

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**USO TEMPRANO DE ANTIBIÓTICOS EMPIRICOS EN PACIENTES CON  
SOSPECHA DE MENINGITIS BACTERIANA EN HOSPITAL NACIONAL DE  
NIÑOS BENJAMÍN BLOOM 01 ENERO 2014 – 31 DICIEMBRE 2018**

Presentado Por:

Dr. Ever Samuel Alvarez Rodriguez.

Para Optar al Título de:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIATRICA**

Asesor temático:

Dr. Guillermo Barahona

SAN SALVADOR, OCTUBRE DE 2018.

# Índice

Contenido.....	Pag
Resumen.....	1
Introducción.....	2
Planteamiento del problema	
Situación problemática.....	3
Enunciado del problema.....	3
Justificación.....	4
Marco teórico.....	5
Objetivos.....	17
Metodología de la investigación	
Tipo de diseño.....	18
Población de estudio.....	18
Muestra.....	18
Método de recogida de datos.....	19
Criterios de inclusión.....	19
Criterios de exclusión.....	20
Variables.....	20
Limitantes.....	21
Análisis de la información	
Presentación de Resultados.....	21
Discusión de resultados.....	26
Conclusiones	
Conclusiones.....	28
Recomendaciones.....	28
Anexos.....	30
Bibliografía.....	39

## Resumen

**Introducción:** La meningitis es una infección que implica un reto para el pediatra, ya que los síntomas a una edad temprana suelen ser inespecíficos y el no tratarlos puede acarrear graves secuelas para el paciente. La decisión de iniciar terapia antibiótica sin el resultado de cultivo se ha basado mayormente en el uso del citoquímico de líquido cefalorraquídeo lo cual puede llevar a un uso innecesario de antibiótico.

**Método:** Este es un estudio descriptivo de correlación simple que estudia la relación entre la puntuación de la Escala de Boyer y el uso de antibióticos. Se seleccionó una muestra con 95% de nivel de confianza y 5% de error de estimación, se utilizó coeficiente de relación de Pearson para valorar la relación entre variables.

**Resultado:** La incidencia de casos de meningitis en la población estudiada, es similar a la descrita en la literatura, 1 – 2/100,000 de los casos en que se aisló un agente infeccioso, el más común fue *Pseudomona aeruginosa*. Respecto al uso de antibiótico encontramos que un 100% de los pacientes con meningitis bacteriana estaban cubiertos empíricamente con antibiótico, mientras que solo 12% de pacientes con cultivo negativo recibieron antibiótico por sospecha de meningitis.

**Conclusiones:** la decisión empírica de uso de antibióticos en sospechas de meningitis bacteriana ha sido racional y no se ha encontrado abuso del mismo, además se recomienda el uso de escalas objetivas para decisiones futuras sobre usos del mismo.

**Palabras clave:** meningitis, neuroinfección, uso racional de antibiotico, Escala de Boyer, antibioticoterapia, tratamiento empírico, punción lumbar.

## Introducción

La meningitis en la primera infancia es una de las sospechas diagnósticas a las que con mayor frecuencia se enfrenta un clínico durante su práctica diaria, en especial al evaluar cuadros febriles sin foco aparente. En la mayoría de los casos, los signos neurológicos pueden orientarnos hacia una sospecha diagnóstica, sin embargo, en muchos casos es necesario recurrir a pruebas adicionales para complementar nuestro diagnóstico. La punción lumbar ha sido por mucho tiempo la herramienta diagnóstica para apoyar o descartar una neuroinfección y en base a los resultados de esta, usualmente se toma la decisión de iniciar o no antibiótico de forma profiláctica hasta verificar los resultados de cultivo.

En nuestro medio, los resultados de punción lumbar se interpretan usando como base el recuento de leucocitos, y este en muchos casos puede no ser un parámetro suficientemente confiable para tomar la decisión final de dar inicio a la aplicación de antibióticos en el paciente. En este trabajo describimos los parámetros usados en el “score de Boyer” para verificar si habían suficientes indicios de neuroinfección bacteriana para dar inicio a un manejo con antibióticos o si la decisión de usar antibióticos no fue fundamentada, posteriormente compararemos los resultados del score con los resultados de los cultivos para verificar si hubo o no crecimiento bacteriano en aquellos en los que se inició la terapia con antibiótico y en los que el leucograma fue el principal parámetro para la decisión terapéutica.

## **Planteamiento del problema**

### **Situación problemática**

En la actualidad, la decisión de iniciar un tratamiento antibiótico en casos de sospecha de meningitis, se hace basado mayormente en el recuento de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo y el número diferencial de neutrófilos, con esto, se da inicio de forma empírica al antibiótico hasta obtener el resultado del cultivo y antibiograma, el cual usualmente se obtiene 2 a 3 días después. Esto conlleva a la sobreutilización de antibióticos en casos en que el manejo debió haber sido el de una meningitis viral, este tipo de escenarios aumenta el riesgo de aparición de bacterias multiresistentes e incrementa los costos hospitalarios para los pacientes, y en el caso de nuestro sistema de salud causa un uso inadecuado de los recursos.

### **Enunciado del problema**

¿Fue correcta la decisión empírica de dar inicio al uso de antibiótico en pacientes con sospecha de meningitis en el periodo 01 enero 2014 – 31 diciembre 2018?

## **Justificación**

La meningitis bacteriana es una de las enfermedades que a corto plazo, puede provocar daños irreparables que pueden afectar el desarrollo físico y psicosocial normal de un niño. Es por ello, que una terapia antibiótica adecuada es necesaria y el inicio de dicha terapia debe darse a la mayor brevedad posible posterior al diagnóstico de la neuroinfección. En nuestro medio, el diagnóstico definitivo para meningitis bacteriana se hace por medio de cultivo de líquido cefalorraquídeo, sin embargo, el resultado no es inmediato y dependiendo de la gravedad de la enfermedad, es necesario tomar una decisión terapéutica y en muchos casos empírica respecto al uso de antibióticos. Usualmente, la decisión se basa en los resultados de las pruebas citoquímicas y gram del líquido cefalorraquídeo, en especial el conteo de glóbulos blancos, pero se ha observado que en muchos casos, estas decisiones no son acertadas y se inicia una terapia antibiótica en un cuadro de posible origen no bacteriano, sea este viral, micótico o tuberculoso. Es por ello que en este trabajo, se cotejaron los criterios usados para la toma de decisión de iniciar antibioticoterapia, comparado con los criterios de Boyer para meningitis. Al mismo tiempo se validó la certeza de la decisión inicial verificando los resultados de cultivos en aquellos pacientes en quienes se inició la terapia antibiótica de forma empírica. Con ello, verificamos la eficacia del proceso actual para la aplicación de antibioticoterapia en sospechas de meningitis bacteriana o la necesidad de actualizar dichos procesos para mejorar la toma de dicha decisión en los casos en que no se cuenta con el resultado inmediato de un cultivo.

## Marco teórico

La meningitis se define como un síndrome clínico que cursa con inflamación aguda del sistema nervioso central causado por microorganismos que afectan las leptomeninges, entre los cuales se incluyen bacterias, virus, hongos y parásitos, es la primera causa de morbimortalidad en la edad pediátrica, especialmente en países en vías de desarrollo. (1)

La meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad requiere un diagnóstico rápido para poder instituir un tratamiento adecuado dentro de los 60 minutos posteriores a la admisión del paciente. La piedra angular del examen de diagnóstico es la punción lumbar, que permite el análisis microbiológico y la determinación de las características citoquímicas del líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, las pruebas microbiológicas no son lo suficientemente sensibles como para descartar este diagnóstico. Con respecto al análisis de las características citoquímicas del líquido cefalorraquídeo estándar (recuento polimorfonuclear, concentración de proteína y la relación glucosa en líquido cefalorraquídeo con glucosa sérica), esto a menudo es engañoso. De hecho, la naturaleza relativamente imprecisa de los valores de corte para estos marcadores de diagnóstico meningitis bacteriana puede dificultar su interpretación. (2)

La meningitis bacteriana aguda es al menos 10 veces más frecuente en los países en desarrollo que en el resto del mundo y es casi siempre mortal sin tratamiento adecuado. La supervivencia depende del diagnóstico precoz y de la inmediata administración de antibióticos, dos aspectos muy limitados en muchas zonas del planeta. (3)

Un 80% ocurre en la infancia, especialmente en niños menores de 10 años. En la última década, con la introducción de nuevas vacunas frente a los gérmenes causales más frecuentes (*Haemophilus influenzae b*, *Neisseria meningitidis C* y *Streptococcus pneumoniae*) y con el desarrollo de antibióticos más potentes y con buena penetración hematoencefálica, ha disminuido la incidencia y ha mejorado el

pronóstico de la infección, pero las secuelas y la mortalidad no han sufrido grandes cambios. (4)

Con una incidencia de 1 – 2 / 100,000 habitantes en los países desarrollados y una mortalidad estimada del 10% – 20%, la meningitis bacteriana requiere un diagnóstico urgente para que el tratamiento pueda iniciarse tan pronto como sea posible. Este diagnóstico, postulado sobre la base de la presentación clínica, depende del análisis del líquido cefalorraquídeo y un examen físico riguroso. En algunos casos, cuando hay líquido cefalorraquídeo purulento, la presentación clínica asociada puede ser motivo suficiente para iniciar el tratamiento, pero la mayoría de las veces se requieren los resultados de los parámetros del líquido cefalorraquídeo. Este reto diagnóstico se ve agravado por el hecho de que la meningitis bacteriana debe diferenciarse de la meningitis viral. Estas dos entidades pueden asumir características similares. (2)

Por necesidad, un diagnóstico de emergencia solo puede basarse en parámetros que pueden determinarse rutinariamente, en un corto período de tiempo y mediante un método reproducible. (2)

La epidemiología de la meningitis bacteriana ha cambiado sustancialmente con la introducción de vacunas efectivas contra algunos de los principales patógenos y así ha sido demostrado en diferentes países. Desde la década de los 90 la introducción de vacunas conjugadas pediátricas contra *H. influenzae* tipo b, posteriormente para *S. pneumoniae* y para *N. meningitidis* serogrupo C, han hecho disminuir la incidencia de estos agentes, principalmente en los grupos vacunados así como en el resto de la población, debido al “efecto rebaño” que poseen este tipo de vacunas. Cifras recolectadas en Estados Unidos demuestran una reducción del 31% en la incidencia global de meningitis bacteriana desde 1998 a 2007. Para el periodo 2003 - 2007, los principales agentes reportados para adultos en este mismo estudio fueron *S. pneumoniae* (71%), *N. meningitidis* (12%), *S. agalactiae* (7%), *H. influenzae* (6%) y *L. monocitogenes* (4%), destacando que la presencia de inmunosupresión se registró en el 22,5% de los casos y la presencia de enfermedades crónicas en 32,7%. Otros países como

España también han reportado cambios epidemiológicos similares, atribuidos entre otros, al uso de vacunas, aumento de edad y de comorbilidades en la población. (5)

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la Meningitis Bacteriana es un problema de salud pública y causa alrededor de 241,000 muertes al año en el mundo, se estima una mortalidad de 50% de los casos no tratados, además es causa de primer orden de retraso del desarrollo psicomotor, epilepsia e incapacidad física en muchos de los afectados (1)

La sospecha etiológica es clave para el inicio precoz de la antibioterapia empírica. Para ello debemos considerar la edad del niño, enfermedades de base que pueda padecer y su estado inmunitario. Las bacterias más frecuentes en el periodo neonatal son *Streptococcus agalactiae* (en relación con la colonización materna en el canal del parto), *E.coli* y *Listeria monocytogenes*. En los niños entre 1 y 3 meses de vida pueden aislarse los patógenos neonatales y los propios de mayores de 3 meses. En niños mayores de 3 meses los microorganismos más frecuentes son *meningococo B* y *neumococo*, siendo actualmente *H. influenzae b* y *meningococo C* causas excepcionales por la introducción de las vacunas conjugadas frente a estas bacterias (tabla II)

### **Fisiopatología**

Habitualmente los agentes causales de meningitis bacteriana colonizan el epitelio nasofaríngeo e ingresan al sistema nervioso central por vía hematogena. La colonización epitelial es facilitada por diferentes mecanismos como son la lesión epitelial producida por infecciones respiratorias virales, el tabaquismo y por la producción de proteasas que destruyen la Ig A local. Sin embargo, la colonización no es suficiente para provocar infección y es así que por ejemplo, *N. meningitidis* es considerado principalmente un comensal del epitelio nasofaríngeo humano, siendo una incertidumbre los factores precisos que determinan la aparición de la enfermedad meningocócica. Una vez en el torrente sanguíneo, la presencia de capsula polisacárida es fundamental para evadir la fagocitosis y la lisis mediada por complemento, y es un factor de virulencia presente en *S. pneumoniae*, *N.*

*meningitidis* y *H. influenzae*. Si bien muchas bacterias son capaces de producir bacteriemia, solo un número muy reducido de ellas tiene la capacidad de provocar meningitis. La penetración de la barrera hematoencefálica por los diferentes patógenos ocurre por mecanismos hasta ahora no bien dilucidados sin embargo, se ha descrito que los tres principales patógenos utilizan la molécula de Receptor de Laminina (37 kDa) como receptor común para unirse al endotelio vascular cerebral (barrera hematoencefálica) mediante adhesinas de superficie y posteriormente mediante la unión de fosforilcolinas de la pared, se unirían al receptor del Factor Activador de Plaquetas, activando un proceso de endocitosis mediada por alfa-arrestina, por supuesto mimetismo molecular con el Factor Activador de Plaquetas<sup>(5)</sup>.

### **Cuadro Clínico**

La tríada rigidez de la nuca, fiebre y estado mental alterado son frecuentes, aunque uno o dos de estos síntomas pueden estar ausentes. Sin embargo, la ausencia de los 3 descarta la meningitis bacteriana aguda con un 99% de certeza. La rigidez de la nuca es un síntoma muy característico de meningitis bacteriana aguda, pero puede estar ausente en el paciente comatoso y por otro lado puede estar presente en otros cuadros como la hemorragia subaracnoidea, el tétanos y otras infecciones con fiebre alta. En lactantes y niños pequeños algunos de estos síntomas pueden faltar, pero la irritabilidad, un estado de sopor persistente, fontanelas sobresalientes, fijación de la mirada y convulsiones, deben hacer sospechar de meningitis bacteriana aguda. (Tabla III) (3)

Las manifestaciones clínicas de las meningitis son diferentes según la edad del niño; cuanto menor es, más sutil e inespecífica es la sintomatología. La clínica es aguda en la mayoría de las ocasiones, en algunos casos puede ser insidiosa y en una minoría puede ser rápidamente progresiva con mal pronóstico si no se interviene en las primeras horas. Si existen recurrencias deben sospecharse focos parameningeos, fístula de líquido cefalorraquídeo o inmunosupresión.

- a) **Recién nacido:** indistinguible de sepsis: fiebre o hipotermia, irritabilidad o letargia, rechazo de tomas, vómitos o polipnea. Es posible que presente

convulsiones, parálisis de pares craneales, pausas de apnea o fontanela abombada.

- b) **Lactante:** cursan con fiebre o febrícula, vómitos, rechazo a la alimentación, decaimiento, irritabilidad, quejido, alteraciones de la conciencia, convulsiones. En ocasiones rigidez de nuca. A partir de los 8-10 meses posibilidad de signos meníngeos: Kernig (dolor de espalda con la extensión pasiva de la rodilla estando los muslos flexionados) y Brudzinsky (flexión espontánea de los miembros inferiores al flexionar pasivamente el cuello).
- c) **Mayores de 1 año:** forma clínica clásica: fiebre elevada que cede mal con antitérmicos, cefalea, vómitos, convulsiones, rigidez de nuca y signos de irritación meníngea. (4)

### **Diagnóstico**

Ante la sospecha clínica de meningitis se debe realizar analítica general, hemocultivos y punción lumbar. Si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica, signos de hipertensión intracraneal, trombocitopenia (< 50.000 plaquetas), alteraciones de la coagulación o infección en el lugar de punción, se iniciará antibioterapia empírica, posponiendo la punción lumbar hasta que el paciente se recupere.

En la **analítica** habitualmente hay leucocitosis con neutrofilia. Un recuento leucocitario normal o disminuido suele constituir un signo de mal pronóstico. También hay aumento de reactantes de fase aguda: procalcitonina (> 4 h evolución), Proteína C reactiva (> 6-8 h evolución) y Velocidad de Eritrosedimentación (> 24 h de evolución). Hay que realizar estudio de coagulación completo si existe púrpura u otros signos de coagulación intravascular diseminada. (4)

Los cultivos de sangre son positivos en aproximadamente el 67% de los pacientes con meningitis bacteriana aguda. Los resultados de los cultivos toman un tiempo y por lo tanto no contribuyen a la estrategia terapéutica. De todas maneras son muy útiles sólo si se tomaron muestras de líquido cefalorraquídeo antes de administrar antibióticos. (3)

La medición de la presión del líquido cefalorraquídeo es de limitado valor diagnóstico ya que puede estar aumentada en cualquier etiología de meningitis y hasta un 10% de pacientes con meningitis bacteriana aguda pueden tener un líquido cefalorraquídeo normal <sup>(3)</sup>

La primera etapa en la interpretación de líquido cefalorraquídeo es su apariencia macroscópica. De hecho, un líquido de aspecto purulento es motivo suficiente para iniciar la antibioterapia empírica antes de que los resultados de fluidos estén disponibles. En ausencia de pruebas directas que puedan brindar resultados a corto plazo, se puede disponer de la tinción de Gram, la cual por medio de observación directa puede orientar sobre la morfología de los agentes etiológicos, lo cual puede brindar una guía inicial sobre posibles agentes causales de la enfermedad.

El único parámetro bacteriológico compatible con diferir la institución del tratamiento es el examen directo del líquido cefalorraquídeo (tinción de Gram) y la detección de antígenos bacterianos mediante la aglutinación del látex. Sin embargo, el examen directo puede no ser informativo en el 20% - 40% de los casos. Esto depende del inóculo bacteriano del líquido cefalorraquídeo y del tipo de bacteria. El examen directo es mucho más informativo en presencia de *S. pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* que *Listeria monocytogenes* o bacilos gramnegativos. La incidencia de esta bacteria está obviamente relacionada con la edad.

Con respecto al cribado de antígenos bacterianos, su resultado no parece afectar la decisión de instituir antibioterapia cuando se sospecha meningitis bacteriana. La detección rápida del genoma bacteriano mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa múltiple puede realizarse en 2 horas y puede detectar los principales patógenos encontrados en esta situación. Esta prueba tiene buena sensibilidad y especificidad (90% – 100%), pero sigue siendo infrutilizada como método de rutina, y su contribución al diagnóstico de emergencia de meningitis bacteriana debe ser aclarada. En cuanto a los hemocultivos, estos deben

realizarse sistemáticamente; sin embargo, toma 12-24 horas para obtener los primeros resultados. (2)

Con respecto a los parámetros citológicos, la pleocitosis alta (>100 células / mm<sup>3</sup>) asociada con los neutrófilos polinucleares predominantes (>80%) es un hallazgo estándar. Sin embargo, estos parámetros a menudo son engañosos, con ausencia de pleocitosis (10% de los casos) o polinucleares predominantes. Esto se observa en el estudio de *van Beek et al*, donde de 645 pacientes con meningitis bacteriana, 47 (7%) pacientes no tenían pleocitosis. En el estudio de *Durand*, que incluía 296 pacientes con meningitis bacteriana, el 10% no tenía pleocitosis y el 20% no tenía polinucleares predominantes. (6)

Además, estos dos parámetros tienen un poder discriminatorio bajo entre meningitis bacteriana y meningitis viral. Esto se muestra en el estudio de *Spanos et al*, donde 205 casos de meningitis viral se compararon con 217 casos de meningitis bacteriana, y líquido cefalorraquídeo con polinucleares predominantes se identificó en solo 40%. Finalmente, en diferentes series publicadas de poblaciones estrictamente pediátricas, no se encontró pleocitosis en alrededor del 15% de los pacientes con meningitis bacteriana. (2)

El diagnóstico de meningitis bacteriana aguda se basa en la demostración de infección piógena en el líquido cefalorraquídeo y por lo tanto, se debe estudiar el líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar, para identificar el agente etiológico y conocer la susceptibilidad a los antibióticos (antibiograma). Aunque no se mide habitualmente en nuestro medio, la presión del líquido cefalorraquídeo se describe aumentada en casi todos los casos. La pleocitosis (1.000 - 5.000/ $\mu$ l) de predominio neutrofilico (>80%) es lo más característico, sin embargo, se describen recuentos normales o bajos en algunos casos, o a veces un predominio inicial de linfocitos. Un recuento bajo de leucocitos en presencia de gran cantidad de bacterias se asocia a mal pronóstico. La hipoglucorraquia menor a 40 mg/dL se ha descrito en 60% de los casos, y una relación líquido cefalorraquídeo /sangre menor a 0.31 en un 70%. Otro elemento sugerente es la concentración elevada de proteínas (100 - 500 mg/dL), observada en la mayoría de los casos y una

concentración de lactato mayor de 35 mg/dL. La tinción de gram es un método fácil y rápido que permite visualizar las bacterias en el líquido cefalorraquídeo en 60 a 90% de los casos, con una especificidad del 100%. Su positividad se correlaciona con la concentración bacteriana, ya que cifras de  $1 \times 10^3$  unidades formadoras de colonias/ml se relacionan a un 25% de observaciones positivas, mientras que recuentos de más de  $1 \times 10^5$  otorgan alrededor de 97% de positividad. Las morfologías bacterianas que son sugerentes corresponden a diplococos gram positivos (*S. pneumoniae*), diplococos gram negativos (*N. meningitidis*) y bacilos gram positivos (*L. monocitogenes*). El cultivo es positivo entre el 70 al 85% de los pacientes. Se debe considerar que el rendimiento de la tinción de gram y del cultivo puede ser notablemente menor en pacientes que hayan recibido antibióticos previamente. Se debe recalcar también que la fácil adquisición de antibióticos por la población general, la frecuente prescripción de antibióticos sin diagnóstico definido en los servicios de emergencias y la variabilidad de los recursos de diagnóstico microbiológico en los distintos centros médicos del país, hacen que un porcentaje importante de meningitis bacteriana queden sin diagnóstico etiológico en nuestro medio. (5)

El diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y vírica es de suma importancia y a menudo difícil en la práctica clínica. Por este motivo, un estudio por Thomé y colaboradores en 1980, tras un análisis retrospectivo de 145 casos de meningitis, propusieron un score, más conocido como «Score de Boyer», que valora numéricamente tres parámetros clínicos y cinco analíticos. El valor numérico que asigna a cada parámetro es tanto mayor cuanto más diagnóstico es de meningitis de origen bacteriano. El resultado del score se emplea para decidir la necesidad de tratamiento antibiótico. (1)

En 1980 Thomé, Boyer y colaboradores tras un análisis retrospectivo de 145 casos de meningitis, propusieron el Score de Boyer, que valora numéricamente tres parámetros clínicos: fiebre, púrpura, complicaciones neurológicas, y cinco parámetros analíticos, de estos, en líquido cefalorraquídeo se consideran: número

de células/mm<sup>3</sup>, número de polimorfonucleares, proteinorraquia, glucorraquia, y los leucocitos/mm<sup>3</sup> en sangre periférica (Tabla 1).

Score de Boyer			
Criterio	0	1	2
Temperatura	<39,5	>39,9	
Purpura	No		Si
Signos neurológicos	No	Si	
Proteinorraquia (mg/dl)	<90	90 - 140	>140
Glucorraquia (mg/dl)	>35	35 - 20	<20
Leucocitos/mm <sup>3</sup> en liquido cefalorraquideo	<1000	1000 - 4000	>4000
Porcentaje de polimorfonucleares en liquido cefalorraquideo	<60	>60	
Leucocitos/mm <sup>3</sup> en sangre	<15000	>15000	

El valor numérico que asigna a cada parámetro, orienta el diagnóstico de meningitis de origen bacteriano. El Score de Boyer puntúa, positivamente, datos clínicos y analíticos, aconsejando con una puntuación menor a dos: actitud expectante de probable etiología vírica; puntuación entre tres y cuatro: dudosa etiología; puntuación mayor cinco: instaurar tratamiento antibiótico empírico inmediato por alta probabilidad etiológica bacteriana. A pesar de los avances terapéuticos la meningitis bacteriana continúa teniendo una mortalidad preocupante; con una repercusión social muy superior a otras patologías y sobre todo secuelas graves; requiere un diagnóstico precoz y la administración de antibioterapia intravenosa urgente, a diferencia de la mayor parte de las meningitis no bacteriana; existe la necesidad de diferenciar entre ambas meningitis para tener un adecuado tratamiento, ya que la evolución del paciente depende imprescindiblemente del diagnóstico etiológico. La escala de Boyer ha sido ampliamente utilizada tras su publicación, algunos autores han sugerido modificaciones para aumentar su especificidad tras la implementación de las vacunas de *H. influenzae b* y *Neumococo*, en vista de que en el momento de su diseño y validación, las meningitis bacterianas eran mucho más frecuentes que en el momento actual, por ello se van realizando progresivas modificaciones. Estudios realizados donde se aplicó la escala de Boyer modificada incorporó la Proteína C Reactiva, incrementando la sensibilidad en la detección de las

meningitis bacterianas de un 83 a un 100%, sin disminuir su alta especificidad. Estos datos son similares a los publicados por otros estudios donde también encontró una diferencia significativa al comparar medias de Proteína C Reactiva entre los grupos de meningitis bacterianas y víricas. Estudios adicionales encontraron en su estudio que en un grupo de mayores de un mes los signos meníngeos fueron positivos en 65%, dudoso en 15% y negativos en 20%, en tanto en el grupo menor de un año sólo un neonato presentó fontanela a tensión, encontrándose el resto con fontanela normotensa, esto confirma que a medida que aumenta la edad estos signos muestran mayor utilidad diagnóstica y no así a menor edad donde resulta difícil guiarse de signos meníngeos, razón por lo que resulta evidente la pobre validez que puede proporcionar el Score de Boyer en este grupo de pacientes. (Tabla 1)

Otros estudios confirman la validez estadística del Score de Boyer para el diagnóstico de Meningitis Bacteriana al mostrar una sensibilidad de 100% y especificidad de 92%, valor predictivo positivo de 80%, valor predictivo negativo de 100%. Estudios adicionales de 32 pacientes, 10 presentaron un puntaje mayor a cinco, por ello se inició antibioticoterapia; posterior a conocer los resultados del cultivo de líquido cefalorraquídeo sólo ocho resultados fueron positivos, por lo que a los dos pacientes con cultivo negativo se descontinuo el antibiótico. (4)

Siguiendo la metodología del trabajo original, a cada parámetro se le asignó un valor numérico de 0, 1 o 2, según su frecuencia relativa en las meningitis bacterianas y no bacterianas. La puntuación de 2 se adjudicó al valor de cada parámetro por encima o por debajo del cual sólo se encuentran meningitis bacterianas. La puntuación de 1 se asignó a un valor de cada parámetro con diferencia estadísticamente significativa entre meningitis bacterianas y no bacterianas. A menudo existe más de un valor de cada parámetro que establece una diferencia estadísticamente significativa entre meningitis bacterianas y no bacterianas (por ejemplo, un valor de proteínas en líquido cefalorraquídeo > 90 está presente con una frecuencia significativamente mayor en las meningitis bacterianas que en las no bacterianas; sin embargo, valores de > 70 o > 50

también dan una diferencia significativa). De entre estos valores se ha escogido el que presenta además una buena relación entre sensibilidad y especificidad para el diagnóstico. Por debajo de este valor se asignó una puntuación de 0. El score es útil en al menos dos aspectos. En primer lugar evita tratamientos antibióticos innecesarios y hospitalizaciones prolongadas. En segundo lugar, en los casos en que el score no ha sido tenido en cuenta y se ha iniciado el tratamiento antibiótico, facilita la decisión de suspenderlo a las 72 horas cuando los cultivos son negativos, decisión que, como se ha comentado, no siempre resulta sencilla. Dado que nuestra experiencia previa con el score ha sido positiva, hemos retomado el tema para comprobar de nuevo la validez estadística del score y en lo posible, mejorarlo. Otros autores han estudiado previamente estos aspectos

### **Tratamiento**

Una vez sospechado el diagnóstico de meningitis bacteriana se debe hospitalizar al paciente en una unidad con monitoreo (unidad de cuidados intermedios), realizar los exámenes diagnósticos e iniciar el tratamiento antibiótico en forma inmediata. En caso que exista retraso en la posibilidad de realizar el estudio del líquido cefalorraquídeo, se deben tomar los exámenes de sangre antes mencionados e iniciar tratamiento antibiótico en base a las características clínico-epidemiológicas del paciente. Esto se debe a que diversos estudios han demostrado un peor pronóstico, con mayor incidencia de secuelas neurológicas y mayor mortalidad en caso de retraso en el inicio de terapia antibiótica. En caso de una presentación clínica con criterios de disfunción orgánica múltiple, el paciente debe ser estabilizado y tratado en una unidad de cuidados intensivos, con eventual instalación de monitorización de la presión intracraneana y maniobras para bajar la presión intracraneana (ej. hiperventilación). La recomendación de antibióticos se hace de acuerdo al diagnóstico etiológico presuntivo, sin tener aun los resultados de cultivos. Si hay sospecha etiológica por factores clínicos o en la tinción de gram para *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* o *H. influenzae*, se debe iniciar tratamiento con *ceftriaxona 2 g. cada 12 hrs. Iv* o *Ceftriaxona 100mg por*

*kilo por día para niños.* Si hay sospecha de listeriosis, se debe agregar ampicilina 2 g. c/ 4 hrs. iv. (Tabla IV)(7, 8)

La ceftriaxona es un antibiótico accesible en todos los países desde que vencieron los derechos de patente en 2005. La Organización Mundial de la Salud recomienda a la ceftriaxona como tratamiento de primera línea para la meningitis bacteriana aguda cuando no se dispone de las facilidades del cultivo y antibiograma del líquido cefalorraquídeo. De todas maneras, la penicilina y el cloramfenicol son ampliamente usados en los países en vías de desarrollo. Las cefalosporinas de tercera generación no evidenciaron ser superiores a los antibióticos convencionales (principalmente ampicilina). Sin embargo, se debe tener en cuenta que existe una resistencia bacteriana creciente hacia las penicilinas que puede llegar hasta el 20%. La resistencia bacteriana a los antibióticos es uno de los grandes problemas que enfrenta el tratamiento de la meningitis aguda bacteriana y en África ya hay un 5% de resistencia a la ceftriaxona por parte del *S pneumoniae*. Se está recomendando actualmente asociar la ceftriaxona con la vancomicina, pero este segundo agente es costoso y poco disponible en países subdesarrollados.

La rifampicina, es económica, ampliamente disponible, alcanza concentraciones adecuadas en el líquido cefalorraquídeo y es eficaz contra el *S pneumoniae* resistente a la ceftriaxona. El problema de generalizar la rifampicina como tratamiento radica en que aumenta la resistencia del bacilo de la tuberculosis hacia este agente, por lo tanto no se lo recomienda como agente de primera línea. (3)

## **Objetivos**

### **Objetivo general:**

Verificar, según la Escala de Boyer, la decisión correcta del inicio de antibioticoterapia empírica en los casos sospechosos de meningitis bacteriana en el periodo 01 enero 2014 – 31 de diciembre 2018.

### **Objetivos específicos**

1. Aplicar la Escala de Boyer a los pacientes a quienes se les inició terapia antibiótica profiláctica por sospecha de meningitis aguda.
2. Describir el resultado de cultivo de líquido cefalorraquídeo de los pacientes con sospecha de meningitis bacteriana, a quienes se les inició antibioticoterapia profiláctica.
3. Relacionar la validez de la escala en base a los resultados de los cultivos de líquido cefalorraquídeo.

## Metodología de la investigación

**Tipo de diseño:** descriptivo de correlación simple, ya que las variables fueron manipuladas mediante un proceso de selección de las mismas sin alterar las variables en sí. La medida de correlación que utilizamos, es el coeficiente de correlación de Pearson ( $r_{xy}$ ). El valor que este coeficiente puede asumir varía de +1 a -1. Un valor de -1 indica una relación lineal negativa perfecta; un valor de +1 indica una relación lineal positiva perfecta; un valor de cero indica que hay ausencia total de relación lineal entre las dos variables. La expresión matemática para hallar el coeficiente de correlación es la siguiente.

$$r_{xy} = \frac{N \bar{xy} - \bar{x} \bar{y}}{\sqrt{(N \bar{x}^2 - (\bar{x})^2) (N \bar{y}^2 - (\bar{y})^2)}}$$

**Población de estudio:** pacientes a quienes se les ha realizado punción lumbar por sospecha de meningitis bacteriana (CIE-10: G00.9). Se obtuvo la base de datos de muestras de líquido cefalorraquídeo analizadas en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom durante el periodo del 01 de enero 2014 al 31 de diciembre de 2018, de donde se extrajeron la cantidad de muestras analizadas, los valores citoquímicos del estudio y los resultados de los cultivos de los mismos. De estos, se depuró a los neonatos, y pacientes neuroquirúrgicos, que cuentan con válvulas e instrumentos, ya que la Escala de Boyer no es aplicable a ellos. Esto redujo la cantidad de muestras de líquido cefalorraquídeo a 558 muestras en estudio.

**Muestra:** de la población en estudio, se calculó una muestra estadística con un Nivel de confianza de 95% ( $Z_{\alpha}$  1,96) y un error de estimación máximo esperado del 5%, utilizando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Dicho cálculo resultó con una muestra de 227 pacientes. De este total, se consiguió la revisión de 128 expedientes, ya que por restricciones asociadas a las medidas sanitarias intra hospitalarias adoptadas por la pandemia por COVID-19, el acceso a los expedientes del archivo general fue restringido para estudios. Dada esta situación se logró cubrir un 56% de la muestra calculada.

**Método de recogida de datos:** se utilizó el registro de laboratorio de recepción y resultado de cultivos para obtener la población a estudiar. Posteriormente se analizaron los expedientes en búsqueda de los criterios de la Escala de Boyer para completar el estudio utilizando los resultados del examen físico y análisis citoquímico de líquido cefalorraquídeo. Finalmente, se utilizaron los resultados de los cultivos del líquido cefalorraquídeo de dichos pacientes para relacionar el resultado del estudio con la puntuación de la escala.

#### **Criterios de inclusión y exclusión:**

- Inclusión:
  - Pacientes a quienes se les realizó punción lumbar por sospecha de meningitis.
  - Pacientes que consultaron entre 01 enero 2014 y 31 diciembre 2018.
  - Pacientes que consultaron en Hospital nacional de niños Benjamín Bloom.
  - Pacientes con edades entre 1 mes y 12 años

- Exclusión:
  - Pacientes a quienes no se les dio lectura de cultivo de líquido cefalorraquídeo
  - Pacientes a quienes no se les realizó cultivo de líquido cefalorraquídeo.
  - Pacientes con válvula de derivación ventriculoperitoneal
  - Pacientes con válvula de derivación externa
  - Pacientes neuroquirúrgicos.
  - Pacientes a quienes se les realizó estudio de líquido cefalorraquídeo por otras causas que no sean sospecha de meningitis.

**Variables:**

Inicio empírico de antibiótico:

Se verificará según expediente clínico a quienes se les inició terapia antibiótica de forma empírica.

Resultado de la escala de Boyer:

A los mismos pacientes, se les pasará la escala de Boyer utilizando información del expediente clínico para verificar el riesgo que presentaron de una infección bacteriana.

Resultado de cultivo:

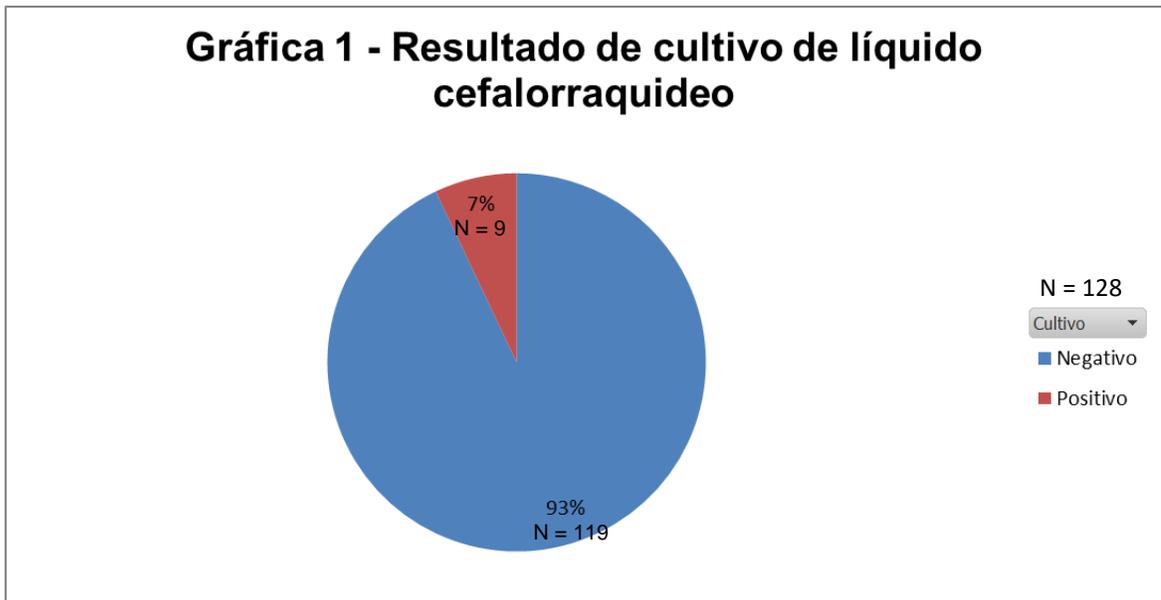
Se verificará y comparará el resultado del cultivo con el resultado de la escala de Boyer y con el inicio empírico de terapia antibiótica.

**Limitantes**

Durante el desarrollo de la investigación y recolección de datos, el acceso a expedientes fue limitado debido a medidas sanitarias impuestas en relación a la pandemia de COVID-19, debido a lo cual no se pudo realizar la revisión de los

expedientes del universo completo y se realizó el análisis utilizando los expedientes disponibles al momento.

## Presentación de resultados



Fuente: base de datos de investigación "Uso temprano de antibióticos empíricos en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom 01 enero 2014 – 31 diciembre 2018"

La grafica 1 muestra el porcentaje de cultivos de líquido cefalorraquídeo positivos encontrados en el periodo estudiado, de la población estudiada se encontraron 9 cultivos positivos, lo cual representa el 9% de la muestra.

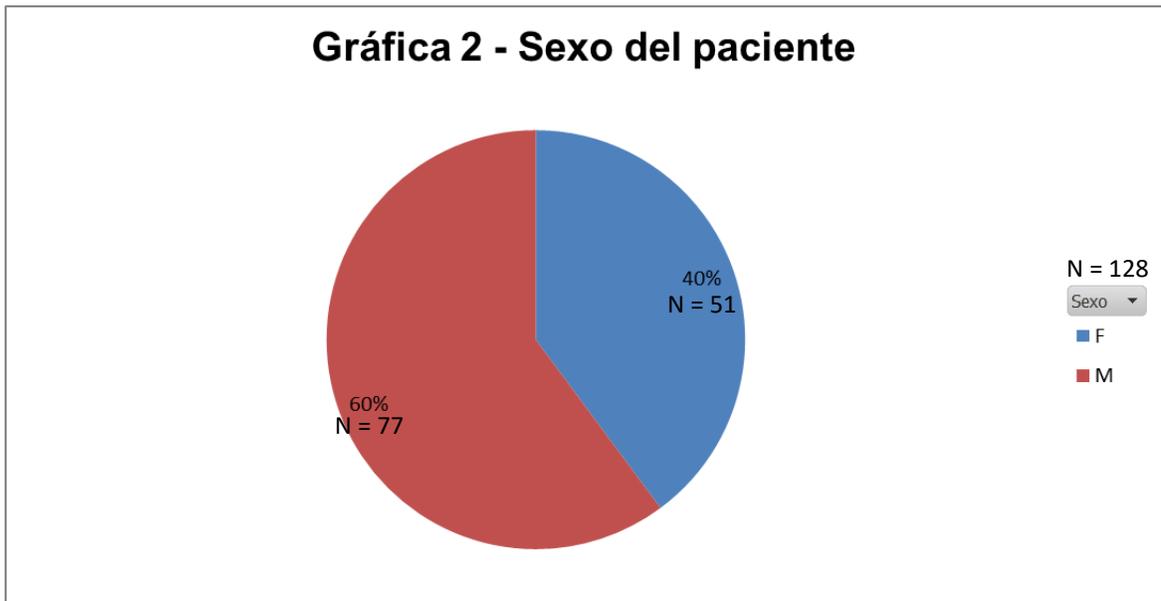
Tabla 1 – Microorganismos aislados en cultivos de líquido cefalorraquídeo positivos

Microorganismo aislado	Número de casos
Cryptococcus neoformans	1
Escherichia coli	1
Pseudomonas aeruginosa	2
Salmonella group	1

Staphylococcus aureus	1
Staphylococcus epidermidis	1
Streptococcus gallolyticus ssp	1
Streptococcus pneumoniae	1

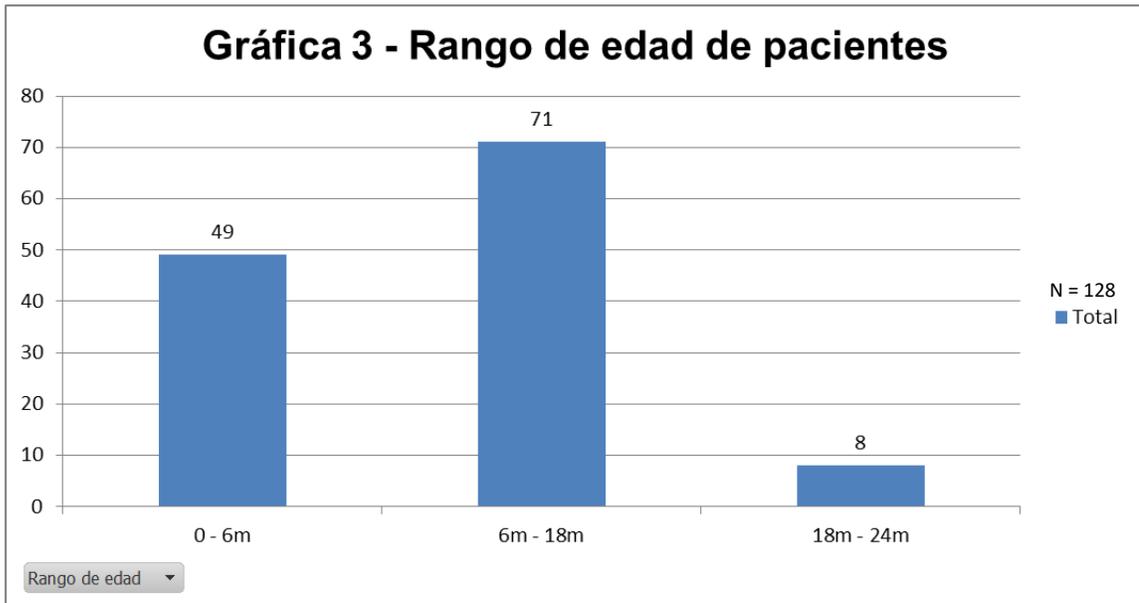
Fuente: base de datos de investigación "Uso temprano de antibióticos empíricos en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom 01 enero 2014 – 31 diciembre 2018

La tabla 1 muestra los agentes etiológicos identificados en los cultivos de líquido cefalorraquídeo positivos, encontrando que el único agente etiológico que se repite, es pseudomona aeruginosa con 2 casos identificados, seguido en casos únicos de cultivos positivos de Cryptococcus neoformans, Escherichia coli, Salmonella group, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus gallolyticus ssp, Streptococcus pneumoniae.



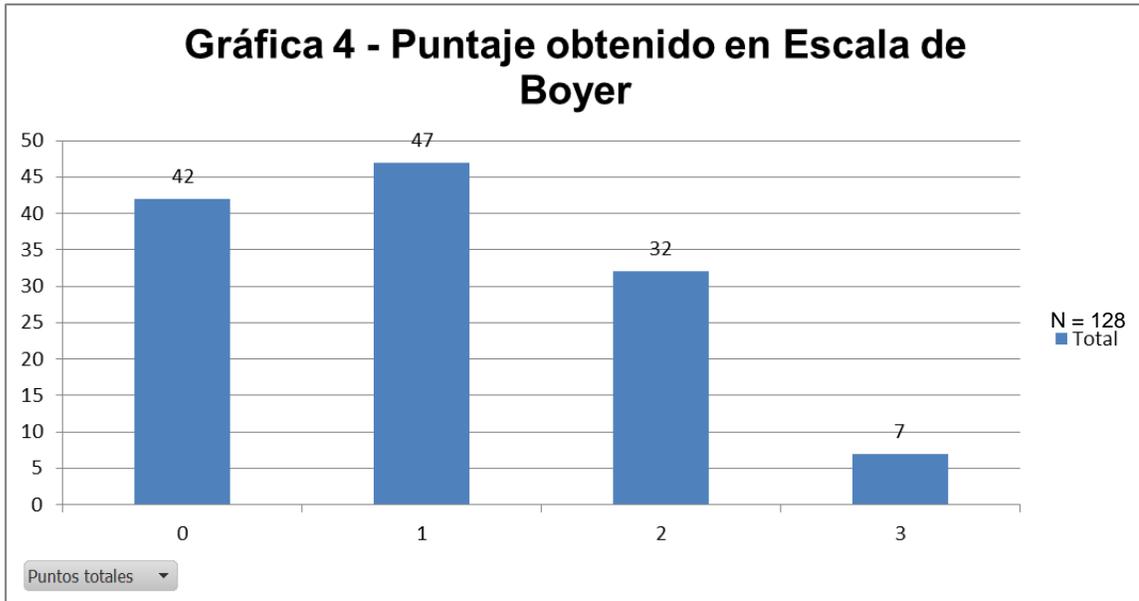
Fuente: base de datos de investigación "Uso temprano de antibióticos empíricos en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom 01 enero 2014 – 31 diciembre 2018

La grafica 2 muestra la distribución de genero de los pacientes estudiados, mostrando que de la poblacion estudiada, un 40% (N = 51) fueron pacientes del sexo femenino y el 60% restante (N = 77) fueron del sexo masculino.



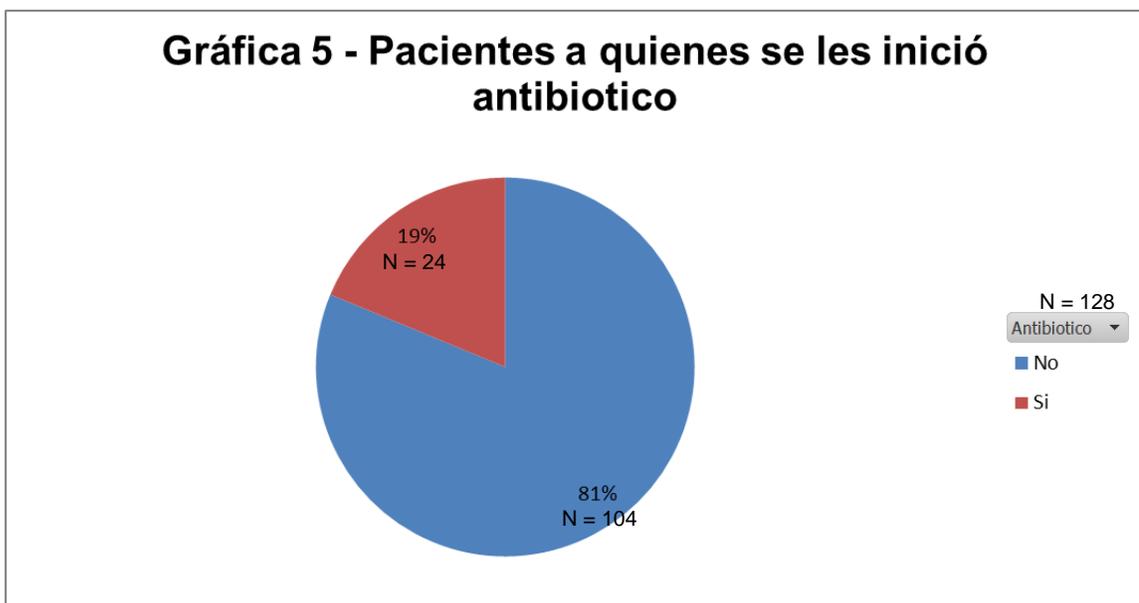
Fuente: base de datos de investigación "Uso temprano de antibióticos empíricos en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom 01 enero 2014 – 31 diciembre 2018

El gráfico 3 muestra los rangos de edad de los pacientes estudiados, observando que la mayor parte de estudios se realizaron en pacientes que se encontraban entre las edades de 6 meses y 18 meses, de los cuales encontramos 71 casos, seguido en orden de frecuencia por pacientes de 0 a 6 meses de los cuales se encontraron 49 casos y finalmente pacientes de 18 meses a 24 meses de los cuales se estudiaron 8 casos.



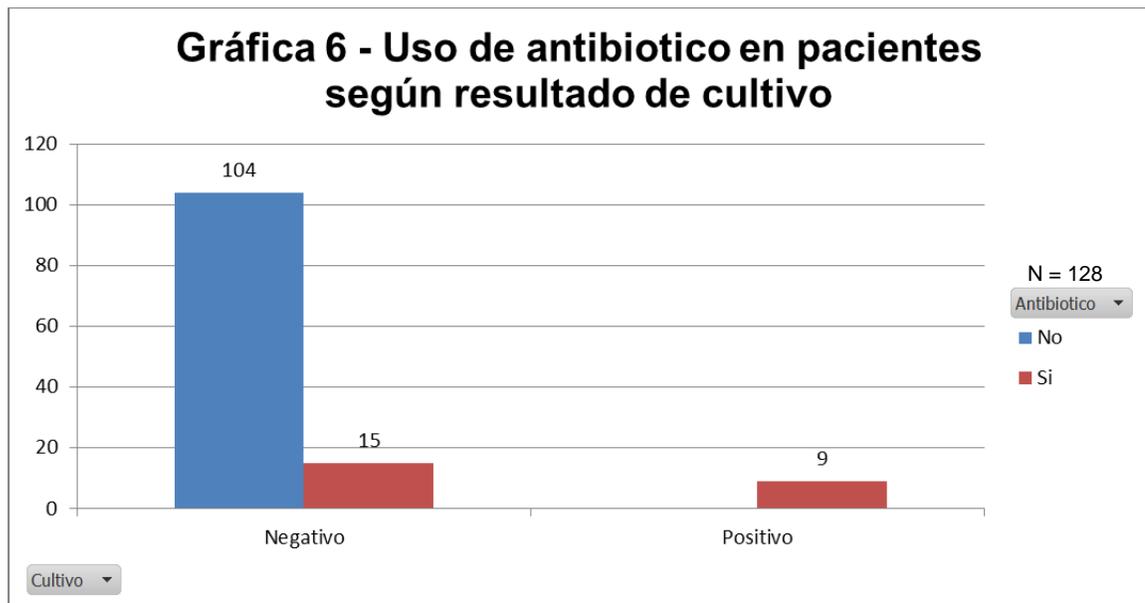
Fuente: base de datos de investigación "Uso temprano de antibióticos empíricos en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom 01 enero 2014 – 31 diciembre 2018

En la gráfica 4 observamos la cantidad de puntos obtenidos en la Escala de Boyer para el total de pacientes estudiados, observando que del total de pacientes estudiados, 47 contaban con 1 punto en la escala, seguido de 42 que no cumplían ningún criterio, 32 pacientes cumplían 2 criterios y 7 pacientes cumplían 3 criterios de la escala.



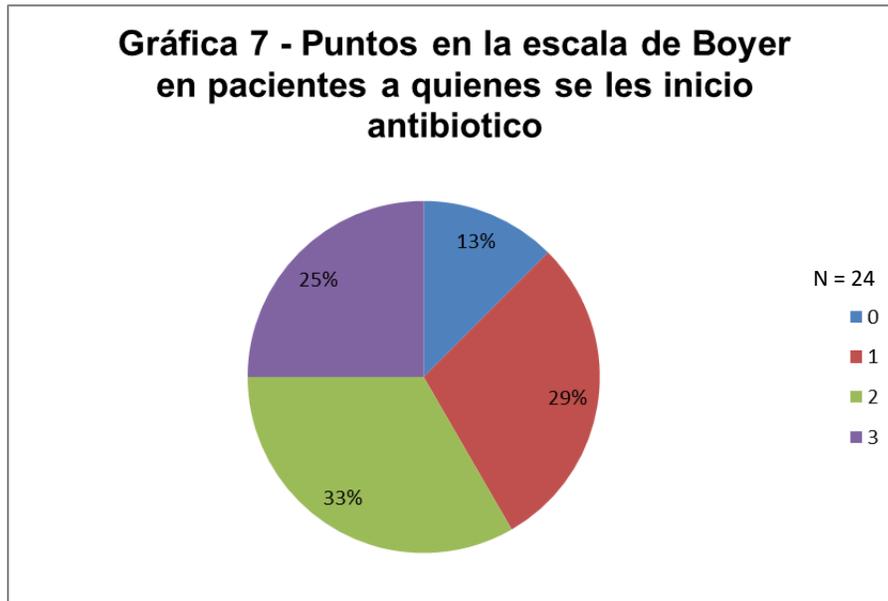
Fuente: base de datos de investigación "Uso temprano de antibióticos empíricos en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom 01 enero 2014 – 31 diciembre 2018

En la gráfica 5 observamos que de los pacientes estudiados, a un 19% (N = 24) se les inició terapia antibiótica previo a obtener el resultado del cultivo, al 81% (N = 104) no se les indicó antibiótico de forma empírica.



Fuente: base de datos de investigación "Uso temprano de antibióticos empíricos en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom 01 enero 2014 – 31 diciembre 2018

La gráfica 6 compara el uso de antibióticos en pacientes que tuvieron un cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo con los que tuvieron un resultado negativo, observando que de los pacientes a quienes no se les aisló ningún agente en el cultivo, a 104 de ellos no se les había indicado terapia antibiótica, comparado con 15 a quienes si se les indicó de manera empírica. En contraste, encontramos que a todos los 9 pacientes a quienes si se les aisló un agente bacteriano en el cultivo de líquido cefalorraquídeo se les había iniciado antibiótico de forma profiláctica.



Fuente: base de datos de investigación "Uso temprano de antibióticos empíricos en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom 01 enero 2014 – 31 diciembre 2018

La gráfica 7 muestra los puntos en la escala de Boyer obtenidos por los pacientes a quienes se les inició terapia antibiótica, observando que el 13% de los pacientes (N = 3) no obtuvieron ningún punto de la escala, 29% de ellos (N = 7) obtuvieron un punto, 33% (N = 8) obtuvieron 2 puntos y el 25% (N = 6) obtuvo 3 puntos.

### 1. Discusión de resultados

Al comparar los resultados de la investigación con la incidencia global de meningitis bacteriana descrita por la Organización Mundial, encontramos que dicha organización reporta 1 – 2 por cada 100,000 habitantes en países desarrollados, y en el resultado de esta investigación se identificaron un total de 9 casos con cultivo positivo, lo cual resulta en una incidencia de aproximadamente 1 por cada 200,000 niños. En cuanto a los agentes etiológicos identificados encontramos una amplia variedad, siendo los casos de pseudomona aeruginosa el único que fue identificado en más de un cultivo, esto difiere de la literatura en donde se describe que el agente etiológico más común fue *S. pneumoniae*, del cual únicamente se identificó un caso en nuestro estudio. Vale recalcar que no se

identificó ningún caso de H. influenzae, lo cual es atribuible a la amplia cobertura de vacunas contra la misma en la primera infancia.

De la muestra estudiada, encontramos que 42 pacientes obtuvieron cero puntos en la Escala de Boyer, esto representa aproximadamente un 32% del total, 47 pacientes obtuvieron un punto, lo que equivale a 36% de los casos y 32 pacientes obtuvieron 2 puntos, representando un 25% de la población. Estos sumados representan a un 93% de pacientes, los cuales no cumplían suficientes criterios para sospechar un agente etiológico bacteriano de la enfermedad.

Respecto al uso de antibióticos encontramos que a un total de 24 pacientes se les inició manejo antibiótico de forma empírica previo al resultado de cultivos, sin embargo el manejo con antibiótico estaba orientado al manejo de una bacteremia oculta más que al manejo de una sospecha de meningitis. Al comparar el uso de antibióticos entre los pacientes a quienes se les aisló un agente bacteriano en el cultivo de líquido cefalorraquídeo y a los que no se les aisló ningún agente, encontramos que de los 119 pacientes con cultivo negativo, a 15 de ellos (12%) se les indicó terapia antibiótica, comparado con 104 (88%) a quienes no se les inició manejo con antibiótico de forma empírica. En contraste con esto, encontramos que de los 9 pacientes con cultivo positivo, el 100% se encontraba cubierto de forma empírica con antibiótico.

Al comparar la puntuación obtenida en la escala de Boyer de los pacientes a quienes se les inició terapia antibiótica, encontramos que solo el 25% de ellos cumplía los puntos necesarios para dar inicio a una terapia antibiótica basada en sospecha de meningitis.

Finalmente al realizar la correlación de Pearson encontramos un valor de -0.37 lo que indica una correlación negativa baja entre la puntuación obtenida en la Escala de Boyer y el uso empírico de antibióticos.

## **Conclusiones y recomendaciones**

### **1. Conclusiones**

En base a los resultados obtenidos concluimos lo siguientes

1. Al verificar la puntuación obtenida en la escala de Boyer de los pacientes a quienes se les inició antibiótico, encontramos que únicamente 1 de cada 4 cumplía con los puntos necesarios para iniciar antibiótico. Lo cual indica que debe haber un mayor estudio previo a la decisión de iniciar antibiótico.
2. El agente etiológico que se aisló con mayor frecuencia fue pseudomona aeruginosa, del cual se identificaron 2 casos, seguido en frecuencia por casos de casos aislados de Escherichia coli, Salmonella group, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus gallolyticus ssp y Streptococcus pneumoniae.
3. Al realizar la correlación de Pearson encontramos un valor de -0.37 lo que indica una correlación negativa baja entre la puntuación obtenida en la Escala de Boyer y el uso empírico de antibióticos.

### **2. Recomendaciones**

En base a nuestras conclusiones realizamos las siguientes recomendaciones:

- i. Continuar reforzando la aplicación de las vacunas del esquema de inmunización y aumentar la cobertura del mismo.
- ii. Continuar realizando estudios de tamizaje en pacientes febriles en quienes no se encuentra otro estudio y que presenten riesgo de neuroinfección.
- iii. Utilizar escalas objetivas, como la Escala de Boyer, para evaluar con parámetros y valores específicos los cuadros clínicos de cada paciente a quien se le sospecha meningitis bacteriana.

- iv. Abstenerse de utilizar antibióticos profilácticos en pacientes en quienes la sospecha de meningitis bacteriana no esté sustentada con suficientes datos clínicos y/o de laboratorio.

## Anexos

**Tabla I**

Escala de Boyer para el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y viral,

Criterio	Score de Boyer		
	0	1	2
Temperatura	<39,5	>39,9	
Purpura	No		Si
Signos neurológicos	No	Si	
Proteinorraquia (mg/dl)	<90	90 - 140	>140
Glucorraquia (mg/dl)	>35	35 - 20	<20
Leucocitos/mm3 en liquido cefalorraquideo	<1000	1000 - 4000	>4000
Porcentaje de polimorfonucleares en liquido cefalorraquideo	<60	>60	
Leucocitos/mm3 en sangre	<15000	>15000	

**Tabla II**

**Etiología de las meningitis bacterianas según la edad**

<b>TABLA I. Etiología de la meningitis bacteriana en la infancia según la edad<sup>(4)</sup>.</b>		
<b>&lt; 1 mes</b>	<b>1-3 meses</b>	<b>&gt; 3 meses</b>
<i>S. agalactiae</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>N. meningitidis</i>
<i>E. coli</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>L. monocytogenes</i>	<i>N. meningitidis</i>	

Fuente: Meningitis bacteriana, Baquero Artigao, F., Vecino López, R. and del Castillo Martín, F. (2018).

**Tabla III**

**Hallazgos más frecuentes de la meningitis bacteriana aguda en niños mayores y adolescentes**

Síntomas	Signos
Fiebre (75-95%)	Rigidez de la nuca (50-90%)
Cefalea (80-95%)	Confusión (75-85%)
Fotofobia (30-50%)	Signo de Kernig (5%)*
Vómitos (90% de los niños; 10% de los adultos)	Signo de Brudzinski (5%)**
.	Déficit neurológico focal (20-30%)
.	Exantema (10-15%)

Fuente: Diagnóstico y tratamiento de la meningitis bacteriana aguda, *Dres. Scarborough M, Thwaites GE. Lancet Neurol 2008; 7: 637-48*

#### Tabla IV

Trabamiento antibiótico de la meningitis bacteriana aguda

TABLA 1 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA MBA		
AGENTE ETIOLÓGICO	TERAPIA ELECCIÓN	TERAPIA ALTERNATIVA
<b><i>S. pneumoniae</i></b> ● CIM PNC <0.06 ● CIM PNC ≥0.12 ● + CIM ceftriaxona <1.0 ● + CIM ceftriaxona ≥1.0	Penicilina sódica, ampicilina  Ceftriaxona Vancomicina + ceftriaxona	Ceftriaxona, Cloranfenicol  Cefepime, Meropenem Moxifloxacino
<b><i>N. meningitidis</i></b> ● CIM PNC <0.1 ● CIM PNC 0.1 – 1.0	Penicilina sódica, ampicilina Ceftriaxona	Ceftriaxona, cloranfenicol Cloranfenicol, fluorquinolonas, meropenem
<b><i>H. influenzae</i></b> ● β lactamasa negativo ● β lactamasa positivo	Ampicilina Ceftriaxona	Ceftriaxona, cloranfenicol, fluorquinolonas Cefepime, cloranfenicol, fluorquinolonas
<b><i>L. monocitogenes</i></b>	Ampicilina, PNC sódica	Cotrimoxazol, meropenem
<b><i>S. agalactiae</i></b>	Ampicilina, PNC sódica	Ceftriaxona, Vancomicina

Fuente: Acute bacterial meningitis, Dr.Rodrigo Blamey, Unidad de infectología, clínica Los Condes.

## Operacionalización de variables

Objetivo	Variable	Definición operacional	Indicador	Tipo de variable	Valor
Aplicar la Escala de Boyer a los pacientes a quienes se les inició terapia antibiótica profiláctica por sospecha de meningitis aguda.	No antibiótico	0 - 2 puntos	Sumatoria de 0 a 2 puntos en la Escala de Boyer	Cuantitativa	0 a 2
	Evaluar el estado general del paciente para decidir inicio de antibiótico	3 - 4 puntos	Sumatoria de 3 a 4 puntos en la Escala de Boyer	Cuantitativa	3 a 4
	Inicio inmediato de antibiótico	5 o mas puntos	Sumatoria de 5 puntos o mas en la Escala de Boyer	Cuantitativa	5 o mas
Describir el resultado de cultivo de líquido cefalorraquídeo de los pacientes con sospecha de meningitis bacteriana, a quienes se les inició antibioterapia profiláctica.	Resultado de la lectura de cultivo de líquido cefalorraquídeo	Resultado de bacteria aislada en cultivo de líquido cefalorraquídeo	Nombre de la bacteria aislada	Cualitativa dicotómica	Resultado positivo o negativo y nombre de la bacteria aislada
	Puntuación de la Escala de Boyer en los pacientes a quienes se les aisló una bacteria en el cultivo de líquido cefalorraquídeo	Verificar la puntuación en la Escala de Boyer para aquellos pacientes a quienes se les aisló una bacteria en el cultivo de líquido cefalorraquídeo	Porcentaje de pacientes con puntuación de 3 o mas en la Escala de Boyer a quienes se les aisló una bacteria en el cultivo de líquido cefalorraquídeo	Cuantitativa	3 o mas puntos en la Escala de Boyer en pacientes con cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo a bacteria

**Entrada y gestión informática de los datos:** se obtendrán los números de expediente de los pacientes a quienes se les realizó cultivo utilizando el registro de resultados del área de bacteriología de laboratorio clínico del hospital, concomitantemente se realizará un registro de los resultados de dichos cultivos. Posteriormente se obtendrán los expedientes de dichos pacientes para obtener los datos adicionales del estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo y de la descripción del examen físico para completar el score de Boyer y verificar si hubo indicación empírica de inicio de antibiótico. Dicha información será ingresada en la herramienta de recolección de datos y posteriormente será tabulada utilizando Microsoft Excel 2010, el resultado de dichas tablas será utilizado para presentar los resultados en forma de gráficas y tablas dinámicas.

### **Consideraciones éticas**

Este estudio no implica ningún riesgo físico, social o legal para los pacientes participantes. La información personal de cada paciente no será distribuida o publicada junto con los resultados ya que solo se presentarán gráficos que ilustren el resultado de la investigación.

Para resguardar la información del paciente, se asignará un código individual a cada número de registro con el cual se identificará a cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

Con el resultado de esta investigación se pueden implementar medidas y planes de acción encaminados a aplicar un uso más racional de antibióticos empíricos en pacientes con sospecha de meningitis.

## Cronograma de actividades

<b>Actividad/mes</b>	<b>Mar-18</b>	<b>Abr - 18</b>	<b>Jun-18</b>	<b>Ago - 18</b>	<b>Sep-18</b>	<b>Oct-18</b>	<b>Nov-18</b>	<b>Dic - 18</b>	<b>Ene - 18 - Oct - 20</b>	<b>Nov-20</b>	<b>Mar-21</b>
Selección de tema de investigación											
Presentación de objetivos y marco teórico											
Presentación de primer avance de protocolo											
Presentación de segundo avance de protocolo											
Entrega de protocolo a comité de ética											
Revisión de correcciones del comité de ética											
Entrega final de protocolo al comité de ética											
Recolección de datos											
Tabulación de datos											
Entrega de reporte final											
Revisión de correcciones de tesis											
Defensa de tesis											

## Presupuesto

Impresiones	\$30.00
Computadora	\$350.00
Empastado	\$30.00
Investigador	\$3,600.00
Transporte	\$100.00

Total: \$4,110.00

### ¿Qué es el coeficiente de correlación de Pearson?

El coeficiente de correlación de Pearson es una prueba que mide la relación estadística entre dos variables continuas. Si la asociación entre los elementos no es lineal, entonces el coeficiente no se encuentra representado adecuadamente.

El coeficiente de correlación puede tomar un rango de valores de +1 a -1. Un valor de 0 indica que no hay asociación entre las dos variables. Un valor mayor que 0 indica una asociación positiva. Es decir, a medida que aumenta el valor de una variable, también lo hace el valor de la otra. Un valor menor que 0 indica una asociación negativa; es decir, a medida que aumenta el valor de una variable, el valor de la otra disminuye.

Para llevar a cabo la correlación de Pearson es necesario cumplir lo siguiente:

- La escala de medida debe ser una escala de intervalo o relación.
- Las variables deben estar distribuida de forma aproximada.
- La asociación debe ser lineal.

- No debe haber valores atípicos en los datos.

Cómo se calcula el coeficiente de correlación de Pearson

La fórmula del coeficiente de correlación de Pearson es la siguiente:

$$r_{xy} = \frac{N \sum xy - \sum x \sum y}{\sqrt{(N \sum x^2 - (\sum x)^2)(N \sum y^2 - (\sum y)^2)}}$$

Dónde:

“x” es igual a la variable número uno, “y” pertenece a la variable número dos, “zx” es la desviación estándar de la variable uno, “zy” es la desviación estándar de la variable dos y “N” es número de datos.

Interpretación del coeficiente de correlación de Karl Pearson

El coeficiente de correlación de Pearson tiene el objetivo de indicar cuán asociadas se encuentran dos variables entre sí por lo que:

**Correlación menor a cero:** Si la correlación es menor a cero, significa que es negativa, es decir, que las variables se relacionan inversamente.

Cuando el valor de alguna variable es alto, el valor de la otra variable es bajo. Mientras más próximo se encuentre a -1, más clara será la covariación extrema. Si el coeficiente es igual a -1, nos referimos a una correlación negativa perfecta.

**Correlación mayor a cero:** Si la correlación es igual a +1 significa que es positiva perfecta. En este caso significa que la correlación es positiva, es decir, que las variables se correlacionan directamente.

Cuando el valor de una variable es alto, el valor de la otra también lo es, sucede lo mismo cuando son bajos. Si es cercano a +1, el coeficiente será la covariación.

**Correlación igual a cero:** Cuando la correlación es igual a cero significa que no es posible determinar algún sentido de covariación. Sin embargo, no significa que no exista una relación no lineal entre las variables.

Cuando las variables son independientes significa que estas se encuentra correlacionadas, pero esto nos significa que el resultado sea verdadero.

Ventajas y desventajas del coeficiente de correlación de Pearson

Entre las principales ventajas del coeficiente de correlación de Karl Pearson se encuentran:

- El valor es independiente de cualquier unidad que se utiliza para medir las variables.
- Si la muestra es grande, es más probable la exactitud de la estimación.

Alguna de las desventajas del coeficiente de correlación son:

- Es necesario las dos variables sean medidas a un nivel cuantitativo continuo.
- La distribución de las variables deben ser semejantes a la curva normal.

## Instrumento de recolección de datos

Se utilizará un formulario para tabular los datos colectados de los registros del departamento de bacteriología, crear un número de identificación individual y tabular los resultados en una hoja de datos de Microsoft Excel.

	<b>INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS</b>	
<b>Tema: Uso temprano de antibióticos empíricos en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana en Hospital nacional de niños Benjamín Bloom 01 enero 2014 – 31 diciembre 2018</b>		
<b>Investigador: Dr. Ever Samuel Alvarez Rodriguez</b>		
<b>Número de identificación del paciente: _____</b>		
<b>Temperatura del paciente:</b>		
0 puntos	1 punto	
<39.5°C	>39.9°C	
<b>Purpura:</b>		
0 puntos	2 punto	
No	Si	
<b>Signos neurologicos</b>		
0 puntos	1 punto	
No	Si	
<b>Proteinorraquia (Mg/Dl)</b>		
0 puntos	1 punto	2 puntos
<90	90 - 140	>140
<b>Glucorraquia (Mg/Dl)</b>		
0 puntos	1 punto	2 puntos
>35	35 - 20	<20
<b>Leucocitos/mm<sup>3</sup> en liquido cefalorraquideo</b>		
0 puntos	1 punto	2 puntos
<1000	1000 - 4000	>4000
<b>Porcentaje de polimorfonucleares en liquido cefalorraquideo</b>		
0 puntos	1 punto	
<60	>60	
<b>Leucocitos en sangre</b>		
0 puntos	1 punto	
<15000	>15000	
<b>total de puntos: _____</b>		
<b>Clasificación según Escala de Boyer: _____</b>		

## Bibliografía

1. Muñoz Castellón, S., De Pardo Ghetti, E., Mamani Ortiz, Y., Rojas Salazar, E. and Rocha Choque, M. (2015). Validez del Score de Boyer para el diagnóstico diferencial de meningitis bacteriana y no bacteriana en niños del Hospital Manuel Ascencio Villarreal. Cochabamba, Bolivia. Cochabamba, Colombia.
2. Viallon, A., Botelho-Nevers, E. and Zeni, F. (2016). Clinical decision rules for acute bacterial meningitis: current insights. Saint-Etienne, France.
3. Scarborough M, T. (2009). Diagnóstico y tratamiento de la meningitis bacteriana aguda.
4. Baquero Artigao, F., Vecino López, R. and del Castillo Martín, F. (2018). Meningitis bacteriana. La Paz, Madrid.
5. Rodrigo Blamey, D. (2014). Meningitis bacteriana aguda. Revista Médica Clínica Las Condes, 25(3), pp.534-540.
6. Pérez Martínez, A., Molina Cabañero, J., Quintero Calcaño, V., de Vicente Aymat, A. and de la Torre Espí, M. (2001). Utilidad del score de Boyer modificado para el diagnóstico diferencial de las meningitis bacterianas y víricas. Anales de Pediatría, 55(1), pp.15-19.
7. Scott Smith, D. and Bronze, M. (2018). Bacterial Meningitis Empiric Therapy: Empiric Therapy Regimens. [online] Emedicine.medscape.com. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1953067-overview> [Accessed 16 Oct. 2018].
8. Scott Smith, D. and Bronze, M. (2018). Bacterial Meningitis Empiric Therapy: Empiric Therapy Regimens. [online] Emedicine.medscape.com. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1953067-overview> [Accessed 16 Oct. 2018].
9. Rodríguez, M. (2013). Meningitis bacteriana aguda. Revista de Neuro-Psiquiatría, 66(1), p.27.

10. van de Beek, D., Brouwer, M., Thwaites, G. and Tunkel, A. (2015). Meningitis bacteriana, avances terapeuticos. In: Pumeningitis bacterianaed. Londres, Inglaterra.
11. Ramos Lizana, J., Vázquez López, M., de Cea Crespo, J., Zanotta Alfieri, R., González Vergaz, A., Carrasco Marina, L., Bracamonte Bermejo, T. and Arregui Sierra, A. (1996). Score para el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y viral. Madrid, España.
12. Medicina Legal de Costa Rica (2016). Meningitis bacteriana y viral, revision bibliografica. San José, Costa Rica.
13. González Pérez, J. (2018). Meningitis agudas en niños: diagnóstico diferencial entre meningitis bacterianas y víricas y sus implicaciones. Zaragoza, España.
14. Revista Cubana de medicina (2008). Tratamiento de la meningitis bacteriana. Habana, Cuba.