas del ciclo energético celular y del ADN, produciendo la lesión y muerte celular propias de la meningitis aguda bacteriana.[12]

Además, la inflamación de estructuras vasculares que desencadena este proceso puede terminar en trombosis venosa cerebral, arteriolitis y periflebitis, llevando a las complicaciones de la meningitis que serán descritas más adelante, incluyendo el edema vasogénico, debido al aumento de la permeabilidad endotelial.[4]

Las lesiones previamente descritas producen además disfunción de la barrera hematoencefálica, llevando a la disminución de la salida de macromoléculas y del transporte activo de glucosa, lo que junto con un consumo aumentado de este insumo energético por la vía glucolítica en los leucocitos y las bacterias presentes, explican la disminución de la glucosa en el LCR.[13]

Por otro lado, se ha descrito como posibles causas de hipoacusia en meningitis el papel de la invasión de la cóclea a través del lecho vascular del ligamento espiral, que ocurre en

etapas tardías de la infección, así como la invasión a través de estructuras como el acueducto coclear, estructura que comunica el espacio subaracnoideo con la cóclea, que ocurriría en etapas más tempranas de la infección.[14]

1.3 Etiología

La etiología de la meningitis aguda bacteriana varía de acuerdo a factores como la edad, el estado inmunológico del huésped y la integridad anatómica del SNC. Es posible dividir la meningitis aguda bacteriana en niños, desde el punto de vista causal, en al menos 3 grupos:

Meningitis neonatal: existen dos tendencias en este grupo etario, la primera es la meningitis causada por gramnegativos que representa el 70% de las infecciones en países en desarrollo, y la segunda, en la que el estreptococo del grupo B es el más importante en los países desarrollados, con un 50%. En cada caso, el segundo microorganismo es, en el caso de los países en vías de desarrollo el *S. agalactiae*, y en los países desarrollados los gramnegativos. Finalmente, en tercer lugar en las dos situaciones encontramos a *Listeria monocytogenes*. [1–3]

Meningitis de 1 a 3 meses: es el denominado periodo gris, en el que aún persisten los gérmenes que pueden infectar a los neonatos, incluyendo los gramnegativos, *Streptococcus agalactiae* y *Listeria monocytogenes*, pero aparecen los microorganismos responsables de las meningitis en niños mayores, como lo son *H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. [2,3]

Meningitis en mayores de 3 meses: en esta etapa se consolidan los microorganismos más frecuentes de la meningitis aguda bacteriana en preescolares. Antes del periodo vacunal, el germen más importante era *H. influenzae* tipo b, que alcanzaba hasta un 70% de la etiología. Sin embargo, se ha visto una disminución significativa de esta causa como se describió anteriormente, aunque siguen existiendo casos de meningitis por *H. influenzae* tipo b en niños no vacunados, y de forma menos frecuente por los serotipos a, c, g, e y f. Actualmente se habla de *S. pneumoniae* como el más frecuente microorganismo asociado a la enfermedad, y los serotipos más comúnmente descritos son 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, que son los causantes del 85%

de las enfermedades invasoras por neumococo (ENI) en Latinoamérica. La tercera causa más frecuente de meningitis aguda bacteriana es *N. meningitidis*, responsable de la meningitis epidémica. Este último microorganismo, aunque tiene típicamente una incidencia menor a 1 por 100.000 habitantes por año en Colombia, se considera endémico, y se ha descrito un aumento significativo en la proporción de casos desde la introducción de las vacunas de neumococo y *H. influenzae* tipo b, llegando incluso a ocupar el primer lugar en 2018 y en lo que va de 2019.[1–3,15] En Colombia en el informe del INS de 2018 se encontraron como causa de meningitis por *H. influenzae* los serotipos b, a y f, seguidos de los no tipificables, para *S. pneumoniae* los más frecuentes fueron 19A, 6C, 3, 23A y 23B, y para *N. meningitidis* los serotipos C, B, Y y W en orden de frecuencia.[6]

Se han descrito múltiples factores de riesgo para adquirir la infección, entre los que se encuentran la edad, con mayor riesgo en menores de 5 años, especialmente neonatos y lactantes, el género masculino, la etnia afroamericana, el bajo estado socioeconómico, el hacinamiento, la colonización reciente por alguna de las bacterias descritas previamente, el contacto reciente con personas con meningitis, las infecciones contiguas (sinusitis, mastoiditis, otitis media), la endocarditis bacteriana, el abuso de drogas endovenosas, los defectos duros (estado postneurocirugía, trauma del SNC, defectos congénitos), las derivaciones ventrículo-peritoneales u otros dispositivos en SNC, los implantes cocleares, el estado postesplenectomía, los trastornos hematológicos (anemia de células falciformes, talasemia, etc), la malignidad, la diabetes, el alcoholismo/cirrosis, los trastornos inmunológicos (deficiencia de complemento, deficiencia de inmunoglobulinas), la infección por VIH, y los tratamientos inmunosupresores.[4]

Las meningitis bacterianas en las que hay disrupción de la barrera hematoencefálica, y exposición de las meninges son usualmente causadas por otro tipo de gérmenes, incluyendo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativa* y gramnegativos, principalmente *Pseudomonas aeruginosa*.[4]

1.3.1 Streptococcus pneumoniae

Al ser esta una investigación sobre la meningitis producida por *Streptococcus pneumoniae*, se considera pertinente ampliar la información sobre este microorganismo.

Esta bacteria tiene como huésped obligado al humano, en la superficie mucosa de las vías aéreas superiores, que facilita su transmisión. Tiene una alta capacidad para evadir las respuesta inmune del huésped, y puede producir, entre otras infecciones, otitis media aguda, neumonía y meningitis.[16]

Es un coco grampositivo de 1,2 a 1,8 micrómetros de longitud. La cápsula, que es la capa más externa, es su principal factor de virulencia, y hasta el momento existen al menos 92 serotipos capsulares descritos.[17]

Sus mecanismos de colonización de las superficies mucosas son complejos, e incluyen enzimas como la neuraminidasa A (NanA), la beta-galactosidasa (BgaA) y la beta-N-acetilglucosaminidasa (StrH). Después del proceso de colonización, en la invasión intervienen múltiples mecanismos, incluyendo la evasión del atrapamiento en moco y el aclaramiento mucociliar cargando negativamente los polisacáridos capsulares, la degradación proteolítica de la inmunoglobulina A1 (IgA1) secretora por medio de la metaloproteasa de zinc (ZmpA) y la neumolisina que inhibe la acción ciliar. La adhesión al epitelio esta mediada por múltiples moléculas incluyendo la fosforilcolina (ChoP), la proteína ligadora de colina A (CbpA), la proteína de adherencia y virulencia A (PavA) y la glicoproteína de superficie expuesta (PsrP), que terminan por generar mecanismos moleculares en la célula receptora que permiten la endocitosis y posterior liberación en la membrana basal, desde donde ocurre la invasión a los órganos blanco, incluyendo el SNC.[16]

1.4 Cuadro clínico

Los síntomas de la meningitis aguda bacteriana incluyen fiebre, cefalea, rigidez nuchal, confusión o alteración del estado de conciencia, malestar general, crisis epilépticas y vómito. Sin embargo, solo el 25% de los adultos se presenta con el cuadro clásico, y la proporción en niños, se reduce sustancialmente.[4] Es decir que la presentación clínica tienen relación con la edad, además de el tiempo de evolución de la enfermedad y la respuesta inmunológica del huésped.[2] Se han descrito 3 patrones de evolución de la enfermedad:[1]

- **Insidioso:** progresa en 2-5 días

- **Agudo:** 1-2 días
- **Forma fulminante:** evolución rápida a choque e insuficiencia suprarrenal (S. Waterhouse-Friderichsen)

Lo anterior implica que esta es una patología con alta variabilidad clínica, que puede presentarse con una forma severa, llevando a la muerte en pocas horas, hasta una forma insidiosa, de casi una semana de evolución. Las manifestaciones en niños usualmente son inespecíficas, y además de los síntomas previamente mencionados, se deben incluir como posibles manifestaciones hipotermia, rechazo a la vía oral, abombamiento de las fontanelas, irritabilidad y alternancia entre irritabilidad y somnolencia, la cual es frecuente en lactantes.[1,2]

Además los signos típicos de irritación meníngea se han descrito en un 75% de los niños con meningitis bacteriana, pero solo un 30% de los pacientes pediátricos que tienen signos de irritación meníngea corresponden a esta patología. Por otro lado, por debajo de 12 meses es sustancialmente más frecuente la ausencia de signos meníngeos como parte del cuadro.[1,2] Incluso en adultos la “triada clásica” de fiebre, rigidez nuchal y alteración del estado de conciencia se presenta en menos de la mitad de los pacientes (44%).[4]

En Colombia, un estudio realizado en Bogotá D.C., encontró que la fiebre y la alteración del estado de conciencia son los síntomas y signos más frecuentemente encontrados en meningitis aguda bacteriana, seguidos de rigidez nuchal y fontanela abombada, y finalmente convulsiones en quinto lugar.[18]

Otros signos que se pueden presentar son el estado epiléptico, la parálisis o paresia de extremidades, y el coma, signos que obligan a descartar complicaciones como abscesos cerebrales o áreas de isquemia o infarto.[1] Dentro de otras manifestaciones de la enfermedad, se encuentran descritas el papiledema, que es poco frecuente y usualmente responde a una evolución prolongada o complicaciones neurológicas como abscesos o trombosis de senos venosos, la parálisis del sexto par, en relación con hipertensión intracraneana, la ataxia y la sepsis.[1]

Se han descrito signos y síntomas tempranos inespecíficos en enfermedad meningocócica, incluyendo dolor en las extremidades, frialdad de manos y pies, piel

pálida o moteada, llenado capilar prolongado y taquicardia. En lactantes menores, se describen somnolencia, taquipnea o dificultad respiratoria y diarrea.[19]

Si se describen los síntomas por grupo etario, se ha descrito que los neonatos presentan las manifestaciones menos específicas, incluyendo irritabilidad, pobre succión, dificultad respiratoria, palidez o piel moteada, e hipertonía o hipotonía. La fiebre esta presente en la minoría (6 a 39%), mientras que las crisis epilépticas en 9 a 34%. Por encima de esta edad, se describen como síntomas más frecuentes la fiebre, la alteración del estado de conciencia y la rigidez nuchal, menos frecuentes en lactantes. La cefalea, fonofobia y el vómito usualmente están presentes en edades preescolares.[20]

1.5 Diagnóstico

El diagnóstico desde el punto de vista epidemiológico, está basado en los criterios descritos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), a saber:[21]

- **Caso sospechoso de meningitis:** cualquier persona con fiebre ($> 38.5^{\circ}\text{C}$ rectal o $> 38^{\circ}\text{C}$ axilar), y uno de los siguientes signos: rigidez nuchal, alteración del estado de conciencia u otros signos meníngeos.
- **Caso probable de meningitis bacteriana:** Todo caso sospechoso en el cual el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es compatible con meningitis bacteriana, es decir, que presenta al menos una de las siguientes características:
 - Turbidez
 - Leucocitos aumentados ($> 100/\text{mm}^3$)
 - Leucocitos entre 10 y $100/\text{mm}^3$ y elevación de proteínas ($>100 \text{ mg/dl}$) o disminución de la glucosa ($<40 \text{ mg/dl}$)
- **Meningitis neumocócica:** Todo caso con clínica de meningitis bacteriana en el cual el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es compatible con meningitis bacteriana (al menos una de las siguientes características: turbidez, leucocitos $> 10/\text{mm}^3$, proteínas $> 40 \text{ mg/dl}$ o glucosa $< 40 \text{ mg/dl}$) en el cual se identifica o aísla *S. pneumoniae* en LCR y/o sangre.

Estos criterios, implican la necesidad de la realización de punción lumbar en todos los pacientes que se sospeche meningitis. Para este procedimiento es necesario en primer lugar establecer la ausencia de contraindicaciones, que incluyen la sospecha de lesión ocupante de espacio por riesgo de herniación, coagulopatía por trombocitopenia $< 40.000/\text{mm}^3$, diátesis hemorrágica no corregida con $\text{INR} > 1,5$, anomalías congénitas de la columna, e infección en la piel en el sitio de punción.[22] Otra contraindicación importante es la presencia de inestabilidad hemodinámica, que obligará a aplazar el procedimiento. Mas allá de estos casos, en los que se prefiere diferir el procedimiento hasta lograr hacer más segura su realización, la punción lumbar es una conducta que debe priorizarse, dado que de ella depende la clasificación etiológica de la meningitis, importante no solo desde el punto de vista clínico para dirigir el manejo antibiótico, sino también desde un punto de vista epidemiológico. En la *Tabla 1.2* se muestran los valores normales, y los esperados en las patologías que conformarían los principales diagnósticos diferenciales de la patología desde el citoquímico.

Parámetro	Normal (Niño)	Meningitis Bacteriana	Meningitis Viral	Meningitis Tuberculosa	Meningitis Micótica
Aspecto	Claro	Turbio	Claro/ Xantocrómico	Claro/Turbio/ Xantocrómico	Claro/ Xantocrómico
Glucosa mg/dl	40 a 80	< 40	> 40	< 40	> 40
Relación glucosa LCR/ glucosa sérica	$> 0,5$	$< 0,4$	$> 0,5$	$< 0,5$	$> 0,5$
Leucocitos / mm^3	0 a 7	500 a incontables	50 a 200	50 a 500	50 a 200
Predominio	MN	PMN	MN	MN	MN
Proteínas mg/dl	15 a 45	50 a 100 o más	50 a 80	100 a 400 o más	50 a 80
Tinción de Gram	+	-	-	-	-

Tabla 1.2: Parámetros del análisis de LCR en diferentes entidades infecciosas. Con base en [1,4]

En la *Tabla 1.3* se muestran las diferencias a tener en cuenta de acuerdo a la edad del paciente.

Parámetro	Preescolar y escolar	Recién Nacido a Término	Recién Nacido Pretérmino
Glucosa mg/dl	40 a 80	52 (34-119)	50 (24-63)
Relación glucosa LCR/glucosa sérica	> 0,5	0,81 (0,24-2,48)	0,74 (0,55-105)
Leucocitos mm ³ ± DE	0 a 7	8 ± 7 (0-32)	9 ± 6 (0-29)
Predominio	0% PMN	61% PMN	57% PMN
Proteínas mg/dl	15 a 45	90 (20-170)	115 (65-150)

Tabla 1.3: Parámetros de LCR de acuerdo a la edad. Con base en [4,23]

Cabe aclarar que, de cualquier manera, el diagnóstico de la meningitis aguda bacteriana es clínico, por lo que la imposibilidad para la realización de la punción lumbar, ya sea por técnica o por la existencia de una contraindicación, no debe bajo ninguna circunstancia aplazar el inicio del manejo adecuado, es decir, el manejo antibiótico, y las demás intervenciones tendientes a disminuir mortalidad y morbilidad.

Posterior al inicio de manejo antibiótico se presentarán variaciones en los hallazgos en el análisis de LCR.[1,24] El primero de estos cambios, es la negativización de la tinción de Gram, que ocurre entre las 24 y las 72 horas de acuerdo a la bacteria implicada. Así, a las 24 horas se negativiza para *H. influenzae*, a las 48 horas para *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, y entre las 24 y 72 horas para gramnegativos.[1] Otro cambio importante, es el cambio del predominio celular, el cual vira hacia mononuclear en las primeras 48 horas posterior al inicio de antibiótico.[25] El primero de los parámetros bioquímicos en normalizarse es la glucosa, la cual se estabiliza después de 48 a 72 horas de inicio de tratamiento, y posteriormente las proteínas, cuya normalización depende de la presencia de complicaciones como edema cerebral, ventriculitis, higromas o hidrocefalia.[1,25]

Las indicaciones de repetición de punción lumbar incluyen la meningitis por enterobacterias u otros gram negativos, pacientes inmunocomprometidos, deterioro del estado clínico y cuando haya sospecha de fracaso del tratamiento o complicaciones.[1]

El cultivo de LCR es el estándar de oro para la identificación del germen causal, y se ha estimado una sensibilidad del 81,3%, con especificidad del 99,7%. [26] Por otro lado, los métodos que ayudan a identificar el agente etiológico, además del cultivo, como la aglutinación por látex o la identificación por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), se han venido utilizando con más frecuencia en los últimos años. Estos son importantes dada la gran cantidad de factores que pueden influir en la calidad del cultivo, incluyendo la técnica de cultivo, el uso de antimicrobianos previo y un bajo recuento de bacterias. [1] La identificación de antígenos por látex tiene una sensibilidad de 67%, y una especificidad de 88%. [27] Su principal problema desde el punto de vista clínico, como lo hizo notar la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en su guía de 2004 es la relativamente alta probabilidad de falsos positivos, llevando a tratamientos innecesarios. [28] La identificación de gérmenes por RT-PCR, por otro lado, es una técnica que alcanza desde 59% a 100% de sensibilidad, mientras su especificidad es cercana al 97%, cuando se compara contra cultivo de LCR. [29,30] En ambos casos, la identificación de antígenos por látex y la identificación de ADN de los gérmenes por RT-PCR, los valores predictivos negativos alcanzan entre 97% a 100%, pero los valores predictivos positivos solo llegan hasta un 33% a 35%. [27,30]

Finalmente, el valor de las neuroimágenes para el diagnóstico de la meningitis aguda bacteriana es poco, y los hallazgos anormales son raros en niños sin signos de déficit neurológico focal, papiledema o coma. [31,32] Los hallazgos típicamente descritos en meningitis bacteriana no complicada son realce pial, que es difícil de diferenciar del realce meníngeo normal en niños, y ocasionalmente puede existir edema cerebral o espacio subaracnoideo amplio. En resonancia magnética el principal hallazgo es ocupación del espacio subaracnoideo. [32] La tomografía de cráneo, específicamente esta indicada en signos de hipertensión intracraneana, focalización (monoparesia, hemiparesia, crisis epilépticas o compromiso de pares craneales), puntaje Glasgow < 8 y alteración del estado de conciencia, principalmente para descartar lesiones ocupantes de espacio, que puedan contraindicar la realización de la punción lumbar, o la presencia de complicaciones de la meningitis bacteriana. [4,7]

Otros laboratorios usualmente usados en el diagnóstico, como la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina, y el hemograma, muestran hallazgos consistentes con un proceso inflamatorio. En especial, el hemograma puede mostrar signos de freno medular,

secundario a sepsis, como leucopenia, anemia y trombocitopenia. La PCR usualmente esta elevada, al igual que la procalcitonina.[1]

Los diagnósticos diferenciales incluyen las patologías infecciosas del sistema nervioso central, como la meningitis viral, la meningitis tuberculosa y la meningitis micótica, usualmente por criptococo, así como el absceso cerebral, las neoplasias del sistema nervioso central y los errores innatos del metabolismo, que pueden tener como característica encefalopatía. Desde el punto de vista clínico, el cuadro de las enfermedades mencionadas suele ser diferente al de la meningitis bacteriana, y tienen un desarrollo más prolongado.[1,33] Los parámetros del análisis de LCR muestran, como se describió previamente, diferentes alteraciones que dependen de la etiología, y si existen dudas acerca de esta, repetir la punción lumbar para observar la tendencia de los diferentes valores, podría brindar una evaluación más objetiva sobre la cual tomar decisiones.[34]

El diagnóstico diferencial con patologías no infecciosas, como las neoplasias del SNC y los errores innatos del metabolismo, se basa en que también presentan un curso diferente, usualmente sin signos de respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, especialmente en neonatos, en los que la fiebre es infrecuente, se podría plantear como principal diagnóstico diferencial de la meningitis aguda un error innato del metabolismo, tipo acidemia orgánica, que podrían cursar con leucopenia y encefalopatía.[35]

1.6 Complicaciones

Las complicaciones de la meningitis se pueden dividir de acuerdo al tiempo de evolución, en inmediatas (< 48 horas), mediatas (5 a 7 días) y tardías (> 7 días).[1] Las primeras incluyen el edema cerebral, la hipertensión intracraneana, la secreción inadecuada de hormona antidiurética, las alteraciones hidroelectrolíticas, el estado epiléptico, la ventriculitis, el desequilibrio del estado ácido-base, el choque séptico, la coagulación intravascular diseminada y la insuficiencia suprarrenal aguda. En el segundo grupo podemos mencionar los higromas subdurales y la hidrocefalia. Y finalmente, en el último grupo, tenemos el empiema subdural, el absceso cerebral y los infartos cerebrales.[1,32]

La frecuencia de estas complicaciones depende en gran medida del germen causal, además de el grupo etario del paciente. Así, la ventriculitis por ejemplo es mucho mas frecuente en neonatos y por gérmenes gramnegativos, alcanzando en la actualidad un 30%, y tiene una alta tasa de mortalidad, que llega a ser de hasta el 40%. Se debe sospechar en caso de no respuesta o deterioro después de 72 horas de manejo antibiótico.[1]

Por otro lado, el higroma subdural, que es una colección no piógena usualmente laminar, puede producir persistencia de la fiebre, y sin embargo, no requiere extender el manejo antibiótico. Su principal diagnóstico diferencial, el empiema subdural, depende enteramente de las características imagenológicas.[32]

La hidrocefalia también es más frecuente en neonatos, en los que se presenta hasta en un 30%, comparado con un 5% a 15% de los niños mayores.[1]

Los abscesos cerebrales y los empiemas subdurales son complicaciones menos frecuentes. La sospecha debe ser alta, y se debe dar especialmente cuando hay deterioro neurológico, asociado a persistencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica.[1,32]

Otras complicaciones menos frecuentes son la trombosis de senos venosos cerebrales, la oftalmoplejía de los nervios III y IV y la celulitis periorbitaria.[1]

1.7 Tratamiento

El tratamiento de la meningitis aguda bacteriana representa una urgencia médica, y como se ha mencionado previamente no debe ser dilatado después de que exista la sospecha. Todos los estudios realizados tienen el objetivo de confirmar la misma, o finalmente descartarla y desmontar el tratamiento antibiótico que se debió iniciar previamente.

Antes de la era de los antibióticos, la mortalidad de esta patología superaba el 50%, siendo en la actualidad de 5% a 30%, aunque existen datos de hasta un 50% en países en vías de desarrollo, y como se describió previamente, Colombia no esta lejos de esta cifra, que alcanzó un 44% en 2017.[36]

El esquema antimicrobiano a usar depende de la edad, los factores de riesgo, la epidemiología local, los patrones de susceptibilidad antimicrobiana, y la penetración de los antibióticos a sistema nervioso central, así como la toxicidad de los mismos.[1] Uno de los factores que está cambiando rápidamente la epidemiología y los patrones de susceptibilidad es la introducción de las vacunas, tanto para *H. influenzae* tipo b como para *S. pneumoniae*. [37] Como se describió previamente, en la actualidad la meningitis por *H. influenzae* tipo b ha disminuido a tal punto, que en la actualidad las infecciones por *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* han adquirido una gran relevancia, aún en países en los que la circulación del último no es endémica.[37]

Previamente los esquemas antibióticos estaban ajustados a una epidemiología en la que la susceptibilidad a las cefalosporinas de tercera generación se daba por descontada. Sin embargo, desde la recomendación de la IDSA en 2004, de iniciar como manejo empírico una combinación de cefalosporina de tercera generación, junto con vancomicina, justificada en la alta tasa de resistencia del neumococo al primer grupo de antibióticos, bacteria que llegó al primer lugar como en causa de meningitis aguda bacteriana, este concepto ha cambiado radicalmente.[28] No obstante, se asumió en su momento, y con razón, que esta recomendación era únicamente válida para la epidemiología de Estados Unidos, por lo que en muchos países, incluyendo a Colombia, esta guía no es aplicada en el 100% de los casos. La resistencia a cefalosporinas de tercera generación en Colombia entre los años 1994 y 2005, según el reporte de SIREVA II para ese periodo de tiempo, fue en promedio de 5,2% para la población menor de 5 años.[38] La epidemiología local ha cambiado, mostrando un aumento progresivo de la resistencia a cefalosporinas de tercera generación, como muestra el trabajo presentado por la Red Neumocolombia en el XVIII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica SLIPE 2019, alcanzando hasta un 7,8% en promedio en el periodo de 2008 a 2016, con una sensibilidad intermedia de 5,9%, lo que llevó a la decisión en muchas instituciones de implementar el uso de vancomicina dentro del manejo empírico de primera línea después del 2010.[39] Se considera que el cambio de los serotipos circulantes es en parte responsable de este cambio en la susceptibilidad a antibióticos. Específicamente, el aumento de la circulación del serotipo 19A de neumococo, que tiene de forma constitucional menor sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación, ha causado un incremento en la resistencia de forma significativa en países que han introducido las vacunas para 7 y 10 serotipos.[40,41] Otros estudios han confirmado que el serotipo 19A ha aumentado su circulación en Enfermedad Neumocócica Invasiva en Colombia.[42]

Los esquema antibióticos empíricos recomendados actualmente, así como su duración, se resumen en la *Tabla 3.4*, y en la *Tabla 3.5* se describen las dosis de los diferentes antibióticos.

Grupo etario	Posibles bacterias causantes	Esquema empírico recomendado	Duración
< 1 mes	<i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B), gram negativos (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klepsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus</i>), <i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicilina/ Ampicilina + Cefotaxima	14 a 21 días
1-3 meses	<i>Streptococcus agalactiae</i> (grupo B), gram negativos (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klepsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus</i>), <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	Vancomicina + Cefalosporina de tercera generación + Ampicilina	14 a 21 días
> 3 meses	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> ,	Vancomicina + Cefalosporina de tercera generación	10 a 14 días

	<i>Haemophilus influenzae</i>		
--	-------------------------------	--	--

Tabla 1.4: Esquemas antibióticos empíricos según grupo etario [3,28]

Antibiótico	< 8 días	8-28 días	Lactantes y Niños	Adultos
Amikacina	15-20 mg/kg	–	–	–
Ampicilina	150 mg/kg	200 mg/kg	300 mg/kg	12 g
Cefotaxima	100-150 mg/kg	150-200 mg/kg	225-300 mg/kg	8-12 g
Ceftriaxona	–	–	80-100 mg/kg	4 g
Vancomicina	20-30 mg/kg	30-45 mg/kg	60 mg/kg	30-45 mg/kg
Cefepime	–	–	150 mg/kg	6 g
Ceftazidima	100-150 mg/kg	150 mg/kg	150 mg/kg	6 g
Meropenem	–	–	120 mg/kg	6 g
Linezolid	–	–	30 mg/kg	1200 mg
Rifampicina	–	10-20 mg/kg	10-20 mg/kg	600 mg

Tabla 1.5: Dosis antibióticos, con base en [28]

Si es posible la identificación del microorganismo causal, el tratamiento se dirigirá teniendo en cuenta los patrones de susceptibilidad del mismo. Incluso, dependiendo del resultado de la tinción de Gram, se puede usar un esquema más o menos amplio desde el inicio del tratamiento empírico.[37]

Por otro lado, el beneficio real del uso de corticoide es ampliamente debatido. Existe evidencia desde el punto de vista fisiopatológico en el efecto anti-inflamatorio de la dexametasona, y la disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 beta (IL-1 β) y el factor de agregación plaquetaria (PAF) en pacientes con meningitis aguda bacteriana.[43] Además se ha demostrado una disminución de la presión intracraneana, el edema cerebral, y la pleocitosis del LCR.[44] Un meta-análisis en adultos y niños realizado por el grupo Cochrane publicado en 2015 mostró una reducción general en la hipoacusia severa, cualquier grado de hipoacusia y secuelas neurológicas asociadas a la meningitis, con RR de 0,67 (IC 95% 0,51 a 0,88), 0,74 (IC 95% 0,63 a 0,87) y 0,83 (IC 95% 0,69 a 1,0) respectivamente. Los efectos sobre hipoacusia severa fueron más claros en el subgrupo de *H. influenzae*, pero se observaron en otros gérmenes. Además mostró también una

diferencia en mortalidad en el subgrupo de *S. pneumoniae*, no presente en el subgrupo de *H. influenzae* ni *N. meningitidis*. Este meta-análisis puso de manifiesto que estos efectos eran más claros en los países de ingresos altos, que en los países de ingresos bajos,[45] probablemente como consecuencia de las diferencias en el acceso a la salud, entre otros factores. Otro meta-análisis en adultos y niños no mostró diferencias significativas en la disminución de mortalidad o secuelas neurológicas, pero sí en la disminución de hipoacusia, con un OR de 0,76 (IC 95% 0,59 a 0,98).[46] Finalmente, un meta-análisis realizado en niños, no mostró diferencias en mortalidad, pero sí en hipoacusia y secuelas neurológicas, con OR de 0,68 (IC 95% 0,53 a 0,89) y 0,59 (IC 95% 0,37 a 0,95) respectivamente.[44]

Además, el tratamiento de la meningitis aguda bacteriana debe incluir los cuidados generales, el control de líquidos, el mantenimiento de estado ácido-base, el manejo de las alteraciones hidroelectrolíticas, el control de crisis epilépticas, el manejo de choque séptico y la búsqueda activa de signos de complicaciones, que hacen parte del manejo integral de la enfermedad.[1]

1.8 Secuelas

Las secuelas reportadas de la meningitis aguda bacteriana incluyen epilepsia, que se presenta hasta en un 48%, hipoacusia hasta en un 33%, trastornos motores hasta en un 14%, hidrocefalia hasta en un 21% y ceguera hasta en un 8%, además de retraso del neurodesarrollo, paresia o parálisis de pares craneales y alteraciones del lenguaje. Todas estas parecen ser mayores en países en vías de desarrollo.[1,47]

Por esta razón, el seguimiento del paciente, después de la etapa aguda de la enfermedad debe incluir siempre la evaluación visual, la realización de pruebas auditivas, como potenciales evocados, emisiones otoacústicas o audiometría, que dependerán de la edad y el estado de desarrollo del paciente, y seguimiento del neurodesarrollo.[1,47]

1.9 Profilaxis

La profilaxis en meningitis bacteriana se debe realizar por el riesgo de los contactos de presentar meningitis bacteriana, y esta indicada en las infecciones por *H. influenzae* tipo

b y meningococo. Se ha probado que existe un riesgo hasta 500 veces mayor para presentar meningitis en los contactos de un paciente con meningitis por *H. influenzae* tipo b y hasta 1000 veces mayor en el caso de meningococo, lo que justifica esta conducta.[1]

En los casos confirmados por *H. influenzae* tipo b, actualmente se recomienda dar profilaxis a los siguientes casos en los primeros 30 días:[48]

- Todas las personas del hogar si existen:
 - Niños menores de 5 años, que no estén adecuadamente vacunados, o niños menores de 7 meses sin importar el estado vacunal.
 - Una persona inmunocomprometida o con asplenia de cualquier edad, sin importar su estado vacunal.
- Todos los contactos en la guardería si se cumplen las siguientes condiciones:
 - Tener niveles de contacto similar al del hogar (actividades grupales en la misma sala por más de 4 horas); y
 - Existen factores de vulnerabilidad: niños inmunocomprometidos, niños de menos de 7 meses de edad sin importar su estado vacunal, o de 7 a 24 meses con esquema de vacunación incompleto.
- En el hospital:
 - Contactos vulnerables que estuvieron en contacto antes de 48 horas de manejo antibiótico continuo.
 - Miembros del equipo de salud que tuvieron contacto con las secreciones nasofaríngeas del paciente antes de 48 horas de manejo antibiótico continuo.

En *N. meningitidis* las guías colombianas para el manejo de la enfermedad meningocócica plantean el uso de profilaxis en:[19]

- Contactos familiares, especialmente niños menores de 2 años.
- Contactos de guardería o escuela en cualquier momento en los últimos 7 días antes del inicio de la enfermedad.
- Exposición directa a las secreciones del paciente índice a través de besos, compartiendo cepillo de dientes o utensilios de alimentos, en cualquier momento durante los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Reanimación boca a boca, contacto sin protección durante la intubación endotraqueal.

- Pasajeros sentados directamente al lado del caso índice durante un vuelo de más de 8 horas de duración.

Este manejo ha probado tener una efectividad del 90% a 95% para la erradicación de estos microorganismos. En la *Tabla 3.5* se muestran los posibles esquemas a utilizar.[1]

Bacteria	Antibiótico	Edad de contacto	Dosis
<i>H. influenzae</i> tipo b	Rifampicina	Menor de 1 mes	10 mg/kg/24 horas por 4 días
		Un mes a 12 años	20 mg/kg/24 horas por 4 días
		Adultos	600 mg/24 horas por 4 días
Meningococo	Rifampicina	Menos de 1 mes	5 mg/kg/12 horas por 2 días
		Un mes a 12 años	10 mg/kg/12 horas por 2 días
		Adultos	600 mg/12 horas por 2 días
	Ceftriaxona	Menor o igual a 12 años Mayor de 12 años	125 mg dosis única IM 250 mg dosis única IM
	Ciprofloxacina	Mayor o igual a 18 años	500 mg en 1 dosis única

Tabla 1.6: Antibióticos para profilaxis y dosis de los mismos [1]

1.10 Vacunación

En Colombia, el Programa Ampliado de Inmunizaciones existe desde el año 1974, y en 1998 se introdujo la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b como parte del esquema de vacunación obligatorio, lo que ha permitido la disminución en la incidencia de la meningitis por este germen, y el cambio en la relación proporcional que guarda con los demás agentes etiológicos.[49]

De forma paralela a este proceso, en 1994 en América Latina se creó un programa para la vigilancia de la enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 6 años,

conocida como SIREVA - Vigía. Este programa es apoyado por la Organización Panamericana de la Salud y la Canadian International Development Agency, y su principal objetivo es la vigilancia de las infecciones invasoras de *S. pneumoniae*. A partir del 2004 el programa recibe el nombre de Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos responsable de meningitis y neumonía, (SIREVA II), y su objetivo principal es conocer la distribución de los diferentes serotipos y conocer la evolución de la resistencia a los antibióticos empleados para tratar este tipo de infecciones como los betalactámicos, macrólidos, cloranfenicol, trimetropin sulfametoxazol y glicopéptidos.[50]

Existen diferentes tipos de vacunas para neumococo, incluyendo las vacunas conjugadas de 7, 10 y 13 serotipos, PCV7, PCV10 y PCV13 respectivamente, que se pueden aplicar desde 6 semanas de edad y la vacuna polisacáridas de 23 serotipos (PPSV) que se aplica a partir de los 2 años, teniendo en cuenta que antes es poco probable que sean inmunogénicas.[1]

Según datos publicados en 2019 por la Organización Panamericana de la Salud, 37 países de América han introducido vacunas conjugadas anti-neumocócicas en sus esquemas de vacunación hasta junio de ese año.[51] Colombia desde el año 2006 inició de manera gradual la vacunación contra neumococo, inicialmente para grupos de riesgo con PCV7 en Bogotá D.C., en 2008 se inició la aplicación en territorios nacionales, siendo universalizada la vacunación en Colombia con PCV10 desde enero de 2012. Según datos del Ministerio de Salud la cobertura alcanzada para las 3 dosis de vacunación para neumococo hasta 2016 era del 89,1% a nivel nacional. En la *Tabla 3.6*, se describen los serotipos cubiertos por las vacunas actualmente disponibles en el mercado.

Vacuna	Serotipos
PCV7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
PCV10	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
PCV13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
PPSV	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F

Tabla 1.7: Serotipos cubiertos por las actuales vacunas disponibles en el mercado

En Colombia, actualmente existe la obligatoriedad de reportar los casos de meningitis en cualquier edad.[5] Sin embargo, esta vigilancia se limita al punto de vista microbiológico, sin tener en cuenta muchos datos relevantes desde el punto de vista clínico. Es esta la importancia de la Red Neumocolombia como fuente de información que permita establecer las características clínicas, paraclínicas y microbiológicas, y las posibles relaciones entre ellas.

2. Capítulo 2: Metodología

2.1 Planteamiento del Problema

La meningitis aguda por neumococo es una enfermedad de gran importancia debido a la alta morbilidad asociada. Es claro que su incidencia y la epidemiología general de la enfermedad se ha visto modificada desde la introducción de la vacuna de forma gradual desde 2006 en Bogotá D.C., y posteriormente en toda Colombia a partir de 2012. Actualmente existe un sistema de vigilancia para la enfermedad, que se limita al ámbito microbiológico, permitiendo conocer la incidencia, serotipos y la proporción de resistencia bacteriana. Sin embargo, esta información carece de una relación con los parámetros clínicos y paraclínicos asociados. Estos conocimientos son necesarios para adoptar posturas sobre medidas de prevención desde el ámbito de salud pública, así como sobre el mejor tratamiento empírico y seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

2.2 Justificación

La meningitis aguda bacteriana por neumococo representa una patología de importancia nacional, con una alta morbilidad asociada. Desde 2006 se introdujo la vacunación de forma gradual para *Streptococcus pneumoniae* en Bogotá D.C., y posteriormente en toda Colombia en 2012, por lo que se hace necesario evaluar el impacto de esta vacuna sobre el perfil epidemiológico y microbiológico de la enfermedad, además de establecer las características clínicas y paraclínicas asociadas, llevando a conocimientos que permitan orientar la toma de decisiones no solo a nivel de salud pública, sino también a nivel clínico.

2.3 Hipótesis

Las características epidemiológicas y microbiológicas de la meningitis aguda por neumococo en Bogotá se han visto modificadas por la introducción gradual de la vacuna desde 2006. No solo ha cambiado la incidencia de la enfermedad, sino también los serotipos más frecuentes y la sensibilidad a los distintos antibióticos. El diagnóstico sigue siendo principalmente basado en la clínica del paciente. Aunque hay hallazgos altamente específicos de meningitis aguda bacteriana a nivel paraclínico en LCR, no se presentan en el 100% de los pacientes, por lo que es necesario un alto índice de sospecha desde la valoración médica inicial.

2.4 Objetivos

2.4.1 Objetivo General

El objetivo de la actual investigación es realizar una caracterización clínica, epidemiológica y microbiológica de los pacientes con meningitis bacteriana aguda por *Streptococcus pneumoniae* en 10 hospitales de Bogotá D.C., para determinar su comportamiento posterior al inicio de la vacunación contra este germen, así como brindar posibles herramientas para un diagnóstico y tratamiento rápido y adecuados, y un seguimiento oportuno.

2.4.2 Objetivos específicos

- Recolectar los datos de los pacientes con Meningitis Aguda Bacteriana (MAB) con cultivo positivo en LCR, suero u otro líquido estéril para *Streptococcus pneumoniae* en los 10 hospitales de Bogotá D.C., pertenecientes a la Red Neumocolombia.

- Realizar una revisión retrospectiva o prospectiva de datos clínicos y paraclínicos de importancia específica para MAB por *Streptococcus pneumoniae*.
- Describir las características clínicas, paraclínicas y epidemiológicas de las MAB por *Streptococcus pneumoniae* en población pediátrica en Bogotá D.C. durante el periodo de 2008 a 2019.
- Describir las complicaciones y la mortalidad de los pacientes con MAB durante el periodo de 2008 a 2019.
- Analizar el perfil de susceptibilidad de los aislamientos de neumococo en MAB a los principales antibióticos disponibles en nuestro medio durante el periodo de 2008 a 2019.
- Establecer la relación entre el serotipo causante y el estado vacunal de los pacientes durante el periodo de 2008 a 2019.
- Establecer la existencia de variables clínicas o paraclínicas de utilidad que permitan la mejor evaluación del paciente, y los riesgos asociados.

2.5 Tipo de Investigación

Para esta investigación se planteó un estudio de cohorte ambispectiva, donde se pretende consolidar la información acerca de la Meningitis Aguda Bacteriana por *Streptococcus pneumoniae*, de los años 2008 a 2019. Este estudio será un subanálisis de los datos recolectados por la Red Neumocolombia para el estudio de la enfermedad neumocócica invasiva en Bogotá D.C., los cuales se tomarán como base, y se realizará una revisión de los datos de forma retrospectiva.

2.6 Población y muestra

Este estudio se realizó en pacientes pediátricos, entre 0 y 18 años, con diagnóstico de meningitis bacteriana aguda, y aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en LCR, sangre u otro líquido estéril, en las instituciones participantes, en el periodo comprendido entre enero de 2008 y julio de 2019.

Por lo anterior, la muestra corresponde a una selección no probabilística, según muestreo por conveniencia, teniendo en cuenta que se incluirán los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión en cada una de las instituciones participantes. El muestreo probabilístico no es posible, por la baja incidencia de la enfermedad.

2.7 Criterios de selección

2.7.1 Criterios de Inclusión

1. Edad entre 0 a 18 años.
2. Diagnóstico de Meningitis Aguda Bacteriana según los criterios de la Organización Mundial de la Salud.
3. Identificación de neumococo en sitio normalmente estéril: sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido pericardico, etc.

2.7.2 Criterios de Exclusión

1. Pacientes en quienes sea identificado *Streptococcus pneumoniae* de sitio normalmente no estéril (secreción conjuntival, aspirado nasofaríngeo, secreción orotraqueal, lavado broncoalveolar)
2. Pacientes con meningitis aguda con aislamiento en LCR y/o sangre diferente a *Streptococcus pneumoniae*.

2.8 Procedimiento de Recolección de Datos

Se trabajó con el grupo de la Red Neumocolombia, conformada por las siguientes instituciones:

1. Fundación Hospital de la Misericordia
2. Fundación Cardioinfantil
3. Fundación Hospital Universitario San Rafael
4. Hospital Militar Central
5. Hospital El Tunal
6. Hospital Santa Clara
7. Clínica Colombia
8. Clínica El Bosque
9. Hospital Infantil Universitario de San José
10. Clínica Infantil Colsubsidio

En cada una de las instituciones mencionadas se contó con un coordinador (Pediatra o Infectólogo Pediatra) y además se vinculó a otros especialistas interesados en el área así como el personal de Laboratorio.

Se recolectó la información pertinente para la investigación de los pacientes con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* en LCR, sangre u otro líquido estéril, que cumplieran la definición de meningitis aguda bacteriana según la OMS, que fueron captados retrospectiva o prospectivamente, a partir de enero de 2008 y hasta julio de 2019 en las instituciones participantes, mediante un formulario de Google Forms diseñado específicamente con ese objetivo, y para el cual se creó también un manual.

En las primeras fases, hasta diciembre de 2016, el formulario de recolección contaba con un menor número de variables, por lo que todos los pacientes fueron actualizados de forma retrospectiva en las variables agregadas desde enero de 2017. Se realizó la revisión de todos los datos, y si era necesario la búsqueda de los datos faltantes.

El formulario de Google Forms, permite la tabulación de los datos de forma automática, los cuales fueron revisados y posteriormente analizados.

Se establecieron como parte de la investigación 3 periodos con respecto a la aplicación de vacunas, teniendo en cuenta la introducción de la misma en Colombia, a saber:

- **Periodo prevacunal:** 2008 – 2012
- **Periodo de transición:** 2013 – 2014
- **Periodo postvacunal:** 2015 en adelante

2.9 Sesgos

Sesgo de selección: Teniendo en cuenta que la mayor parte de los datos se recolectaron de forma retrospectiva, basados en los diagnósticos clínicos de los pacientes con neuroinfección, y posterior identificación de *Streptococcus pneumoniae* en LCR, sangre u otro líquido estéril, es posible que se excluyeran pacientes con infección por este germen que no pudieron ser detectados. Para controlar el impacto de este sesgo se incluyeron pacientes con el germen detectado por métodos de cultivo, basados en antígeno o por pruebas moleculares.

Sesgo de calidad de la información: Este sesgo se controló mediante la inclusión de un formulario estático, digital, realizado en Google Forms, con variables obligatorias, que aseguraban la recolección de datos esenciales, y se verificó la veracidad de los datos posterior a su introducción en la base de datos. Sin embargo, por las características inherentes a la recolección retrospectiva de datos, es posible que existan datos que no es posible recuperar de algunos de los casos.

2.10 Análisis estadístico de datos

Posterior a la recolección de los datos, se realizó un análisis inicialmente descriptivo de los datos recolectados, verificando previamente si cumplían criterios de distribución normal mediante prueba de Kolmogórov-Smirnov, y de acuerdo a esto se utilizaron

medidas como frecuencias y porcentajes, para variables cualitativas; y medianas y rangos intercuantil, o medias y desviaciones estándar según correspondiera para variables cuantitativas.

Posteriormente se realizó un análisis bivariado de los datos, utilizando pruebas no paramétricas o paramétricas, según correspondiera, incluyendo prueba de medianas para datos con distribución no normal, pruebas T para datos con distribución normal, y chi cuadrado o prueba exacta de Fisher, de acuerdo a las características de la población evaluada, para variables categóricas con el fin de establecer las posibles relaciones existentes.

Para las variables en las que se encontró una relación estadísticamente significativa, se calcularon los OR correspondientes.

2.11 Resultados esperados e impacto

Se espera obtener los datos clínicos, paraclínicos y microbiológicos más relevantes de la infección por neumococo en el sistema nervioso central, y por otro lado, evaluar los cambios de estos parámetros desde la introducción de la vacuna contra neumococo, tanto desde el punto de vista clínico como microbiológico.

El impacto esperado es brindar herramientas clínicas y paraclínicas, tanto a médicos generales, pediatras y neuropediatras que permitan establecer medidas para un diagnóstico y tratamiento de meningitis bacteriana aguda, por neumococo y otros gérmenes, de forma mas rápida y apropiada, minimizando las posibles complicaciones y secuelas, y disminuyendo así a largo plazo el impacto de esta enfermedad sobre el sistema de salud colombiano por su alta carga de morbimortalidad.

2.12 Recursos

2.12.1 Recurso humano

El componente humano de la investigación fue:

- Participantes del grupo de investigación Red Neumocolombia, en la recolección de datos en las respectivas instituciones.
- **Estudiante investigación:** revisión, rectificación y recolección de datos faltantes, así como la recolección de datos retrospectivos por los cambios en el formulario en 2017, así como el análisis estadístico de los datos.

2.12.2 Recursos físicos

Durante la investigación se usaron los siguientes elementos físicos:

- Computador
- Papelería (hojas y bolígrafos)
- Acceso al sistema digital de historias clínicas, y cuando fue necesario al archivo de historias clínicas en físicas

2.12.3 Costos

Insumo o procedimiento	Costo total (COP)
Papelería	150.000
Transporte	300.000
Investigador principal	15.000.000
Coinvestigadores	155.520.000
TOTAL	170.970.000

Tabla 2.1: Costos de la investigación

La Red Neumocolombia recibió apoyo económico por parte de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) capítulo central, quien aplicó a un grant independiente de Laboratorios Pfizer para la realización de la investigación relacionada con Enfermedad Neumocócica Invasiva. Este dinero fue utilizado para cubrir los gastos administrativos y de publicaciones de los estudios.

Ninguno de los investigadores, institucionales o el estudiante de investigación, recibieron dinero por su participación. El costo de la misma en el estudio fue asumido por ellos mismos y las instituciones participantes.

2.13 Cronograma de actividades

- **Preparación y diseño de herramientas digitales:** Diciembre de 2016 a Diciembre de 2017.
- **Presentación de protocolos de extensión del estudio para 2018 y 2019 a Comité de Ética de las instituciones participantes:** Enero a Mayo de 2018.
- **Inicio de implementación del protocolo y captación de pacientes de forma retrospectiva y prospectiva años 2018 y 2019:** Junio de 2018 a Julio de 2019.
- **Revisión de datos recolectados desde 2008 hasta 2017 por la Red Neumocolombia:** Agosto de 2018.
- **Recolección de datos propuestos en la nueva fase de forma retrospectiva de los pacientes de 2008 a 2017:** Agosto 2018 a Julio de 2019.
- **Análisis de los datos y presentación de resultados:** Julio a Septiembre de 2019.

3. Capítulo 3: Consideraciones Éticas

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y en la Resolución 8430 de Octubre 4 de 1993, esta investigación se clasifica como Investigación sin riesgo. En cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

- Se realizó una investigación con el fin de caracterizar una enfermedad de importancia en salud pública y de alta morbimortalidad.
- Aunque existen cohortes descritas a nivel internacional, es claro que se requieren estudios locales, lo cual podrá ayudar a optimizar las estrategias de salud pública.
- La investigación será de tipo cohorte ambispectiva y tomará datos de la historia clínica y directamente del paciente, sin realizar ninguna intervención en este.
- Al ser un estudio de cohorte ambispectiva, la toma retrospectiva de datos no requerirá consentimiento informado. En caso de requerir información por parte de los padres y/o tutores del paciente, se requerirá el asentimiento informado por parte del paciente para la utilización de la información recolectada.
- La recolección de datos será llevada a cabo bajo la supervisión de los infectólogos pediatras de cada una de las instituciones involucradas en el estudio.
- El protocolo fue autorizado por los comités de ética de cada uno de los hospitales, para llevar la investigación a cabo.

4. Capítulo 4: Resultados

Se obtuvo acceso a un total de 58 casos de meningitis bacteriana aguda por *Streptococcus pneumoniae*, entre el 01 de enero de 2008 y el 31 de julio de 2019, en los 10 hospitales participantes en el estudio. En la *Tabla 4.1* se describen los casos de cada institución.

Institución	Número de casos (%)
Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia	24 (41,38)
Clínica Colsubsidio Infantil	15 (25,86)
Hospital Santa Clara	7 (12,07)
Fundación Cardioinfantil	4 (6,90)
Hospital Universitario Clínica San Rafael	3 (5,17)
Hospital Infantil Universitario de San José	2 (3,45)
Clínica El Bosque	1 (1,72)
Hospital El Tunal	1 (1,72)
Hospital Militar Central	1 (1,72)
Clínica Colsánitas	0 (0)

Tabla 4.1: Casos por institución participante

Los pacientes de cada institución fueron revisados de forma retrospectiva antes de 2017 y, desde ese año hasta 2017 se recolectaron los datos de forma prospectiva. Se presentan las características generales de los pacientes en la *Tabla 4.2*.

	n	%	Rango
Características Demográficas			
Mediana de la Edad (meses)	19,00	-	0-211
Sexo			
Masculino	38	65,52	-
Femenino	20	34,48	-
Procedencia			
Bogotá D.C.	50	86,21	-
Cundinamarca	6	10,34	-
Boyacá	1	1,72	-
Huila	1	1,72	-
Régimen			
Contributivo	40	68,97	-
Subsidiado	16	27,59	-
Especial	1	1,72	-
Vinculado	1	1,72	-
Características de la clínicas			
Tiempo de síntomas (media en días ± DE)	3,22 ± 3,24	-	0 - 15
Uso de antibiótico previo			
Si	9	15,52	-
No	48	82,76	-
Sin dato	1	1,72	-
Vacunación (Dosis de vacuna conjugada)			
0	23	39,66	-
1	7	12,07	-
2	6	10,34	-
3	3	5,17	-
Sin dato	19	32,76	-
Vacuna polisacárida	0	0	-
Etapa vacunal			
Etapa prevacunal	25	43,10	-
Etapa de transición	9	15,52	-
Etapa postvacunal	24	41,38	-
Antecedentes			
Muertes tempranas sin causa en la familia			
Si	0	0	-
No	50	86,21	-

Sin dato	8	13,79	-
Inmunodeficiencia			
Si	1	1,72	-
No	57	98,28	-
Sin dato	0	0	-
Autoinmunidad			
Si	0	0	-
No	58	100	-
Sin dato	0	0	-
Asplenia/Esplenectomía			
Si	0	0	-
No	58	100	-
Sin dato	0	0	-
Neoplasia			
Si	0	0	-
No	58	100	-
Sin dato	0	0	-
Uso crónico de corticoide			
Si	0	0	-
No	58	100	-
Sin dato	0	0	-
Otra enfermedad crónica			
Fístula LCR	13	22,41	-
Neumonopatía crónica	2	3,45	-
Malformaciones craneofaciales	1	1,72	-
Insuficiencia renal	1	1,72	-
Enfermedad neurológica crónica	1	1,72	-
Otras características			
Otros diagnóstico de ENI			
Neumonía	9	15,52	-
Atritis/Osteomielitis	1	1,72	-
Peritonitis	0	0	-
Otro	0	0	-
Diagnóstico de Ingreso			
Neuroinfección	37	63,39	-
Crisis febril compleja	3	5,17	-
Neumonía	3	5,17	-
Síndrome Febril	2	3,45	-
Otitis media aguda	2	3,45	-
Síndrome	2	3,45	-

Broncoobstructivo			
Primera crisis	1	1,72	-
Sospecha de enterocolitis necrosante	1	1,72	-
Espasmo cervical	1	1,72	-
Bacteremia oculta	1	1,72	-
Trauma craneoencefálico	1	1,72	-
Gastroenteritis	1	1,72	-
Migraña	1	1,72	-
Postoperatorio craneocinostosis	1	1,72	-
Prodromos viral	1	1,72	-

Tabla 4.2: Características de la Población

La mayoría de los pacientes procedía de Bogotá D.C., y una gran proporción fueron del régimen contributivo (68,97%), seguido por el régimen subsidiado (27,59%). En la cohorte los pacientes de sexo masculino son 65,52%, mientras que los pacientes de sexo femenino el restante 34,48%. Los datos de vacunación se encontraron en 39 pacientes (67,24%), de los cuales 16 tenían al menos 1 dosis de la vacuna (27,58%), ver *Tabla 4.2*. En la *Tabla 4.3* se presentan los datos de vacunación en menores de 5 años y de 5 años o mayores. De los pacientes con al menos una dosis de vacuna solo 1 correspondía a la vacuna conjugada de 7 serotipos (1,72%), los demás correspondían a la vacuna conjugada de 10 serotipos.

Grupo	n	%
Mayores o iguales a 60 meses	22	37,93
0 dosis	7	(31,82)
1 dosis	0	(0,00)
2 dosis	0	(0,00)
3 dosis	2	(9,09)
Sin dato	13	(59,09)
2 a 59 meses	32	55,17
0 dosis	13	(40,62)
1 dosis	6	(18,75)
2 dosis	6	(18,75)
3 dosis	1	(3,13)
Sin dato	6	(18,75)

Menores de 2 meses	4	6,90
---------------------------	----------	-------------

Tabla 4.3: Dosis de vacunas por grupo de edad

Dentro de los datos demográficos cabe resaltar que el paciente con inmunodeficiencia correspondía a un paciente con uso crónico de interferón beta por un angioma facial en tratamiento. El antecedente más importante dentro de los pacientes con meningitis bacteriana aguda por neumococo fue la presencia de fístula de LCR, que se presentó en el 22,41% de casos. Los pacientes que usaron antibiótico previo fueron el 15,52%. En la *Ilustración 4.1* se muestran los antibióticos previos usados. La combinación Vancomicina y Cefepime fue usada en un paciente por 24 horas una semana antes del diagnóstico de meningitis aguda bacteriana.

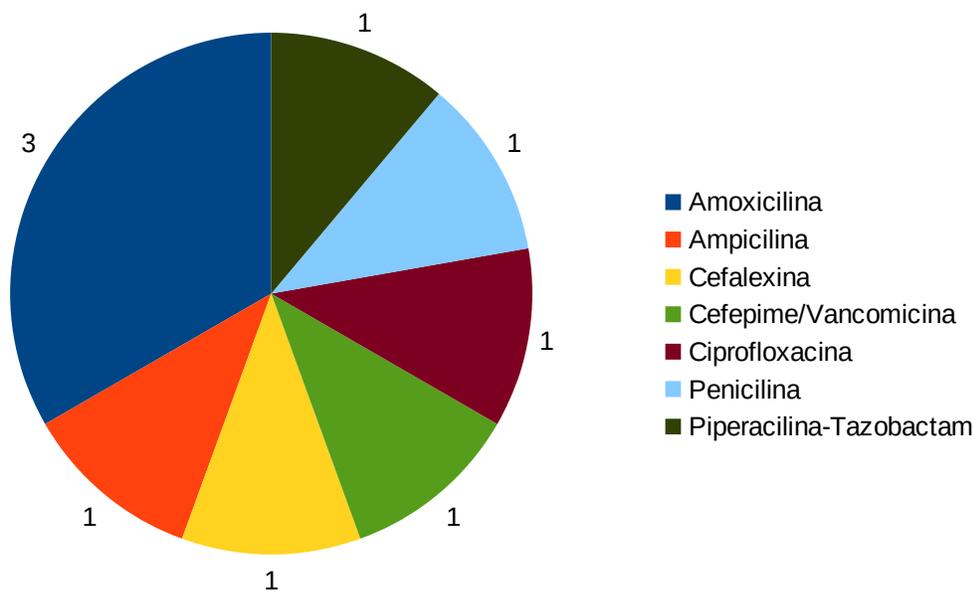


Ilustración 4.1: Distribución del uso de antibióticos previos al diagnóstico de MAB

El diagnóstico de Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) que más frecuentemente acompañó el diagnóstico de meningitis fue neumonía (15,52%), seguido por un único caso de compromiso osteoarticular (1,72%).

El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la consulta a urgencias tuvo una gran variabilidad, con un promedio de 3,22 días, y un rango entre 0 y 15 días.

Aunque en la gran mayoría de pacientes la neuroinfección fue el diagnóstico de ingreso, en una proporción no despreciable (36,21%) esta no fue la primera sospecha.

Para el análisis de los síntomas, se debe tomar en cuenta que para los menores de 12 meses se estableció que no se recolectarían datos de cefalea, fotofobia ni confusión, por las características de esta población, que limitan la evaluación de los mismos. Así mismo, para el grupo de mayores de 12 meses, no se recolectaron datos de fontanela abombada ni pobre succión. Estos datos se registraron como "No aplica". Dentro de la evaluación general de los pacientes destaca la fiebre como síntoma de presentación más frecuente con 94,83%, seguido de la hiporexia y la somnolencia con 82,76% y 67,24% respectivamente. El registro de oftalmoscopia en los pacientes fue bajo, por lo que se registraron únicamente 4 casos sin papiledema (6,9%). Las crisis epilépticas se presentaron en el 50% de los pacientes. Otros síntomas importantes en el diagnóstico de meningitis bacteriana aguda por *S. pneumoniae* fueron la irritabilidad, la cefalea y el vómito. Ver *Tabla 4.4*.

Signos y síntomas	Si (%)	No (%)	No aplica (%)	Sin dato (%)
Fiebre	55 (94,83)	3 (5,17)	-	-
Hiporexia	48 (82,76)	8 (13,79)	-	2 (3,45)
Somnolencia	39 (67,24)	18 (31,03)	-	1 (1,72)
Irritabilidad	34 (58,62)	24 (41,38)	-	-
Vómito	33 (56,90)	24 (41,38)	-	1 (1,72)
Crisis epilépticas	29 (50,00)	29 (50,00)	-	-
Cefalea	24 (41,38)	6 (10,34)	26 (44,83)	2 (3,45)
Rigidez nuchal	20 (34,48)	35 (60,34)	-	3 (5,17)
Succión pobre	13 (22,41)	11 (18,97)	32 (55,17)	2 (3,45)
Fontanela abombada	8 (13,79)	17 (29,31)	32 (55,17)	1 (1,72)
Confusión	8 (13,79)	24 (41,38)	26 (44,83)	-
Otros signos de focalización neurológica	6 (10,34)	45 (77,59)	-	7 (12,07)
Estupor	5 (8,62)	53 (91,38)	-	-

Otros signos de irritación meníngea	5 (8,62)	51 (87,93)	-	2 (3,45)
Fotosensibilidad	4 (6,90)	24 (41,38)	26 (44,83)	4 (6,9)
Coma	3 (5,17)	55 (94,83)	-	-
Papiledema	-	7 (12,07)	-	51 (87,93)
Exantema	-	58 (100)	-	-

Tabla 4.4: Síntomas y signos de presentación

Posteriormente, se analizaron los síntomas y signos de acuerdo al grupo etario, definidos en 4 categorías: lactantes de 0 a 3 meses, lactantes de 4 a 12 meses, preescolares de 13 a 36 meses y mayores de 36 meses. En la *Tabla 4.5* se describe la distribución de pacientes en cada una de las categorías.

Grupo	n	%
0-3 meses	12	20,67
4-12 meses	14	24,14
13-36 meses	6	10,34
Mayores de 36 meses	26	44,83
Total	58	100

Tabla 4.5: Distribución de pacientes por grupos etarios

Los síntomas por cada categoría se presentan en la *Ilustración 4.2*. La fiebre fue el síntoma predominante en 3 de los 4 grupos (0 a 3 meses, 4 a 12 meses y mayores de 36 meses), mientras que en el grupo de 13 a 36 meses el síntoma predominante fue la hiporexia. Las crisis epilépticas y la irritabilidad cobraron importancia en los dos primeros grupos (menores de 12 meses), presentándose en más de la mitad de los pacientes, mientras que se observó una disminución de esta manifestación como síntomas de presentación en los últimos 2 grupos.

Se buscaron también otros síntomas no típicos de meningitis, encontrando que el más frecuente de estos fue la rinorrea, en un 13,79% de los pacientes. Estos hallazgos son descritos en la *Tabla 4.6*.

Síntomas	n	%
Rinorrea	8	13,79
Diarrea	7	12,07
Dificultad respiratoria	6	10,34
Palidez	5	8,62
Dolor abdominal	5	8,62
Artralgias	0	0
Mialgias	0	0

Tabla 4.6: Otros síntomas en la presentación de la meningitis aguda bacteriana por *Streptococcus pneumoniae*

En cuanto a los resultados de los laboratorios realizados como parte de la evaluación inicial de los pacientes, se observó una baja toma de glucosa sérica de forma simultánea con la realización de la punción lumbar para el cálculo de la relación con respecto al valor en LCR (36,21% de los casos), la cual fue en promedio de 0,18. Los datos de análisis de LCR estuvieron disponibles en 94,83% de los casos, del hemograma en 96,55%, de la proteína C reactiva en 93,10%, y finalmente de la procalcitonina y la velocidad de sedimentación globular en 8,62% y 15,52% respectivamente.

El análisis de LCR mostró una hipogluorraquia significativa, con mediana de 10 mg/dl (RIQ 1 – 36), una hiperproteorraquia que alcanzó una mediana de 250 g/dl (RIQ 115,22 – 359,75) y pleocitosis con mediana de 175,5 células/mm³ (RIQ 33,75-902,5), con predominio polimorfonuclear, mayor del 50% del recuento celular, en el 67,24% de los pacientes con estos datos disponibles. Cuando se analizaron los datos de glucosa en LCR, Relación glucosa LCR/glucosa sérica, proteínas en LCR y leucocitos en LCR, juntos estuvieron disponibles en el 32,76% de los pacientes (19 de 58), y en ninguno de estos se encontró una anomalía en el análisis de LCR de forma aislada. En 1 de los 19 (5,26%) se encontró alteración de 2 parámetros, en 3 (15,78%) se encontró alteración de 3 parámetros, y en los restantes (78,95%) la totalidad de los parámetros estuvieron alterados. En el 74,55% de los casos se encontraron cocos grampositivos en la tinción Gram del LCR. Por otro lado, en el hemograma se encontró una leucocitosis marcada, con media de 17467,32 células/mm³, con valor máximo de 42300 células/mm³, y un

mínimo de 1430 células/mm³, con neutrofilia, definida como una proporción mayor al 80% del recuento leucocitario total, en el 56,90%. Los reactantes de fase aguda como velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina, tuvieron valores usualmente altos, con medias de 57,67 mm, 176,01 mg/l y 21,27 ng/ml respectivamente. Estos datos se encuentran significativamente por encima de los valores de referencia (ver *Tabla 4.7*).

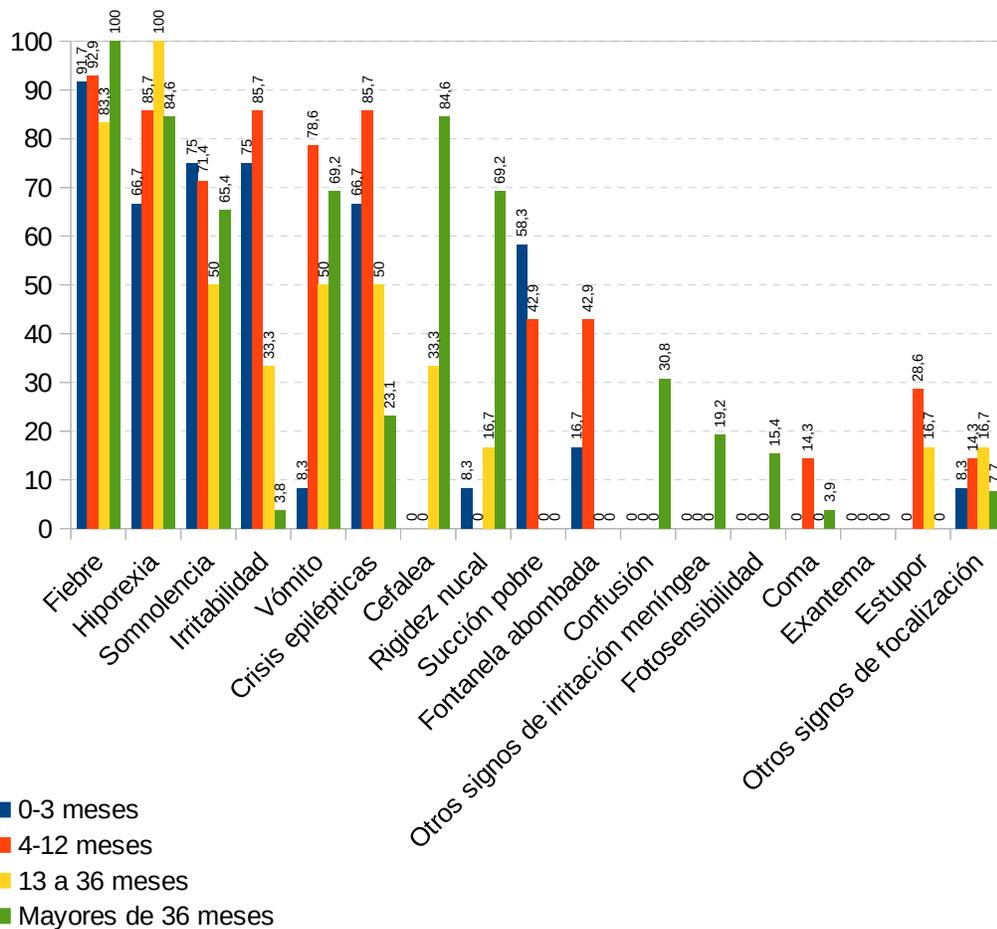


Ilustración 4.2: Distribución de síntomas y signos por grupo etario (datos en porcentajes)

Por otro lado, se analizaron los hallazgos en neuroimágenes tomadas en la fase aguda de la infección (definida como los primeros 7 días), encontrando que en 38 pacientes (65,52%) se tomó tomografía de cráneo, con un tiempo de toma que variaba entre los 0 y los 6 días de hospitalización y en solo 13 de ellos se utilizó contraste (34,21%). El hallazgo más frecuente fueron los signos de sinusitis en el 31,58%, seguido de una neuroimagen normal en el 28,95%, y posteriormente edema cerebral en el 23,68%. Los hallazgos de mastoiditis, realce meníngeo, distensión del espacio subaracnoideo y exudado en el espacio subaracnoideo se encontraron en el 5,26% de los pacientes cada uno, y la obliteración de las cisternas y la dilatación ventricular se encontraron en 1 caso cada uno (2,63%). Finalmente, no se encontraron casos en los que se reportara realceependimario.

En cuanto a la resonancia magnética cerebral, tomada en los primeros 7 días, se encontró que esta neuroimagen se tomó en 11 pacientes (18,97%), y de estos se tomó como única imagen en 6 pacientes (54,50%). Se utilizó contraste en solo 4 de los 11 casos (36,36%). Los hallazgos más frecuentes fueron una resonancia cerebral normal y signos de sinusitis en el 36,36%, seguido de mastoiditis y realce meníngeo en el 18,18%. En este tipo de estudio no se encontraron casos de realceependimario, obliteración de las cisternas, distensión del espacio subaracnoideo, dilatación ventricular, exudado subaracnoideo o edema cerebral. Se encontró un caso en el que la tomografía de cráneo no mostró mastoiditis, pero la resonancia magnética cerebral sí, y 2 casos similares con el hallazgo de realce meníngeo.

En cuanto al método de aislamiento de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, en 6 de los 58 casos (10,34%), el microorganismo se aisló únicamente por métodos diferentes a cultivos, de los cuales 1 corresponde detección por látex (1,72%) y 5 a detección por reacción en cadena de la polimerasa (8,62%). En 52 pacientes (89,66%) se aisló mediante cultivo: 43 de los pacientes tuvieron un cultivo de LCR positivo (74,14%) y 37 tuvieron hemocultivos positivos (62,79%). Los hemocultivos fueron negativos para *S. pneumoniae* en el 44,23% de los pacientes con cultivo de LCR positivo para esta bacteria, y el hemocultivo fue negativo en el 54,55% de los pacientes con cultivo de LCR negativo. La detección del neumococo por latex se realizó en 24 de los 58 pacientes (41,38%), siendo positivo para neumococo en 14 (58,33%). Finalmente, la detección por reacción en cadena de la polimerasa se realizó en 7 pacientes (12,07%), siendo positiva

para esta bacteria en 6 (85,71%). En el caso en el que no se detectó el ADN bacteriano por reacción en cadena de polimerasa, se aisló mediante cultivo de LCR.

Dentro del análisis bivariado, se determinó que la tinción gram de LCR es el mejor predictor de un resultado positivo en el cultivo de LCR, con una p estadísticamente significativa de 0,019.

Laboratorio	Resultado	Rango
LCR		
Aspecto		
Turbio (n, %)	44 (75,86%)	-
Claro (n, %)	8 (13,79%)	-
Sanguinolento (n, %)	2 (3,45%)	-
Xantocrómico (n, %)	1 (1,72%)	-
Sin dato (n, %)	2 (3,45%)	-
No aplica (n, %)	1 (1,72%)	-
Glucosa mg/gl (mediana, RIQ)	10 (1 - 36)	0 - 85
Glucosa sérica mg/dl (media ± DE)	103,70 ± 37,07	35 - 193
Rel Glucosa LCR/Glucosa sérica (media ± DE)	0,18 ± 0,21	0,0 - 0,64
Proteínas g/dl (mediana, RIQ)	250 (115,22 - 359,75)	22 - 2127
Hematíes /mm³ (mediana, RIQ)	70 (16,5 - 816,0)	0 - 135000
Leucocitos /mm³ (mediana, RIQ)	175,5 (33,75 - 902,5)	0 - 15100
Polimorfonucleares /mm ³ (mediana, RIQ)	73 (32,25 - 865,75)	0 - 14647
Mononucleares /mm ³ (mediana, RIQ)	20 (1,25 - 136,25)	0 - 1680
Gram		
Cocos grampositivos	41 (74,55%)	-
No se observan gérmenes	14 (25,45%)	-
Otros	0 (0%)	-
Hemograma		
Leucocitos /mm³ (media ± DE)	17467,32 ± 10245,32	1430 - 42300
Neutrófilos /mm ³ (media, DE)	14330,64 ± 10043,42	620 - 41400
Linfocitos /mm ³ (mediana, RIQ)	1373 (937,5 - 2380,25)	240 - 14460
Monocitos /mm ³ (media, DE)	862,54 ± 759,53	0 - 2930
Basófilos /mm ³ (mediana, RIQ)	10 (0 - 35)	0 - 340
Eosinófilos /mm ³ (mediana, RIQ)	10 (0 - 20)	0 - 340
Hemoglobina g/dl (media ± DE)	11,98 ± 2,23	6,6 - 17,0
Hematocrito % (media ± DE)	35,51 ± 6,1	18,9 - 50,0
Plaquetas /mm³ (media ± DE)	345714,29 ± 182062	28000 - 823000
Proteína C reactiva		

mg/l	176,01 ± 165,69	9,0 - 646,0
mg/dl	21,3 ± 9,54	12,86 - 44,25
Velocidad de sedimentación globular (mm)	57,67 ± 29,77	23 - 105
Procalcitonina (ng/ml)	21,27 ± 19,05	0 - 40,97

Tabla 4.7: Resultados de los laboratorios ordenados para la evaluación inicial de los pacientes

Se logró serotipificar un total de 37 aislamientos (63,79%), los cuales se describen en la *Tabla 4.8*. En la *Ilustración 4.3* Se muestra la distribución de serotipos por estado vacunal de acuerdo a los pacientes de los que se dispone de este dato, siendo el estado vacunado correspondiente a haber recibido al menos una dosis de la vacuna conjugada contra neumococo. En esta se evidencia que en los pacientes vacunados se encuentran casos de los serotipos 1, 6B, 8, 11A, 14, 16F, 18C, 19A, 22F, 23F, 24F, mientras en los pacientes no vacunados se encontraron los serotipos 3, 6B, 7C, 7F, 8, 10A, 19A y 23B. La mayoría de los casos en los pacientes vacunados se distribuyeron entre los serotipos 6B y 11A, el segundo de los cuales no está incluido en la vacunas de 7 y 10 valencias, mientras que en los no vacunados en los serotipos 19A y 23B. De los 3 pacientes con vacunación completa, definida como al menos 3 dosis de la vacuna conjugada, se disponía de la serotipificación de 1 de los casos, que correspondía a 7C, no incluido en la las vacunas conjugadas.

Serotipo	n	%
No disponible	21	36,21
6B	6	10,34
19A	5	8,62
14	4	6,90
18C	2	3,45
23B	2	3,45
23F	2	3,45
3	2	3,45
1	1	1,72
10A	1	1,72

11A	1	1,72
15A	1	1,72
15F	1	1,72
16F	1	1,72
22F	1	1,72
24F	1	1,72
29	1	1,72
34	1	1,72
35B	1	1,72
7C	1	1,72
7F	1	1,72
8	1	1,72

Tabla 4.8: Distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en la muestra

Por otro lado, la distribución de los serotipos por periodo de vacunación (definidos previamente en la metodología), se muestra en la *Ilustración 4.4*. En el **periodo prevacunal** se contaba con 25 de los 58 pacientes (43,10%), de los cuales el 64% estaba serotipificado; en el **periodo de transición** había 9 pacientes (15,52%), de los cuales 88,89% de los casos estaba serotipificado; y finalmente, en el **periodo postvacunal**, se encontraban 24 pacientes (41,38%), de los cuales el 54,17% estaban serotipificados. Es de destacar, que en el periodo postvacunal no se encuentran casos de infección por los serotipos 1, 5, 4, 7F, 9V, 18C, 19F y 23F, los cuales se encuentran incluidos en la vacuna conjugada de 10 serotipos, pero persisten casos de infección por los serotipos 6B y 14, también incluidos en esta vacuna. Cabe también destacar un aumento en la proporción de casos por el serotipo 19A.

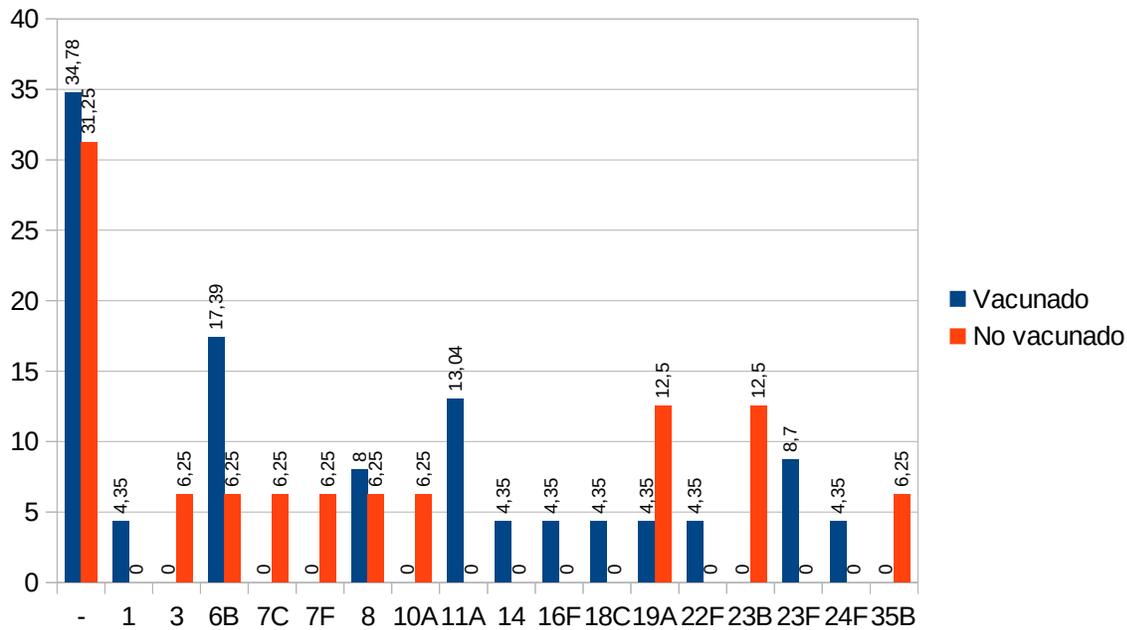


Ilustración 4.3: Serotipos por estado vacunal (datos en porcentajes)

En cuanto a la distribución de la resistencia a antibióticos, que se describe en la *Tabla 4.9*, es de notar que se encuentra una resistencia en general alta a la penicilina (22,92%), así como una sensibilidad intermedia o resistencia a cefalosporinas de tercera generación de 15,79% dentro de los cultivos en los que estuvo disponible el antibiograma. Esta distribución cambia de acuerdo al periodo vacunal, pasando de un 13,04% de resistencia a penicilina en el periodo prevacunal, a un 38,89% en el periodo postvacunal. Por otro lado, la sensibilidad intermedia o resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, pasaron de 5,89% en el periodo prevacunal a 29,41% en el periodo postvacunal. Estos datos se muestran la *Ilustración 4.5*.

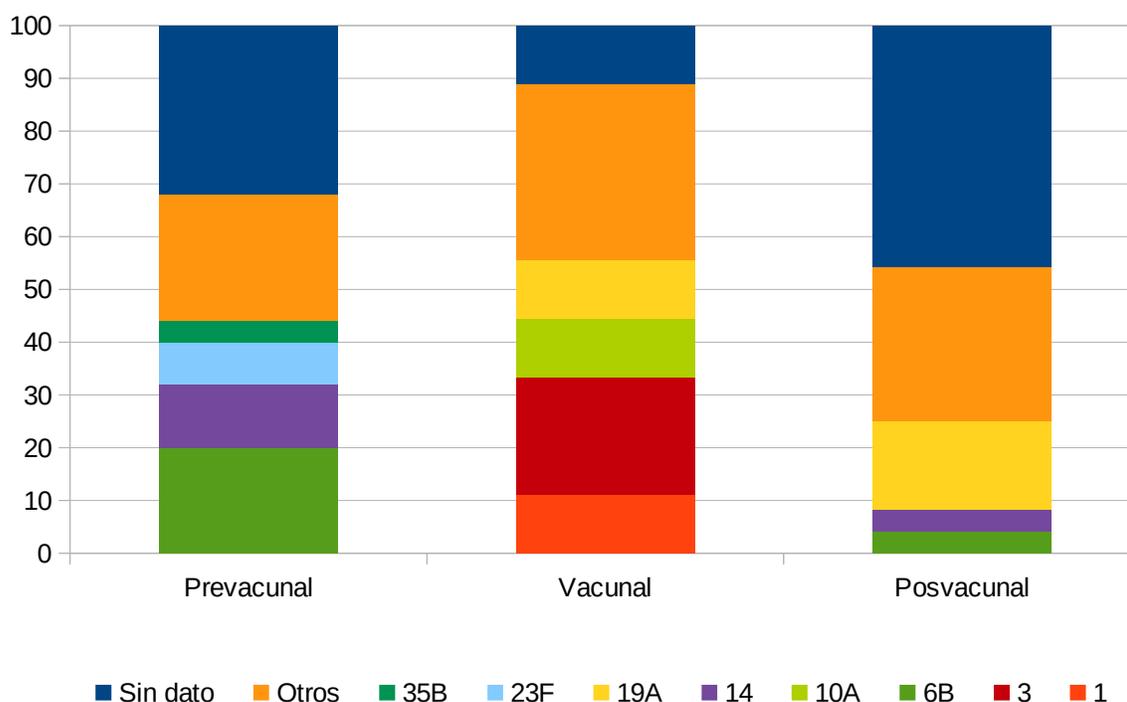


Ilustración 4.4: Distribución de serotipos según periodo de vacunación (datos en porcentajes)

En cuanto al tratamiento, la mediana del tiempo total de duración del antibiótico, excluyendo a los pacientes que murieron, fue de 14 días (RIQ 10 - 16), con un mínimo de 6 días, y un máximo de 42 días. En el 58,69% de los pacientes se utilizó un solo esquema antibiótico, en el 21,74% se utilizaron 2 esquemas antibióticos, y finalmente en el 19,57% se utilizaron 3 esquemas. En la *Tabla 4.10* se describen las combinaciones antimicrobianas usadas en cada esquema.

El promedio de utilización del primer esquema antibiótico fue de $7,87 \pm 7,22$ días y el tratamiento fue modificado de forma específica según el antibiograma en el 48,15%. El promedio de utilización de un segundo esquema fue de $9,31 \pm 6,82$ días, y fue cambiado según el antibiograma en el 77,78% de los pacientes. Por último el promedio de utilización de un tercer esquema antibiótico fue de $8,33 \pm 3,2$ días. El tratamiento definitivo fue una cefalosporina de tercera generación en el 55,17% de los casos, Ceftriaxona/Vancomicina, con o sin Aciclovir empírico, en el 34,48% de los casos, y otros esquemas en el 10,34%, y fue adecuado al germen y su perfil de susceptibilidad a los

antibióticos en el 67,65%. Este último resultado esta dado por el tratamiento con Vancomicina en el 34,38% de los casos sensibles a las cefalosporinas de tercera generación. No se encontraron casos de tratamiento definitivo para neumococo con sensibilidad disminuida a cefalosporinas de tercer generación sin Vancomicina.

De los 14 pacientes en los que se utilizó Ceftriaxona o Cefotaxima en monoterapia, se disponía de datos del antibiograma en 9 (64,29%), de los cuales todos fueron sensibles a este antibiótico, mientras que de los 35 pacientes en los que se utilizó Ceftriaxona/Vancomicina, con o sin Aciclovir, se disponía de datos del antibiograma en 23 (65,71%), y de estos el 26,09% tuvo una sensibilidad disminuida a las cefalosporinas de tercera generación. El uso de cefalosporinas de tercera generación en monoterapia fue más frecuente en el periodo prevacunal, con 36,67%, con respecto al periodo postvacunal, con 15,79%, mientras que el uso de la combinación de Ceftriaxona/Vancomicina, con o sin Aciclovir, fue relativamente similar en estos dos periodos, con 56,67% y 63,16% respectivamente.

Es de resaltar, que el esquema antimicrobiano más usado como primera línea fue Ceftriaxona/Vancomicina con un 51,72%, seguido de Ceftriaxona en monoterapia con un 22,41%. El uso de Aciclovir empírico fue de 8,62%. El cambio más frecuente a un segundo o tercer esquema fue a Ceftriaxona en monoterapia, con un 41,38% en el segundo esquema, y un 55,56% en tercer esquema.

El uso de corticoide como parte del tratamiento de la meningitis aguda bacteriana se registró en el 24,14% de los casos (14 pacientes), y en el 100% de estos casos se usó dexametasona. El tiempo de inicio fue en la mayoría de los casos 1 hora o más posterior al inicio de antibiótico (57,14%), y en los casos restantes 30 minutos o más antes del inicio del antibiótico (21,43%) o de forma simultánea (21,43%). La dosis más frecuentemente usada fue de 0.15 mg/kg/dosis (64,29%).

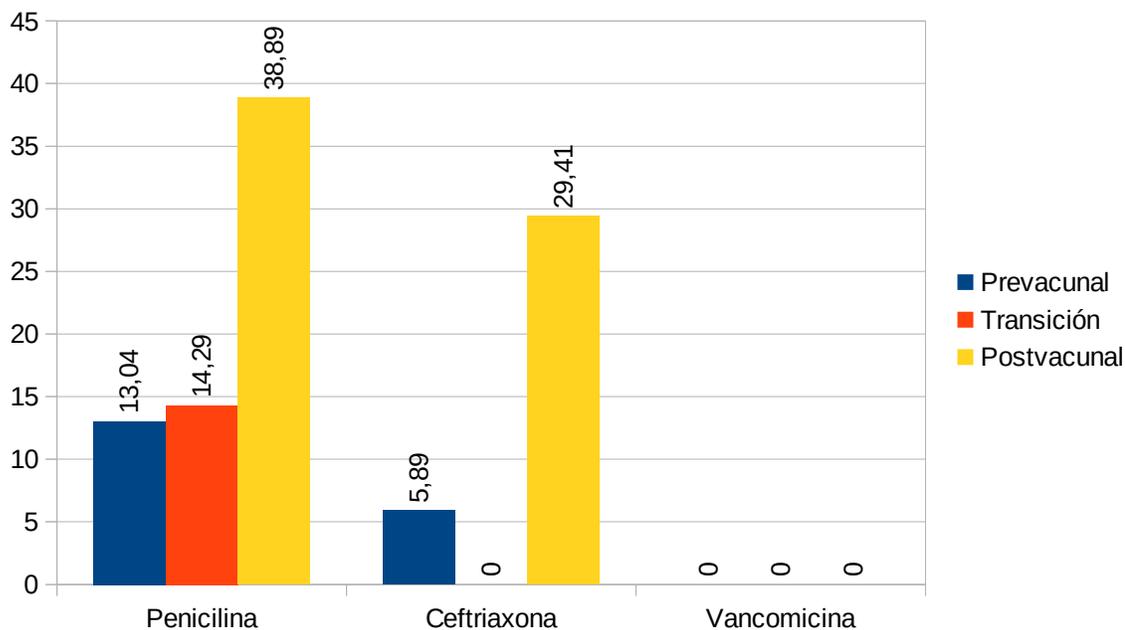


Ilustración 4.5: Porcentaje de susceptibilidad disminuida por antibiótico por periodo vacunal

Antibiótico	n datos disponibles	n	%
Penicilina	48		
Sensible		11	22,92
Resistente		37	77,08
Ceftriaxona	38		
Sensible		32	84,21
Intermedio		3	7,89
Resistente		3	7,89
Eritromicina	48		
Sensible		39	81,25
Intermedio		1	2,08
Resistente		8	16,67
Vancomicina	48		
Sensible		48	100
Intermedio		0	0
Resistente		0	0
Clindamicina	47		
Sensible		41	87,23
Intermedio		0	0
Resistente		6	12,77

Trimetoprima-Sulfametoxazol	44		
Sensible		29	65,91
Intermedio		4	9,09
Resistente		11	25

Tabla 4.9: Patrones de sensibilidad a antibióticos

La mortalidad de la meningitis bacteriana aguda por *Streptococcus pneumoniae* en este estudio fue de 20,69%, correspondiente a 12 pacientes. El 55,17% de los pacientes presentaron al menos una complicación. Se presentó falla ventilatoria en el 48,28%, choque severo en el 44,83%, coma en el 36,21%, estado epiléptico en el 24,14%, vasculitis o ataque cerebrovascular en el 15,52%, absceso cerebral en el 10,34%, higromas en el 10,34%, trombosis de senos venosos cerebrales en el 5,17%, hidrocefalia en el 5,17%, ventriculitis en el 3,45%, empiema subdural en el 1,72% y cerebritis en el 1,72%.

La mediana del tiempo de hospitalización total fue de 16 días (RIQ 10 - 21), con un mínimo de 1 día y un máximo de 75 días. El requerimiento de unidad de cuidados intermedios o intensivos pediátrica fue del 74,14% de los pacientes, y la mediana de la estancia en este servicio fue de 7 días (RIQ 3,75 - 12,25), con un mínimo de 2 días, y un máximo de 56 días. El requerimiento de ventilación mecánica fue de 46,55% de los pacientes, con un promedio de $6,41 \pm 6,02$ días, y el requerimiento de soporte ionotrópico o vasopresor fue de 37,93%, con un promedio de la duración de este de $5,68 \pm 2,83$ días.

Esquema antimicrobiano	%
Esquema antimicrobiano 1	
Ceftriaxona/Vancomicina	51,72
Ceftriaxona	22,41
Aciclovir/Ceftriaxona/Vancomicina	8,62
Cefotaxima/Ampicilina	3,45
Cefepime/Vancomicina	3,45
Cefotaxima	1,72
Amikacina/Ampicilina	1,72
Ampicilina/Ceftriaxona	1,72
Ampicilina/Gentamicina	1,72
Ceftriaxona/Vancomicina/Ampicilina	1,72

Vancomicina	1,72
Esquema antimicrobiano 2	
Ceftriaxona	41,38
Ceftriaxona/Vancomicina	20,69
Cefotaxima/Vancomicina	10,34
Cefepime/Vancomicina	6,90
Vancomicina	6,90
Cefepime	3,45
Cefotaxima	3,45
Cefotaxima/Ampicilina	3,45
Ceftriaxona/Meropenem	3,45
Esquema antimicrobiano 3	
Ceftriaxona	55,56
Cefotaxima	33,33
Cefotaxima/Vancomicina	11,11

Tabla 4.10: Esquemas antimicrobianos usados y su frecuencia

Finalmente, se evaluaron las secuelas en los pacientes en los que fue posible realizar seguimiento, de los 46 que sobrevivieron. Se encontró que el trastorno motor estuvo presente en un 38,71%, la disfunción cognitiva en un 73,33%, la hipoacusia neurosensorial en un 57,89%, la hipoacusia conductiva en un 23,53%, la ceguera en 13,04% y el diagnóstico de epilepsia en un 42,86% de los pacientes en los que fue posible el seguimiento. En la *Tabla 4.11* se amplían los datos de estos resultados. El tiempo medio de seguimiento fue de $42,67 \pm 38,50$ meses.

Secuela	n	%
Trastorno motor		
Si	12	38,71
No	19	61,29
Sin dato	15	-
Disfunción cognitiva		
Si	11	73,33
No	4	26,67
Sin dato	30	-
Hipoacusia neurosensorial		
Si	11	57,89
No	8	42,11

Sin dato	27	-
Hipoacusia conductiva		
Si	4	23,53
No	13	76,47
Sin dato	29	-
Ceguera		
Si	3	13,04
No	20	86,96
Sin dato	23	-
Epilepsia		
Si	12	42,85
No	16	57,14
Sin dato	18	-

Tabla 4.11: Secuelas en los pacientes con meningitis bacteriana aguda por neumococo

El seguimiento tuvo la participación de especialistas en pediatría en un 52,17%, seguida de neuropediatría con un 43,48%, otorrinolaringología con un 19,56%, infectología pediátrica en el 17,39% y finalmente oftalmología con un 2,17%. No se encontraron datos de seguimiento por fisioterapia.

Además se realizó un análisis con los principales desenlaces, incluyendo cualquier secuela y muerte, para buscar las posibles variables relacionadas, resultados que se presenta en la *Tabla 4.12*.

Desenlace	p	OR	IC 95%
Complicaciones (cualquiera)			
Edad	0,006	-	-
Edad < 19 meses	0,022	1,81	1,08 - 3,06
Tiempo hasta inicio de antibiótico	0,641	-	-
Tiempo hasta punción lumbar	1,000	-	-
Glucosa en LCR	0,003	-	-
Hematíes en LCR	0,165	-	-
Leucocitos en LCR	0,487	-	-
Proteínas en LCR	0,487	-	-
Uso de corticoide	0,594	-	-
Diagnóstico de neuroinfección al ingreso	0,898	-	-

Secuelas (cualquiera)			
Edad	0,081	-	-
Tiempo hasta inicio de antibiótico	1,000	-	-
Tiempo hasta punción lumbar	0,131	-	-
Glucosa en LCR	0,563	-	-
Hematíes en LCR	0,119	-	-
Leucocitos en LCR	0,716	-	-
Proteínas en LCR	0,138	-	-
Uso de corticoide	0,114	-	-
Ventilación mecánica	0,185	-	-
Soporte vasopresor/ionotrópico	0,311	-	-
Diagnóstico de neuroinfección al ingreso	0,721	-	-
Trastorno motor			
Edad	0,008	-	-
Edad < 19 meses	0,012	2,95	1,07 - 8,14
Tiempo hasta inicio de antibiótico	0,653	-	-
Tiempo hasta punción lumbar	0,772	-	-
Glucosa en LCR	0,355	-	-
Hematíes en LCR	0,576	-	-
Leucocitos en LCR	0,823	-	-
Proteínas en LCR	0,958	-	-
Uso de corticoide	0,433	-	-
Ventilación mecánica	0,149	-	-
Soporte vasopresor/ionotrópico	0,141	-	-
Diagnóstico de neuroinfección al ingreso	1,000	-	-
Disfunción cognitiva			
Edad	0,013	-	-
Edad < 19 meses	0,026	3,67	1,4 - 9,62
Tiempo hasta inicio de antibiótico	0,505	-	-
Tiempo hasta punción lumbar	0,091	-	-
Glucosa en LCR	0,218	-	-
Hematíes en LCR	0,733	-	-
Leucocitos en LCR	0,393	-	-
Proteínas en LCR	0,876	-	-
Uso de corticoide	0,250	-	-
Ventilación mecánica	0,112	-	-
Soporte vasopresor/ionotrópico	0,287	-	-
Diagnóstico de neuroinfección al ingreso	1,000	-	-

Hipoacusia neurosensorial			
Edad	0,013	-	-
Edad < 19 meses	0,024	4,14	1,11 - 15,38
Tiempo hasta inicio de antibiótico	0,928	-	-
Tiempo hasta punción lumbar	0,429	-	-
Glucosa en LCR	0,115	-	-
Hematíes en LCR	0,696	-	-
Leucocitos en LCR	0,515	-	-
Proteínas en LCR	0,772	-	-
Uso de corticoide	0,111	-	-
Ventilación mecánica	0,658	-	-
Soporte vasopresor/ionotrópico	1,000	-	-
Diagnóstico de neuroinfección al ingreso	1,000	-	-
Hipoacusia conductiva			
Edad	0,893	-	-
Tiempo hasta inicio de antibiótico	0,835	-	-
Tiempo hasta punción lumbar	0,506	-	-
Glucosa en LCR	0,003	-	-
Glucosa < 20 mg/dl	0,003	5,00	0,87 - 28,86
Hematíes en LCR	0,634	-	-
Leucocitos en LCR	0,057	-	-
Proteínas en LCR	0,383	-	-
Uso de corticoide	0,604	-	-
Ventilación mecánica	1,006	-	-
Soporte vasopresor/ionotrópico	1,015	-	-
Diagnóstico de neuroinfección al ingreso	0,519	-	-
Ceguera			
Edad	0,068	-	-
Tiempo hasta inicio de antibiótico	0,115	-	-
Tiempo hasta punción lumbar	0,531	-	-
Glucosa en LCR	0,825	-	-
Hematíes en LCR	0,650	-	-
Leucocitos en LCR	0,774	-	-
Proteínas en LCR	0,111	-	-
Uso de corticoide	1,170	-	-
Ventilación mecánica	1,016	-	-
Soporte vasopresor/ionotrópico	1,005	-	-
Diagnóstico de neuroinfección al ingreso	1,000	-	-

Epilepsia			
Edad	0,229	-	-
Tiempo hasta inicio de antibiótico	0,801	-	-
Tiempo hasta punción lumbar	0,801	-	-
Glucosa en LCR	0,191	-	-
Hematíes en LCR	0,250	-	-
Leucocitos en LCR	0,250	-	-
Proteínas en LCR	0,851	-	-
Uso de corticoide	0,691	-	-
Ventilación mecánica	0,153	-	-
Soporte vasopresor/ionotrópico	0,152	-	-
Diagnóstico de neuroinfección al ingreso	1,000	-	-

Muerte			
Edad	0,070	-	-
Tiempo hasta inicio de antibiótico	0,766	-	-
Tiempo hasta punción lumbar	0,764	-	-
Diagnóstico de neuroinfección al ingreso	0,264	-	-
Leucocitos en LCR	0,311	-	-
Glucosa en LCR	0,007	-	-
Glucosa en LCR < 20 mg/dl	0,036	1,74	1,24 - 2,44
Proteínas en LCR	0,161	-	-
Hematíes en LCR	0,041	-	-
Hematías en LCR > 70/mm ³	0,039	1,91	1,20 - 3,06
Relación Glucosa LCR/Glucosa sérica	0,407	-	-
Leucocitos en Hemograma	0,005	-	-
Leucocitos < 15000/mm ³	0,047	1,94	1,18 - 3,19
Leucocitos < 12000/mm ³	0,004	3,26	1,61 - 6,61
Neutrófilos en Hemograma	0,011	-	-
Neutrófilos < 13000/mm ³	0,047	1,94	1,18 - 3,19
Neutrófilos < 10000/mm ³	0,007	2,54	1,45 - 4,45
Monocitos en Hemograma	0,108	-	-
Linfocitos en Hemograma	1,000	-	-
Basófilos en Hemograma	0,768	-	-
Eosinófilos en Hemograma	0,175	-	-
Hemoglobina en Hemograma	0,021	-	-
Hemoglobina < 11 g/dl	0,040	2,33	1,16 - 4,70
Hematocrito en Hemograma	0,063	-	-
Plaquetas en Hemograma	0,081	-	-
PCR en mg/l	0,011	-	-
PCR > 100 mg/l	0,001	3,00	1,64 - 5,49
PCR en mg/dl	0,167	-	-
Velocidad de sedimentación globular	1,000	-	-
Procalcitonina	0,480	-	-
Uso de corticoide	0,711	-	-
Ventilación mecánica	0,049	1,92	1,18 - 3,12
Soporte vasopresor/ionotrópico	0,006	2,65	1,51 - 4,67

Tabla 4.12: Análisis bivariado

De estos resultados cabe destacar la edad, y especialmente la edad menor de 19 meses, como el principal factor asociado a cualquiera de las complicaciones reportadas, y para secuelas específicas como trastorno motor, disfunción cognitiva e hipoacusia neurosensorial. Por otro lado, los factores asociados a mortalidad en el análisis de LCR fueron una glucosa < 20 mg/dl y un recuento de hematíes > 70/mm³. Además, estuvieron

relacionados con mortalidad los parámetros de recuento de leucocitos por debajo de $15000/\text{mm}^3$, recuento de neutrófilos por debajo de $13000/\text{mm}^3$, y hemoglobina por debajo de 11 g/dl, en el hemograma, de los cuales los primeros dos factores incrementan su OR cuando se disminuye el punto de corte. Una proteína C reactiva > 100 mg/l también se asoció con mayor mortalidad, con un OR de 3 (IC95 1,64-5,49). Finalmente, y como es de esperarse, la necesidad de ventilación mecánica y el requerimiento de soporte ionotrópico y vasopresor se asociaron con mayor mortalidad.

5. Capítulo 5: Discusión

La meningitis bacteriana aguda por *Streptococcus pneumoniae* es una patología grave, con alta morbimortalidad asociada. Los síntomas de presentación de la meningitis bacteriana aguda varían en gran medida de acuerdo a la edad del paciente, como se ha demostrado en diferentes estudios. Específicamente en esta investigación, se observa que el síntoma más consistente entre los diferentes grupos etarios es la fiebre, seguido de la hiporexia. Las crisis epilépticas también son frecuentes, predominantemente en los grupos de edad más pequeños, y alcanzan una alta tasa entre los 4 y los 12 meses, una característica que no ha sido descrita previamente para esta infección. Sin embargo, y a pesar de la sensibilización existente para el diagnóstico de esta patología en el servicio de urgencias durante el entrenamiento médico, el diagnóstico de neuroinfección en el momento del ingreso alcanza únicamente el 63,39%, haciendo patente la dificultad por la alta variabilidad de las manifestaciones. Los síntomas extrameningeos se presentan en una baja proporción de los pacientes, que en este estudio no sobrepasó el 15%.

El tiempo de evolución de los síntomas es ampliamente variable, y se han descrito cursos hiperagudos, así como cursos insidiosos de varios días de evolución. En el actual estudio el promedio de duración de los síntomas de $3,22 \pm 3,24$ días, con un mínimo de 0 días y un máximo de 15 días, pone en evidencia el comportamiento similar de esta población. El uso de antibióticos previos se presentó únicamente en el 15,52% de la cohorte, por lo que este único factor no podría explicar la variabilidad de los síntomas.

Por otro lado, es importante destacar que por mucho, el factor de riesgo más frecuentemente asociado a la infección es la presencia de fístulas de LCR, dato que ha sido descrito previamente, y que se debe buscar activamente en pacientes con la patología.

Indudablemente, al ser el neumococo productor de múltiples patologías, no únicamente meningitis, sino también neumonía, sinusitis, otitis media aguda, peritonitis primaria e infecciones osteoarticulares, entre otras, resulta de importancia entender que la

coexistencia de neumonía y meningitis es un dato frecuentemente encontrado en los estudios, y este no es una excepción, poniendo de manifiesto la necesidad de pensar en segundos focos, siempre que se está ante una infección por este germen.

Los hallazgos de laboratorio descritos, son similares a los encontrados en meningitis bacteriana aguda en general, remarcando la importancia del análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), y especialmente el de glucorraquia < 20 mg/dl como marcador de mortalidad. Otras investigaciones han planteado el recuento de leucocitos en este líquido como otro posible marcador de mortalidad,[2] pero esa asociación no se encontró en este estudio. Sin embargo, si es claro que existe una relación entre la respuesta inflamatoria y la mortalidad, que fue confirmada por el vínculo encontrado entre recuento leucocitario y de neutrófilos en el hemograma con la muerte del paciente en esta cohorte, además de la relación entre una proteína C reactiva elevada y el mismo desenlace.

Dentro de los hallazgos de neuroimagen, el más frecuentemente encontrado es un foco parameningeo, ya sea sinusitis o mastoiditis, y este es seguido por una imagen normal. Los hallazgos específicos de meningitis aguda bacteriana, como realce meningeo, realce endodimario, exudado en el espacio subaracnoideo, entre otros, son en realidad poco frecuentes, y difíciles de interpretar en niños.

El cultivo de LCR sigue siendo el método de aislamiento por excelencia del germen, pero es claro que han aparecido otras tecnologías con mayor sensibilidad y una alta especificidad, como el aislamiento por reacción en cadena de la polimerasa, que no solo detecta al neumococo, sino todos los potenciales gérmenes de una meningitis bacteriana aguda, y en un tiempo mucho más corto. Estas técnicas son cada vez más frecuentes, y por su sensibilidad, probablemente permitan establecer en el tiempo un antes y un después de su aparición, además de hacerse cada vez más útiles, no solo en la identificación del germen, sino también en los posibles perfiles de sensibilidad a antibióticos. Sobre este aspecto se deben desarrollar estudios en el futuro, que permitan estudiar el impacto de estas tecnologías sobre el diagnóstico de la enfermedad.

Se logró serotipificar la mayor parte de los aislamientos, con un 63,79% de este dato dentro de la cohorte, encontrando entre otras cosas que la meningitis neumocócica por los serotipos incluidos en las vacunas ha disminuido, lo que habla de la efectividad de la vacunación como medida de salud pública, llevando de forma secundaria a un aumento en la proporción de casos por serotipos no incluidos en estas. Lo anterior es importante,

teniendo en cuenta que esta medida ha sido uno de los factores que han llevado al aumento proporcional de la resistencia a penicilina y cefalosporinas de tercera generación, alcanzando un 38,89% y un 29,41% respectivamente, efecto que puede ser parcialmente explicado por el aumento relativo de serotipos naturalmente resistentes a estos antibióticos, como el 19A.

Esto hace importante establecer guías locales para el manejo de la meningitis aguda bacteriana, que incluyan como parte del esquema antibiótico la vancomicina, buscando cubrir las cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación, que aunque es una conducta ampliamente extendida, encontrada en el 51,72% de esta cohorte como primera línea, con un leve aumento en el periodo postvacunal, se debe llevar a un 100%. Este fenómeno ha sido descrito en todos los países en los que han sido introducidas vacunas de 7 y 10 serotipos, que no incluyen al 19A. Lejos de ser una desventaja de la vacunación, este es un efecto que pone de manifiesto la reducción de los casos de meningitis aguda por *Streptococcus pneumoniae* por los serotipos incluidos en las vacunas, dejando en evidencia el perfil de susceptibilidad de los serotipos menos frecuentes, con una incidencia mucho menor de la patología.

Además, se debe regularizar el uso de otras medidas terapéuticas que tienen el potencial de disminuir secuelas, como el uso de corticoides previo al inicio de manejo antibiótico, que aunque no se encontró como factor protector en este estudio desde el punto de vista estadístico, si ha sido descrito previamente en meta-análisis, y en la cohorte actual solo alcanza un poco menos del 25% de los casos. Se debe hacer énfasis en su adecuada aplicación con respecto al inicio del manejo antibiótico.

En el actual estudio, se encontró una mortalidad alta, de aproximadamente un quinto de los pacientes, y la tasa de complicaciones es de cerca de la mitad de los pacientes, siendo las más frecuentes la falla ventilatoria, el choque severo, el coma, el estado epiléptico y la vasculitis. Estos datos, además de revelar la gravedad de la patología, también nos muestra los altos costos de la enfermedad para el sistema de salud, y la necesidad de fortalecer las medidas de salud pública para su prevención.

Los costos previamente mencionados, solamente reflejan el cuidado agudo, pero se verán aumentados por el cuidado crónico que requerirán estos pacientes, por la alta tasa de secuelas que se presenta, que llega en el caso de la disfunción cognitiva a ser de hasta el 73,33%, seguido de la hipoacusia neurosensorial con un 57,89%, los trastornos

motores con un 38,71% y la epilepsia con un 42,85%, todas patologías de alto costo, que deben ser buscadas en todos los pacientes con antecedente de esta infección, y requerirán a largo plazo seguimiento y manejo por un equipo multidisciplinario.

Para finalizar, este trabajo busca hacer un llamado a la construcción de guías de práctica clínica que apoyen la necesidad reorientar los procedimientos actuales frente a la enfermedad, fortaleciendo la introducción de medidas terapéuticas que puedan potencialmente reducir la mortalidad y el número de secuelas de la enfermedad, además de robustecer las medidas de salud pública para la prevención de la meningitis aguda bacteriana.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

1. El diagnóstico de la meningitis aguda bacteriana por *Streptococcus pneumoniae* se debe basar en los síntomas, que deben ser interpretados en el contexto de la edad del paciente.
2. El valor de glucorraquia < 20 mg/dl, dentro del análisis de líquido cefalorraquídeo, es uno de los hallazgos que se asocia con mayor mortalidad en esta cohorte.
3. La respuesta inflamatoria sistémica, representada por el recuento de leucocitos y neutrófilos, así como los niveles séricos de proteína C reactiva, podría constituir otro de los parámetros que permitirían una mejor evaluación del riesgo de mortalidad del paciente.
4. El perfil de susceptibilidad de la bacteria *Streptococcus pneumoniae* ha cambiado en el tiempo, mostrando una resistencia mayor a la penicilina y las cefalosporinas de tercera generación, haciendo necesaria la introducción de la vancomicina como parte del esquema inicial de manejo empírico.
5. La meningitis aguda bacteriana por *Streptococcus pneumoniae* es una patología grave, con una alta morbimortalidad, que implican un alto costo en el cuidado agudo del paciente.
6. Las secuelas de la enfermedad tienen una muy alta frecuencia, requiriendo su búsqueda activa en los pacientes con este antecedente, y llevando a la necesidad de seguimiento multidisciplinario.
7. Se deben fortalecer las estrategias que permitan potencialmente la reducción de secuelas y la prevención de la patología.

6.2 Recomendaciones

Como recomendaciones derivadas de esta investigación, se plantean la necesidad de estudios que caractericen la enfermedad a la luz de la introducción de nuevas tecnologías, como la identificación mediante reacción en cadena de la polimerasa.

Por otro lado, se recomienda también la realización de guías de práctica clínica locales, que introduzcan de forma clara conceptos necesarios para el tratamiento de la meningitis aguda bacteriana en general, como el uso de vancomicina, y la aplicación de medidas terapéuticas que potencialmente puedan reducir las secuelas de la enfermedad.

Finalmente, este estudio permite ver la importancia de fortalecer las medidas de salud pública para la prevención de una enfermedad con una morbimortalidad tan alta como la meningitis aguda bacteriana.

A. Anexo: Formulario de Recolección de Datos

Ver al final del documento.

B. Anexo: Consentimiento Informado

Consentimiento Informado para la Recolección de Datos

Fecha: ____ / ____ / _____

A través de este medio hago constar que he sido invitado para que mi hijo participe en el estudio “*Caracterización*”. Este trabajo tiene el objetivo de conocer mejor la enfermedad causada por la bacteria neumococo para ayudar a los pacientes con las enfermedades causadas por ella. Entiendo que es una investigación descriptiva, en la cual no se realiza ningún procedimiento diferente a los necesarios para el estudio y tratamiento de su enfermedad. Entiendo que para la realización de la investigación se deben tomar datos de la historia clínica, incluyendo las muestras y resultados de laboratorio e imágenes derivados del estudio de la enfermedad, y bajo ciertas circunstancias, información de los pacientes o sus padres o tutores directamente.

Doy mi consentimiento para que todo el material anteriormente descrito, así como cualquier otro tipo de información acerca del paciente mencionado a continuación sea utilizado para la realización de investigaciones médicas, y sean publicados en un informe de trabajo de grado, una revista médica o un congreso médico, de acuerdo a lo que los autores consideren pertinente con fines científicos y docentes.

Nombre del Paciente: _____

Documento de Identidad: Tipo: _____ Número: _____

Comprendo que no se publicará mi nombre o el nombre de mi familiar, y que se intentará en todo lo posible mantener el anonimato de la identidad en el texto y en las imágenes.

Esta autorización incluye la publicación en idioma español y su traducción al inglés, impresa o en formato electrónico en el sitio web de la revista o de la universidad, y en cualquier otro formato usado por estas instituciones actualmente y en el futuro.

La revista y/o el informe de trabajo de grado estarán destinados a los médicos pero puede ser leída por otras personas que no son médicos.

Este proceso no implica ningún riesgo desde el punto de vista médico para el paciente. De acuerdo a la legislación actual en Colombia, dada por la Resolución 8430 de Octubre 4 de 1993, este trabajo es clasificado como "Investigación sin riesgo."

Entiendo que puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de la publicación, pero una vez que la información haya sido consignada para publicación ("en imprenta") ya no será posible revocar el consentimiento.

A través de este medio manifiesto a la persona o institución correspondiente que he entendido y aprobado lo mencionado con anterioridad.

Nombre del Padre, Madre o Tutor Legal: _____

Documento de Identidad: Tipo: _____ Número: _____

Parentesco: _____

Firma: _____

Para pacientes mayores de 14 años:

Nombre del Paciente: _____

Documento de Identidad: Tipo: _____ Número: _____

Firma: _____

Firma y Sello del Profesional: _____

Nombre: _____

Registro Médico: _____

C. Anexo: Asentimiento Informado

Asentimiento Informado para la Recolección de Datos

Para niños desde los 7 años

Fecha: ____ / ____ / _____

Mi nombre es _____ y soy médico investigador de este hospital. Estamos realizando una investigación para saber más acerca de tu enfermedad y como podemos ayudar a niños como tú. Para hacer este trabajo necesitamos de tu apoyo.

Tu participación consiste en dejarnos revisar tus datos en la historia clínica y los resultados de los exámenes que te hemos hecho. Solo tienes que darnos tu permiso. No te pincharemos ni haremos cosas incómodas para ti.

Tu participación es voluntaria, esto quiere decir que, así tus papás nos hayan dado permiso, si tu no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en la investigación. Es importante que sepas que si en algún momento no quieres responder alguna pregunta no tienes que hacerlo, y no habrá ningún problema.

Toda la información que nos ayudes a conseguir nos ayudará a hacer más fácil el estudio y seguimiento de los niños con una enfermedad parecida a la tuya, que es causada por una bacteria que se llama Neumococo.

Todo lo que nos permitas saber es confidencial, esto quiere decir que no daremos tus datos o resultados a nadie. Solo los sabrán las personas que forman parte de este estudio.

Si estás de acuerdo por favor marca con una X el cuadro de abajo y escribe tu nombre en la línea.

SI QUIERO PARTICIPAR

Nombre: _____

Firma y Sello del Profesional: _____

Nombre: _____

Registro Médico: _____

Bibliografía

- [1] González Saldana N, Gómez Barreto D, Torales Torales NA. Infectología clínica pediátrica. Infectología clínica pediátrica, McGraw Hill; 2011, p. 257-74.
- [2] Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis* 2010;10:32-42. doi:10.1016/S1473-3099(09)70306-8.
- [3] Agrawal S, Nadel S. Acute Bacterial Meningitis in Infants and Children. *Pediatr Drugs* 2011;13:385-400. doi:10.2165/11593340-000000000-00000.
- [4] Mace SE. Acute Bacterial Meningitis. *Emerg Med Clin North Am* 2008;26:281-317. doi:10.1016/j.emc.2008.02.002.
- [5] Equipo Inmunoprevenibles, Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Meningitis Bacteriana. *Inst Nac Salud* 2017:1-17. https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRO_Meningitis_.pdf (accedido 22 de septiembre de 2019).
- [6] Aparicio Fuentes SM, Instituto nacional de salud. Informe de evento meningitis bacteriana y enfermedad meningocócica en Colombia - 2018. *Inst Nac salud* 2018:1-18. https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/MENINGITIS_BACTERIANA_2018.pdf (accedido 22 de septiembre de 2019).
- [7] Instituto Nacional de Salud de Colombia. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica 15. 2019 2019:1-28. https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019_Boletin_epidemiologico_semana_15.pdf (accedido 22 de septiembre de 2019).
- [8] Rojas JP, Leal AL, Camacho G, Urbano JF, Moreno VM, Patiño J. Tendencia de meningitis neumocócica después introducción de la vacuna neumocócica conjugada (PCV10) en Colombia. Poster presentado en el XVIII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica SLIPE. Cartagena de Indias, Agosto 2019. 2019.
- [9] Zunt JR, Kassebaum NJ, Blake N, Glennie L, Wright C, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018;17:1061-82. doi:10.1016/S1474-4422(18)30387-9.

- [10] Pinzón Gutiérrez C, Grupo Inmunoprevenibles. Informe de vigilancia epidemiológica de meningitis bacterianas en Colombia hasta semana 53 de 2008 2009:1-21. <https://www.ins.gov.co/buscador/Informesdeevento/Meningitis2008.pdf>.
- [11] Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Heal* 2018;6:e744-57. doi:10.1016/S2214-109X(18)30247-X.
- [12] Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister H. Pathophysiology of Bacterial Meningitis: Mechanism(s) of Neuronal Injury. *J Infect Dis* 2002;186:S225-33. doi:10.1086/344939.
- [13] Shrikanth V, Salazar L, Khoury N, Wootton S, Hasbun R. Hypoglycorrhachia in adults with community-acquired meningitis: etiologies and prognostic significance. *Int J Infect Dis* 2015;39:39-43. doi:10.1016/j.ijid.2015.08.001.
- [14] Møller MN, Brandt C, Østergaard C, Caye-Thomasen P. Bacterial Invasion of the Inner Ear in Association With Pneumococcal Meningitis. *Otol Neurotol* 2014;35:e178-86. doi:10.1097/MAO.0000000000000305.
- [15] Moreno J, Sanabria O, Saavedra S, Rodríguez K, Duarte C. Caracterización fenotípica y genotípica de *Neisseria meningitidis* serogrupo B aisladas en Cartagena, Colombia, 2012-2014. *Biomédica* 2014;35:138-43. doi:10.7705/biomedica.v35i1.2414.
- [16] Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol* 2018;16:355-67. doi:10.1038/s41579-018-0001-8.
- [17] Ryan KJ (Kenneth J, Ray CG, Sherris JC. *Sherris medical microbiology: an introduction to infectious diseases*. McGraw-Hill; 2004.
- [18] Silvestre JJ, Izquierdo Á, Uscátegui A, Álvarez A, Pardo R, Baquero OL, et al. Características clínicas y paraclínicas de la meningitis bacteriana en niños: Estudio en cinco centros hospitalarios de referencia en la ciudad de Bogotá. *Acta Neurológica Colomb* 2007;23:6-14.
- [19] Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para la atención clínica integral de pacientes con enfermedad meningocócica en Colombia 2018:1-77. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/Lineamientos-atencion-clinica-Enfermedad-meningococica-Colombia.pdf> (accedido 22 de septiembre de 2019).
- [20] van de Beek D, Cabellos C, Dzunpova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:S37-62. doi:10.1016/j.cmi.2016.01.007.

- [21] World Health Organization. WHO – recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. *World Heal Organ* 2003;03:1-51. http://www.vaccineresources.org/files/WHO_surveillance_standards.pdf (accedido 22 de septiembre de 2019).
- [22] Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, Blennow K, Brouns R, Comabella M, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimer's Dement (Amsterdam, Netherlands)* 2017;8:111-26. doi:10.1016/j.dadm.2017.04.007.
- [23] Volpe JJ. Volpe's neurology of the newborn. *Volpe's Neurol. newborn*, 2017, p. 222-3.
- [24] Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, Kanegaye JT, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Effect of Antibiotic Pretreatment on Cerebrospinal Fluid Profiles of Children With Bacterial Meningitis. *Pediatrics* 2008;122:726-30. doi:10.1542/peds.2007-3275.
- [25] Bonadio WA, Smith D. Cerebrospinal fluid changes after 48 hours of effective therapy for *Haemophilus influenzae* type B meningitis. *Am J Clin Pathol* 1990;94:426-8.
- [26] Wu HM, Cordeiro SM, Harcourt BH, Carvalho M da GS, Azevedo J, Oliveira TQ, et al. Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* meningitis diagnosis. *BMC Infect Dis* 2013;13:26. doi:10.1186/1471-2334-13-26.
- [27] Mohammadi SF, Patil AB, Nadagir SD, Nandihal N, Lakshminarayana SA. Diagnostic value of latex agglutination test in diagnosis of acute bacterial meningitis. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16:645-9. doi:10.4103/0972-2327.120491.
- [28] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-84. doi:10.1086/425368.
- [29] Welinder-Olsson C, Dotevall L, Hogevik H, Jungnelius R, Trollfors B, Wahl M, et al. Comparison of broad-range bacterial PCR and culture of cerebrospinal fluid for diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:879-86. doi:10.1111/J.1469-0691.2007.01756.X.
- [30] Khumalo J, Nicol M, Hardie D, Muloiwa R, Mteshana P, Bamford C. Diagnostic accuracy of two multiplex real-time polymerase chain reaction assays for the diagnosis of meningitis in children in a resource-limited setting. *PLoS One* 2017;12:e0173948. doi:10.1371/journal.pone.0173948.

- [31] Swanson D. Meningitis. *Pediatr Rev* 2015;36:514-24; quiz 525-6. doi:10.1542/pir.36-12-514.
- [32] Hughes DC, Raghavan A, Mordekar SR, Griffiths PD, Connolly DJA. Role of imaging in the diagnosis of acute bacterial meningitis and its complications. *Postgrad Med J* 2010;86:478-85. doi:10.1136/pgmj.2010.097022.
- [33] Spanos A, Harrell FE, Durack DT. Differential Diagnosis of Acute Meningitis. *JAMA* 1989;262:2700. doi:10.1001/jama.1989.03430190084036.
- [34] Feigin RD, Shackelford PG. Value of Repeat Lumbar Puncture in the Differential Diagnosis of Meningitis. *N Engl J Med* 1973;289:571-4. doi:10.1056/NEJM197309132891108.
- [35] Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:130. doi:10.1186/S13023-014-0130-8.
- [36] Davis LE. Acute Bacterial Meningitis. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2018;24:1264-83. doi:10.1212/CON.0000000000000660.
- [37] van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet* 2012;380:1693-702. doi:10.1016/S0140-6736(12)61186-6.
- [38] SIREVA II, Instituto Nacional de Salud. Informe Nacional de SIREVA II Colombia 1994-2005. *Streptococcus pneumoniae* 2005. [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin de laboratorio/Informe Nacional SIREVA II Colombia 1994-2005 Streptococcus pneumoniae.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Informe%20Nacional%20SIREVA%20II%20Colombia%201994-2005%20Streptococcus%20pneumoniae.pdf) (accedido 22 de septiembre de 2019).
- [39] Leal A, Camacho G, Patiño J, Moreno V, Gutiérrez I, Beltrán S, et al. Resistencia de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* causantes de enfermedad neumococcica invasiva en 17 hospitales de Colombia. Poster presentado en el XVIII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica SLIPE. Cartagena de Indias. Agosto 2019. 2019.
- [40] Asociación Española de Pediatría. Neumococo | Comité Asesor de Vacunas de la AEP s. f. <https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/neumococo> (accedido 22 de septiembre de 2019).
- [41] Verghese VP, Veeraraghavan B, Jayaraman R, Varghese R, Neeravi A, Jayaraman Y, et al. Increasing incidence of penicillin- and cefotaxime-resistant *Streptococcus pneumoniae* causing meningitis in India: Time for revision of treatment guidelines? *Indian J Med Microbiol* 2017;35:228-36. doi:10.4103/ijmm.IJMM_17_124.

- [42] García López YJ. Caracterización clínica, microbiológica y epidemiológica de la enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en población pediátrica en Bogotá posterior a la implementación de la vacunación en forma masiva 2015:1-62. <http://bdigital.unal.edu.co/50890/1/80075811.2015.pdf>.
- [43] Pérez CO. Dexamethasone effect on the inflammatory response of the central nervous system in bacterial meningitis. *Curr Ther Res* 1996;57:52-6. doi:10.1016/S0011-393X(96)80099-3.
- [44] Wang Y, Liu X, Wang Y, Liu Q, Kong C, Xu G. Meta-analysis of adjunctive dexamethasone to improve clinical outcome of bacterial meningitis in children. *Child's Nerv Syst* 2018;34:217-23. doi:10.1007/s00381-017-3667-8.
- [45] Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD004405. doi:10.1002/14651858.CD004405.pub5.
- [46] Shao M, Xu P, Liu J, Liu W, Wu X. The role of adjunctive dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis: an updated systematic meta-analysis. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:1243-9. doi:10.2147/PPA.S109720.
- [47] Lucas MJ, Brouwer MC, van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis. *J Infect* 2016;73:18-27. doi:10.1016/j.jinf.2016.04.009.
- [48] New South Wales Ministry of Health Australia. Haemophilus influenzae type b (Hib) control guideline - Control Guidelines 2014. <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/controlguideline/Pages/haemflu.aspx> (accedido 5 de octubre de 2019).
- [49] Alcaldía de Medellín. Programa ampliado de inmunizaciones – PAI 2013:1-3. [https://www.medellin.gov.co/irj/go/km/docs/wpccontent/Sites/Subportal del Ciudadano/Salud/Secciones/Campañas/Documentos/2013/PAI/Antecedentes en Colombia.pdf](https://www.medellin.gov.co/irj/go/km/docs/wpccontent/Sites/Subportal%20del%20Ciudadano/Salud/Secciones/Campañas/Documentos/2013/PAI/Antecedentes%20en%20Colombia.pdf) (accedido 22 de septiembre de 2019).
- [50] Pan American Health Organization (PAHO). PAHO/WHO | SIREVA II (Spanish only) s. f. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5536:2011-sireva-ii&Itemid=3966&lang=en (accedido 22 de septiembre de 2019).
- [51] Pan American Health Organization (PAHO). PAHO/WHO | PCV Introduction s. f. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1938:2009-pcv-intro-map&Itemid=1678&lang=en (accedido 22 de septiembre de 2019).

Base de Datos Meningitis por Streptococcus pneumoniae en Bogotá

Base de datos para la recolección de datos sobre enfermedad invasiva por Streptococcus pneumoniae

*Required

1. Código de Paciente

2. Fecha de captación *

Example: 15 December 2012

3. Institución *

Mark only one oval.

- Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia
- Clínica el Bosque
- Hospital Universitario Clínica San Rafael
- Hospital El Tunal
- Hospital Santa Clara
- Hospital Militar Central
- Clínica Colsubsidio Infantil
- Fundación Cardioinfantil
- Clínica Colombia/Clínica Pediátrica Colsánitas
- Hospital Infantil Universitario de San José
- Fundación Valle de Lili
- Hospital Universitario del Valle
- Centro Médico Imbanaco
- Fundación Club Noel
- Hospital Fundación San Vicente
- Hospital Pablo Tobón
- Clínica Las Américas
- Hospital Infantil Franco Parejo

4. Historia clínica *

5. Colaborador *

Datos del Paciente

6. Nombre *

7. Tipo de Identificación **Mark only one oval.*

- Registro civil
- Tarjeta de Identidad
- Pasaporte
- Menor sin Identificación

8. Número de Identificación *

9. Género **Mark only one oval.*

- Masculino
- Femenino

10. Fecha de Nacimiento **Example: 15 December 2012*

11. Edad (meses) *

12. Régimen **Mark only one oval.*

- Subsidiado
- Contributivo
- Especial
- Vinculado
- No afiliado
- Sin dato

13. Nacionalidad **Mark only one oval.*

- Colombiano(a)
- Venezolano(a)
- Other: _____

14. Municipio de procedencia *

Escribir "No aplica" si no es Colombiano

15. Departamento de procedencia (en caso de Nacionalidad Colombiana) *

Si es de Bogotá por favor seleccionar Bogotá D.C.

Mark only one oval.

- Sin dato
- Amazonas
- Antioquia
- Arauca
- Atlántico
- Bogotá D.C.
- Bolívar
- Boyacá
- Caldas
- Caquetá
- Casanare
- Cauca
- César
- Chocó
- Córdoba
- Cundinamarca
- Guainía
- Guaviare
- Huila
- La Guajira
- Magdalena
- Meta
- Nariño
- Norte de Santander
- Putumayo
- Quindío
- Risaralda
- San Andrés y Providencia
- Santander
- Sucre
- Tolima
- Valle del Cauca
- Vaupés
- Vichada

16. Teléfono

Dejar vacío si no hay dato

17. Fecha de Ingreso **Example: 15 December 2012*

18. Hora de Ingreso

Dejar en blanco si no hay dato. Formato 24 horas.

Example: 8.30 a.m.

19. Fecha de inicio de los síntomas *

Example: 15 December 2012

20. Uso de antibióticos reciente *

Mark only one oval.

- Sí
- No
- Se desconoce

21. ¿Se conoce antibiótico usado? *

Mark only one oval.

- Si
- No
- No aplica

22. ¿Número de antibióticos usados? *

Mark only one oval.

- 1
- 2
- 3
- 0

23. Antibiótico previo 1 *

Mark only one oval.

- No aplica
- Amoxicilina
- Amoxicilina-Clavulonato
- Ampicilina
- Ampicilina-Sulbactam
- Cefalexina
- Cefalotina/Cefazolina
- Cefepime
- Ceftriaxona
- Ciprofloxacina
- Claritromicina
- Clindamicina
- Eritromicina
- Gentamicina/Amikacina
- Oxacilina
- Penicilina
- Piperacilina-Tazobactam
- Trimetoprim-Sulfametoxazol
- Vancomicina

24. Antibiótico previo 2 **Mark only one oval.*

- No aplica
- Amoxicilina
- Amoxicilina-Clavulonato
- Ampicilina
- Ampicilina-Sulbactam
- Cefalexina
- Cefalotina/Cefazolina
- Cefepime
- Ceftriaxona
- Ciprofloxacina
- Claritromicina
- Clindamicina
- Eritromicina
- Gentamicina/Amikacina
- Oxacilina
- Penicilina
- Piperacilina-Tazobactam
- Trimetoprim-Sulfametoxazol
- Vancomicina

25. Antibiótico previo 3 **Mark only one oval.*

- No aplica
- Amoxicilina
- Amoxicilina-Clavulonato
- Ampicilina
- Ampicilina-Sulbactam
- Cefalexina
- Cefalotina/Cefazolina
- Cefepime
- Ceftriaxona
- Ciprofloxacina
- Claritromicina
- Clindamicina
- Eritromicina
- Gentamicina/Amikacina
- Oxacilina
- Penicilina
- Piperacilina-Tazobactam
- Trimetoprim-Sulfametoxazol
- Vancomicina

26. ¿Otro antibiótico utilizado que no esté incluido en la lista? *

Escribir "No aplica" si no hay otro antibiótico.

27. ¿Presentó carné de vacunación? *

Mark only one oval.

- Sí After the last question in this section, skip to question 29.
- No After the last question in this section, skip to question 42.

28. Foto de carné

Files submitted:

Vacunación

Datos de Vacunación antineumococo

29. ¿Ha recibido vacunación antineumococo conjugada? *

Mark only one oval.

- Sí
- No
- Sin dato

30. Número de dosis de vacuna conjugada *

31. Fecha de la primera dosis

Dejar en blanco si no hay dato.

Example: 15 December 2012

32. Tipo de la Vacuna en la primera dosis *

Mark only one oval.

- PCV7
- PCV10
- PCV13
- Sin dato
- No aplica

33. Fecha de la segunda dosis

Dejar en blanco si no hay dato.

Example: 15 December 2012

34. Tipo de la Vacuna en la segunda dosis *

Mark only one oval.

- PCV7
- PCV10
- PCV13
- Sin dato
- No aplica

35. Fecha de la tercera dosis

Dejar en blanco si no hay dato.

Example: 15 December 2012

36. Tipo de la Vacuna en la tercera dosis *

Mark only one oval.

- PCV7
 PCV10
 PCV13
 Sin dato
 No aplica

37. Fecha de la cuarta dosis

Dejar en blanco si no hay dato.

Example: 15 December 2012

38. Tipo de la Vacuna en la cuarta dosis *

Mark only one oval.

- PCV7
 PCV10
 PCV13
 Sin dato
 No aplica

39. ¿Ha recibido vacuna antineumococo polisacárida? *

Mark only one oval.

- Sí
 No

40. Número de dosis de vacuna polisacárida *

41. Fecha de última dosis de vacuna polisacárida

Dejar en blanco si no hay dato.

Example: 15 December 2012

Antecedentes

Antecedentes importantes para el análisis

42. ¿Hay muertes prematuras sin causa clara en la familia? *

Mark only one oval.

- Si
 No
 Sin dato

43. Inmunodeficiencia *

Mark only one oval.

- Si
 No
 Sin dato

44. ¿Qué inmunodeficiencia? *

Escribir "No aplica" si no hay este antecedente.

45. Autoinmunidad **Mark only one oval.*

- Si
 No
 Sin dato

46. ¿Cuál enfermedad autoinmune? *

Escribir "No aplica" si no hay este antecedente.

47. Asplenia o Esplenectomía **Mark only one oval.*

- Si
 No
 Sin dato

48. Neoplasia **Mark only one oval.*

- Si
 No
 Sin dato

49. ¿Cuál neoplasia? *

Escribir "No aplica" si no hay este antecedente.

50. Uso crónico de corticoides **Mark only one oval.*

- Si
 No
 Sin dato

51. ¿Cuál corticoide? **Mark only one oval.*

- No aplica
 Prednisona
 Deflazacort
 Dexametasona
 Other: _____

52. Otra enfermedad crónica **Mark only one oval.*

- Si
 No

53. Diagnóstico enfermedad crónica *

Escribir "No aplica" si no hay este antecedente.

54. Tipo de enfermedad crónica **Mark only one oval.*

- No aplica
- Neumopatía crónica
- Cardiopatía congénita
- Cardiopatía adquirida
- Desnutrición
- Enfermedad neurológica crónica
- Enfermedad endocrinológica
- Enfermedad hematológica crónica
- Enfermedad hepática crónica
- Error Innato del Metabolismo
- Fístula LCR
- Insuficiencia renal
- Malformaciones craneofaciales
- Malformaciones digestivas
- Otra

Otros diagnósticos de ENI además de meningitis**55. Neumonía ****Mark only one oval.*

- Si
- No

56. Otros diagnósticos de enfermedad neumocócica invasiva **Mark only one oval per row.*

	Si	No
Artritis séptica / Osteomielitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peritonitis primaria	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

57. Otro diagnóstico de enfermedad neumocócica invasiva *

Escribir "No aplica" si no hay otro diagnóstico.

Datos clínicos

Para los pacientes con diagnóstico de meningitis

58. Diagnóstico de Ingreso **Mark only one oval.*

- Neuroinfección
- Other: _____

59. Síntomas y Signos **Mark only one oval per row.*

	Si	No	Sin dato	No aplica
Fontanela abombada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Succión pobre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Irritabilidad	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rigidez nuchal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fiebre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cefalea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Papiledema	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Exantema petequiral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fotosensibilidad	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vómito	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hiporexia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Somnolencia/Letargia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Estupor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Confusión	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Crisis epilépticas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Signos de focalización nerológica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Otros signos de irritación meníngea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

60. Otros Síntomas y Signos **Mark only one oval per row.*

	Si	No	Sin dato
Diarrea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Artralgias	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mialgias	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Palidez mucocutánea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dolor abdominal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rinorrea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dificultad respiratoria	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

61. Punción Lumbar **Mark only one oval.*

- Si
 No

62. Fecha de recolección LCR*Dejar en blanco si no hay dato.**Example: 15 December 2012***63. Hora de recolección LCR***Dejar en blanco si no hay dato.**Example: 8.30 a.m.***64. Aspecto LCR ****Mark only one oval.*

- No aplica
 Turbio
 Xantomcrónico
 Claro (Cristal de roca)
 Sanguinolento
 Sin dato

65. Glucosa LCR

Dejar en blanco si no hay dato.

66. Glucosa Central

Dejar en blanco si no hay dato. Aplica glicemia o glucometría, dentro de la hora previa o en el momento de la toma de la punción lumbar.

67. Leucocitos LCR

Dejar en blanco si no hay dato.

68. Polimorfonucleares LCR

Dejar en blanco si no hay dato.

69. Mononucleares LCR

Dejar en blanco si no hay dato.

70. Hematíes LCR

Dejar en blanco si no hay dato.

71. Proteínas LCR

Dejar en blanco si no hay dato.

72. Descripción Gram LCR *

Mark only one oval.

- No se observan gérmenes
- Cocos gram positivos
- Cocos gram negativos
- Cocobacilos gram negativos
- Bacilos gram negativos
- Bacilos gram positivos
- Sin dato
- No aplica

Laboratorios

73. Hemograma *

Mark only one oval.

- Si
- No

74. Fecha de toma Hemograma

Dejar en blanco si no hay dato.

Example: 15 December 2012

75. Leucocitos

Dejar en blanco si no hay dato.

76. Neutrófilos

Dejar en blanco si no hay dato.

77. Linfocitos

Dejar en blanco si no hay dato.

78. Monocitos

Dejar en blanco si no hay dato.

79. Eosinófilos

Dejar en blanco si no hay dato.

80. Basófilos

Dejar en blanco si no hay dato.

81. Hemoglobina

Dejar en blanco si no hay dato.

82. Hematocrito

Dejar en blanco si no hay dato.

83. Plaquetas

Dejar en blanco si no hay dato.

84. Proteína C Reactiva (PCR) **Mark only one oval.* Si No**85. Resultado PCR**

Dejar en blanco si no hay dato.

86. Unidad de medida PCR **Mark only one oval.*

- No aplica
- Sin dato
- nmol/l
- mg/l
- mg/100ml
- mg%
- µg/ml
- g/l

87. Interpretación PCR **Mark only one oval.*

- Positivo
- Negativo
- No aplica

88. VSG **Mark only one oval.*

- Si
- No

89. Resultado VSG

Dejar en blanco si no hay dato.

90. Procalcitonina **Mark only one oval.*

- Si
- No

91. Resultado Procalcitonina

Dejar en blanco si no hay dato.

92. Interpretación Procalcitonina **Mark only one oval.*

- Positivo
- Negativo
- No aplica

93. Prueba de antígenos bacterianos por Látex **Mark only one oval.*

- Sí
- No

94. Resultado Latex **Mark only one oval per row.*

	Positivo	Negativo	Sin dato	No aplica
Streptococcus pneumoniae	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Haemophilus influenzae	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neisseria meningitidis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Escherichia coli	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Streptococcus agalactiae (grupo B)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

95. Binax **Mark only one oval.*

- Si
- No

96. Resultado Binax **Mark only one oval.*

- Positivo
- Negativo
- No aplica
- Sin dato

97. PCR Multiplex **Mark only one oval.*

- Si
- No

98. Resultado PCR Multiplex 1 **Mark only one oval.*

- Negativo
- No aplica
- Streptococcus pneumoniae
- Haemophilus influenzae
- Neisseria meningitidis
- Escherichia coli
- Listeria monocytogenes
- Streptococcus agalactiae (Grupo B)
- Enterovirus
- Citomegalovirus
- Virus herpes simple 1
- Virus herpes simple 2
- Herpesvirus humano 6
- Paraechovirus humano
- Virus varicela-zoster
- Cryptococcus neoformans/gattii

99. Resultado PCR Multiplex 2 **Mark only one oval.*

- Negativo
- No aplica
- Streptococcus pneumoniae
- Haemophilus influenzae
- Neisseria meningitidis
- Escherichia coli
- Listeria monocytogenes
- Streptococcus agalactiae (Grupo B)
- Enterovirus
- Citomegalovirus
- Virus herpes simple 1
- Virus herpes simple 2
- Herpesvirus humano 6
- Paraechovirus humano
- Virus varicela-zoster
- Cryptococcus neoformans/gattii

100. Resultado PCR Multiplex 3 **Mark only one oval.*

- Negativo
- No aplica
- Streptococcus pneumoniae
- Haemophilus influenzae
- Neisseria meningitidis
- Escherichia coli
- Listeria monocytogenes
- Streptococcus agalactiae (Grupo B)
- Enterovirus
- Citomegalovirus
- Virus herpes simple 1
- Virus herpes simple 2
- Herpesvirus humano 6
- Paraechovirus humano
- Virus varicela-zoster
- Cryptococcus neoformans/gattii

Neuroimágen**101. ¿Se tomo TAC de Cráneo? ****Mark only one oval.*

- Si
- No

102. Fecha de toma TAC de Cráneo

Dejar en blanco si no hay dato.

Example: 15 December 2012

103. ¿Se usó contraste en TAC de Cráneo? *

Mark only one oval.

- Si
- No
- No aplica

104. Resultado TAC de Cráneo *

Mark only one oval per row.

	Si	No	Sin dato	No aplica
Normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sinusitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mastoiditis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Realce ependimario	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Realce meningeo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Obliteración de las cisternas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dilatacion ventricular leve	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Distensión del espacio subaracnoideo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Exudado en espacio subaracnoideo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Edema cerebral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

105. Otro resultado TAC de Cráneo

Dejar en blanco si no hay dato.

106. ¿Se tomó RM Cerebral? *

Mark only one oval.

- Si
- No

107. Fecha de toma RM Cerebral

Dejar en blanco si no hay dato.

Example: 15 December 2012

108. ¿Se usó contraste en RM Cerebral? *

Mark only one oval.

- Si
- No
- No aplica

109. **Resultado RM Cerebral ***

Mark only one oval per row.

	Si	No	Sin dato	No aplica
Normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sinusitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mastoiditis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Realce ependimario	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Realce meningeo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Obliteración de las cisternas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dilatacion ventricular leve	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Distensión del espacio subaracnoideo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Exudado en espacio subaracnoideo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Edema cerebral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

110. **¿Otro resultado RM Cerebral?**

Dejar en blanco si no hay dato.

Cultivos

111. **¿Se tomó hemocultivo? ***

Mark only one oval.

- Si
 No

112. **Fecha de toma hemocultivo**

Example: 15 December 2012

113. **¿Hemocultivo positivo para Streptococcus pneumoniae? ***

Mark only one oval.

- Si
 No
 No aplica

114. **¿Hemocultivo positivo para germen diferente a Streptococcus pneumoniae? ***

Mark only one oval.

- Si
 No
 No aplica

115. **Germen diferente a Streptococcus pneumoniae aislado en hemocultivo**

Dejar en blanco si no hay dato. Escribir los nombres de los microorganismos siguiendo las reglas básicas de nomenclatura taxonómica y, si son varios, separar por comas.

116. **Fecha resultado hemocultivo**

Dejar en blanco si no hay dato.

Example: 15 December 2012

117. ¿Se serotificó Streptococcus pneumoniae detectado en hemocultivo?

Mark only one oval.

- Si
- No
- No aplica
- Sin dato

118. Serotipo de Streptococcus pneumoniae detectado en hemocultivo

Dejar en blanco si no hay dato.

119. ¿Se tomó cultivo de LCR? *

Mark only one oval.

- Si
- No

120. ¿Cultivo LCR positivo para Streptococcus pneumoniae? *

Mark only one oval.

- Si
- No
- No aplica

121. ¿Cultivo LCR positivo para germen diferente a Streptococcus pneumoniae? *

Mark only one oval.

- Si
- No
- No aplica

122. Germen diferente a Streptococcus pneumoniae aislado en cultivo de LCR

Dejar en blanco si no hay dato. Escribir los nombres de los microorganismos siguiendo las reglas básicas de nomenclatura taxonómica y, si son varios, separar por comas.

123. Fecha resultado cultivo LCR

Dejar en blanco si no hay dato.

Example: 15 December 2012

124. ¿Se serotificó Streptococcus pneumoniae detectado en cultivo de LCR? *

Mark only one oval.

- Si
- No
- No aplica
- Sin dato

125. Serotipo de Streptococcus pneumoniae detectado en LCR

Dejar en blanco si no hay dato.

Corticoide

Esta sección se refiere a uso de corticoide como parte del tratamiento de la meningitis.

126. **Uso de corticoide como tratamiento de meningitis ****Mark only one oval.*

- Si
- No

127. **Tipo de corticoide ****Mark only one oval.*

- Dexametasona
- Metilprednisolona
- Prednisolona
- No aplica
- Other: _____

128. **Tiempo de inicio corticoide con respecto a antibiótico ****Mark only one oval.*

- No aplica
- Antes (30 o más minutos antes)
- Simultáneo
- Después (1 hora o más después)

129. **Dosis corticoide por kilogramo de peso para menores de 12 años**

Dejar en blanco si no hay dato. En caso de obesidad calcular con peso ideal según edad.

Complicaciones

130. **Complicaciones ****Mark only one oval per row.*

	Si	No	Sin dato
Falla ventilatoria	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Choque severo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Absceso cerebral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Empiema subdural	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cerebritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ventriculitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Higromas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vasculitis - ACV	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Trombosis de Senos Venosos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hidrocefalia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Estado Epiléptico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

131. **Muerte atribuida a neuroinfección ****Mark only one oval.*

- Si
- No
- No aplica

Antibiograma

132. **Penicilina ***

Mark only one oval.

- Sensible
 Resistente
 Sin dato

133. **MIC**

134. **Cefotaxime ***

Mark only one oval.

- Sensible
 Intermedio
 Resistente
 Sin dato

135. **MIC**

136. **Eritromicina ***

Mark only one oval.

- Sensible
 Intermedio
 Resistente
 Sin Dato

137. **MIC**

138. **Vancomicina ***

Mark only one oval.

- Sensible
 Intermedio
 Resistente
 Sin dato

139. **MIC**

140. **Clindamicina ***

Mark only one oval.

- Sensible
 Intermedio
 Resistente
 Sin dato

141. **MIC**

142. **Trimetoprim-Sulfametoxazol ***

Mark only one oval.

- Sensible
- Intermedio
- Resistente
- Sin dato

143. **MIC**

144. **Serotipo neumococo**

Dejar en blanco si no hay dato.

145. **Cultivo**

Files submitted:

Tratamiento y datos de egreso

Datos de tratamiento y destino del paciente

146. **Tratamiento Antibiótico Esquema 1 ***

Mark only one oval.

- Empírico
- Dirigido

147. **Número de antibióticos Esquema 1 ***

Mark only one oval.

- 1
- 2
- 3
- 4

148. Nombre Antibiótico 1 Esquema 1 *

Mark only one oval.

- Aciclovir
- Amikacina
- Amoxicilina
- Amoxicilina-Clavulonato
- Ampicilina
- Ampicilina Sulbactam
- Cefepime
- Cefotaxima
- Ceftriaxona
- Claritromicina
- Clindamicina
- Ertapenem
- Gentamicina
- Meropenem
- Oxacilina
- Penicilina
- Piperacilina Tazobactam
- Teicoplanina
- Vancomicina

149. Nombre Antibiótico 2 Esquema 1 *

Mark only one oval.

- No aplica
- Aciclovir
- Amikacina
- Amoxicilina
- Amoxicilina-Clavulonato
- Ampicilina
- Ampicilina Sulbactam
- Cefepime
- Cefotaxima
- Ceftriaxona
- Claritromicina
- Clindamicina
- Ertapenem
- Gentamicina
- Meropenem
- Oxacilina
- Penicilina
- Piperacilina Tazobactam
- Teicoplanina
- Vancomicina

150. **Nombre Antibiótico 3 Esquema 1 ***

Mark only one oval.

- No aplica
- Aciclovir
- Amikacina
- Amoxicilina
- Amoxicilina-Clavulonato
- Ampicilina
- Ampicilina Sulbactam
- Cefepime
- Cefotaxima
- Ceftriaxona
- Claritromicina
- Clindamicina
- Ertapenem
- Gentamicina
- Meropenem
- Oxacilina
- Penicilina
- Piperacilina Tazobactam
- Teicoplanina
- Vancomicina

151. **Otro antibiótico utilizado en Esquema 1**

Dejar en blanco si no hay dato.

152. **Fecha de inicio Esquema 1**

Dejar en blanco si no hay dato.

Example: 15 December 2012

153. **Hora de inicio Esquema 1**

Dejar en blanco si no hay dato.

Example: 8.30 a.m.

154. **Fecha final Esquema 1**

Dejar en blanco si no hay dato.

Example: 15 December 2012

155. **Días de Esquema 1 ***

156. **Tratamiento Antibiótico Esquema 2 ***

Mark only one oval.

- Empírico
- Específico
- No aplica

157. **Número de antibióticos Esquema 2 ****Mark only one oval.*

- No aplica
- 1
- 2
- 3
- 4

158. **Nombre Antibiótico 1 Esquema 2 ****Mark only one oval.*

- No aplica
- Aciclovir
- Amikacina
- Amoxicilina
- Amoxicilina-Clavulonato
- Ampicilina
- Ampicilina Sulbactam
- Cefepime
- Cefotaxima
- Ceftriaxona
- Claritromicina
- Clindamicina
- Ertapenem
- Gentamicina
- Meropenem
- Oxacilina
- Penicilina
- Piperacilina Tazobactam
- Teicoplanina
- Vancomicina

159. Nombre Antibiótico 2 Esquema 2 *

Mark only one oval.

- No aplica
- Aciclovir
- Amikacina
- Amoxicilina
- Amoxicilina-Clavulonato
- Ampicilina
- Ampicilina Sulbactam
- Cefepime
- Cefotaxima
- Ceftriaxona
- Claritromicina
- Clindamicina
- Ertapenem
- Gentamicina
- Meropenem
- Oxacilina
- Penicilina
- Piperacilina Tazobactam
- Teicoplanina
- Vancomicina

160. Nombre Antibiótico 3 Esquema 2 *

Mark only one oval.

- No aplica
- Aciclovir
- Amikacina
- Amoxicilina
- Amoxicilina-Clavulonato
- Ampicilina
- Ampicilina Sulbactam
- Cefepime
- Cefotaxima
- Ceftriaxona
- Claritromicina
- Clindamicina
- Ertapenem
- Gentamicina
- Meropenem
- Oxacilina
- Penicilina
- Piperacilina Tazobactam
- Teicoplanina
- Vancomicina

161. Otro antibiótico utilizado en Esquema 2

Dejar en blanco si no hay dato.

162. Fecha de inicio Esquema 2

Dejar en blanco si no hay dato.

*Example: 15 December 2012***163. Fecha final Esquema 2**

Dejar en blanco si no hay dato.

*Example: 15 December 2012***164. Días de Esquema 2**

Dejar en blanco si no hay dato.

165. Tratamiento Antibiótico Esquema 3 **Mark only one oval.*

- Empírico
 Específico
 No aplica

166. Número de antibióticos Esquema 3 **Mark only one oval.*

- No aplica
 1
 2
 3
 4

167. Nombre Antibiótico 1 Esquema 3 **Mark only one oval.*

- No aplica
 Aciclovir
 Amikacina
 Amoxicilina
 Amoxicilina-Clavulonato
 Ampicilina
 Ampicilina Sulbactam
 Cefepime
 Cefotaxima
 Ceftriaxona
 Claritromicina
 Clindamicina
 Ertapenem
 Gentamicina
 Meropenem
 Oxacilina
 Penicilina
 Piperacilina Tazobactam
 Teicoplanina
 Vancomicina

168. Nombre Antibiótico 2 Esquema 3 *

Mark only one oval.

- No aplica
- Aciclovir
- Amikacina
- Amoxicilina
- Amoxicilina-Clavulonato
- Ampicilina
- Ampicilina Sulbactam
- Cefepime
- Cefotaxima
- Ceftriaxona
- Claritromicina
- Clindamicina
- Ertapenem
- Gentamicina
- Meropenem
- Oxacilina
- Penicilina
- Piperacilina Tazobactam
- Teicoplanina
- Vancomicina

169. Nombre Antibiótico 3 Esquema 3 *

Mark only one oval.

- No aplica
- Aciclovir
- Amikacina
- Amoxicilina
- Amoxicilina-Clavulonato
- Ampicilina
- Ampicilina Sulbactam
- Cefepime
- Cefotaxima
- Ceftriaxona
- Claritromicina
- Clindamicina
- Ertapenem
- Gentamicina
- Meropenem
- Oxacilina
- Penicilina
- Piperacilina Tazobactam
- Teicoplanina
- Vancomicina

170. Otro antibiótico utilizado en Esquema 3

Dejar en blanco si no hay dato.

171. Fecha de inicio Esquema 3

Dejar en blanco si no hay dato.

*Example: 15 December 2012***172. Fecha final Esquema 3**

Dejar en blanco si no hay dato.

*Example: 15 December 2012***173. Días de Esquema 3**

Dejar en blanco si no hay dato.

174. Días de hospitalización totales ***175. UCI ***

Mark only one oval.

- Si
- No

176. Fecha de ingreso a UCI

Dejar en blanco si no hay dato.

*Example: 15 December 2012***177. Fecha de egreso de UCI**

Dejar en blanco si no hay dato.

*Example: 15 December 2012***178. Días de hospitalización UCI *****179. Ventilación mecánica ***

Mark only one oval.

- Si
- No

180. Días de ventilación mecánica ***181. Uso de ionotrópicos o vasopresores ***

Mark only one oval.

- Si
- No

182. Días de uso de ionotrópicos o vasopresores ***183. Estado final ***

Mark only one oval per row.

	Si	No
Vivo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Muerto	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Remitido	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

184. Fecha de egreso *

Example: 15 December 2012

Secuelas

185. ¿Qué secuelas presenta el paciente? *

Mark only one oval per row.

	Si	No	Sin dato	No aplica
Secuelas neurológicas motoras	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Déficit cognitivo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hipoacusia neurosensorial	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hipoacusia conductiva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Epilepsia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ceguera	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

186. Especialidad de seguimiento *

Tick all that apply.

- Sin dato
- No aplica
- Pediatría
- Neuropediatría
- Infectología pediátrica
- Otorrinolaringología
- Oftalmología

187. Tiempo en meses desde meningitis hasta último registro *

Si no aplica registrar "0" (Cero)

Revisión

188. Pendientes *

Mark only one oval.

- Si
- No

189. Observaciones *

Especial agradecimiento a las instituciones participantes e investigadores de la
Red Neumocolombia:

Fundación Hospital de la Misericordia: Germán Camacho

Hospital San Rafael: Roció Barrero

Hospital Militar Central: Cristina Mariño

Hospital Santa Clara: Rocío Barrero

Fundación Cardioinfantil: Martha Álvarez

Clínica El Bosque: Nicolás Ramos

Hospital El Tunal: María Alejandra Suárez

Clínicas Colsanitas: Sandra Beltrán

Hospital Infantil San José: Fabio Espinosa

Clínica Infantil Colsubsidio: Iván Felipe Gutiérrez Tobar

Fundación Valle del Lili: Jaime Alberto Patiño

Fundación Clínica Infantil Club Noel: Juan Pablo Rojas

Centro Médico Imbanaco: Eduardo López

Hospital Pablo Tobón Uribe: Mónica Trujillo

Hospital Universitario del Valle: Pio López

Hospital Universitario San Vicente Fundación: Catalina Arango

Hospital Infantil Franco Pareja: Wilfrido Coronell Rodríguez, Hernando Pinzón
Redondo

Monitora: Vivian Marcela Moreno Mejía.