



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

ANÁLISIS CLÍNICO Y BACTERIOLÓGICO DE MENINGITIS
NEUMOCÓCICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS ANTES Y
DESPUÉS DE LA INTRODUCCIÓN DE VACUNAS CONJUGADAS
ANTINEUMOCÓCICAS EN LIMA, PERÚ

CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL ANALYSIS OF PNEUMOCOCCAL
MENINGITIS IN PEDIATRIC AND ADULT PATIENTS BEFORE AND
AFTER THE INTRODUCTION OF PNEUMOCOCCAL CONJUGATE
VACCINES IN LIMA, PERU

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

AUTOR

OLINDA NICOLE TORRES GARCIA

ASESOR

THERESA JEAN OCHOA WOODSELL

CO-ASESOR

BRAYAN ENRIQUE GONZALES JAIMES

LIMA - PERÚ

2026

JURADO

Presidente: DRA. CORALITH MARLINDA GARCIA APAC

Vocal: DR. EDDIE ALESSANDRO ANGLES YANQUI

Secretario: DR. ROGER ANTONIO HERNANDEZ DIAZ

Fecha de Sustentación: 26 de febrero de 2026

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TESIS

ASESOR

DRA. THERESA JEAN OCHOA WOODSELL

Departamento de Clínicas Médicas – Sección Pediatría

ORCID: 0000-0002-3227-3906

CO-ASESOR

MG. BRAYAN ENRIQUE GONZALES JAIMES

Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt

ORCID: 0000-0002-3059-6736

DEDICATORIA

Me gustaría dedicar el presente trabajo a mis padres y hermanos por su respaldo constante y ejemplo de esfuerzo y perseverancia, que ha guiado cada etapa de mi formación

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a mis asesores por su guía, motivación y apoyo durante el desarrollo de esta investigación

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Estudio autofinanciado

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

El egresado:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	TORRES GARCIA OLINDA NICOLE

Pertenecientes al programa de la **CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA**, autor del trabajo titulado: **ANÁLISIS CLÍNICO Y BACTERIOLÓGICO DE MENINGITIS NEUMOCÓCICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS ANTES Y DESPUÉS DE LA INTRODUCCIÓN DE VACUNAS CONJUGADAS ANTINEUMOCÓCICAS EN LIMA, PERÚ** el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO** bajo la modalidad de **TESIS**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	OCHOA WOODSELL THERESA JEAN	MEDICINA	ASESOR
2.	GONZALES JAIMES BRAYAN ENRIQUE	MEDICINA	CO-ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **19 %**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **trn:oid::1:3498497199**; fecha de entrega: **05-03-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 05 de marzo del 2026.**

Firma del asesor
N° DNI: 25304360
ORCID: 0000-0002-3227-3906

Firma del Co-asesor
N° DNI: 70033629
ORCID: 0000-0002-3227-3906



TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	OBJETIVOS	4
III.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	5
IV.	RESULTADOS.....	9
V.	DISCUSIÓN.....	14
VI.	CONCLUSIONES.....	22
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
VIII.	TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS.....	28

ANEXOS

RESUMEN

Antecedentes: La introducción de las vacunas conjugadas neumocócicas (PCV) ha disminuido significativamente la prevalencia de la enfermedad invasiva. Sin embargo, la aparición de nuevos serotipos posvacunales puede influir en las manifestaciones clínicas y la resistencia antibiótica de meningitis. **Objetivo:** Determinar las características clínicas y bacteriológicas de meningitis neumocócica en pacientes de Lima antes y después de la introducción de PCVs. **Material y métodos:** Análisis secundario de base de datos en pacientes con meningitis neumocócica confirmada, definida por aislamiento de *S. pneumoniae* del LCR o hemocultivo positivo con signos y síntomas neurológicos. Los datos se obtuvieron de tres estudios de vigilancia pasiva de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en Lima: ENI1 [2006-2008, pre-PCV7]; ENI2 [2009-2011, post-PCV7] y ENI3 [2016-2019, post-PCV13]. **Resultados:** Se incluyeron 120 pacientes (41-ENI1, 35-ENI2 y 44-ENI3). 75 fueron pediátricos y de estos 63% lactantes (<2a). La letalidad fue de 36% (32/88). La resistencia a penicilina aumentó de 45% (ENI1) a 66% (ENI3), con resistencia de 54% en adultos y 51% en niños en los tres estudios. La no-susceptibilidad a ceftriaxona permaneció elevada, 23%, 21% y 14% entre estudios, incluyendo 12% en adultos y 23% en niños. El serotipo 14 disminuyó de 22% a 0%, el 19F de 15% a 0% y el 6B de 22% a 2%, entre ENI-1 y ENI-3, respectivamente. Contrariamente, el serotipo 6C aumentó de 0% a 18% y el 19A de 7% a 11% entre ENI-1 y ENI-3, respectivamente. **Conclusiones:** Se evidenció que a pesar de la introducción de las PCVs en el Perú, la meningitis neumocócica sigue estando asociada a elevadas tasas de morbimortalidad y la resistencia a penicilina y ceftriaxona persiste alta, destacando la necesidad de continuar monitoreando la resistencia y la distribución de los serotipos.

Palabras clave: meningitis neumocócica, *Streptococcus pneumoniae*, vacuna neumocócica conjugada.

ABSTRACT

Background: The introduction of conjugate pneumococcal vaccines (PCV) has significantly decreased the prevalence of invasive disease. However, the disruption of new serotypes in the post-vaccine era may influence the clinical presentations and antibiotic resistance of meningitis cases. **Objective:** To determine the clinical and bacteriological features of pneumococcal meningitis in patients from Lima before and after the introduction of PCVs. **Material and methods:** A secondary database analysis was conducted on patients with confirmed pneumococcal meningitis, defined by isolation of *S. pneumoniae* from CSF or a positive blood culture with neurological signs and symptoms. Data were obtained from three passive surveillance studies of invasive pneumococcal disease (IPD) in Lima: IPD1 [2006-2008, pre-PCV7]; IPD2 [2009-2011, post-PCV7] and IPD3 [2016-2019, post-PCV13]. **Results:** 120 patients were included [41 (IPD1), 35 (IPD2) and 44 (IPD3)]. 75 were pediatric patients, of whom 63% were infants (<2y). The lethality was 36% (32/88). Penicillin resistance increased from 45% (IPD1) to 66% (IPD3), with 54% resistance among adults and 51% among children across the three studies. Non-susceptibility to ceftriaxone remained high, 23%, 21% and 14% across studies, including 12% in adults and 23% in children. Serotype 14 decreased from 22% to 0%, 19F from 15% to 0% and 6B from 22% to 2% between IPD1 and IPD3, respectively. Conversely, serotype 6C increased from 0% to 18% and 19A from 7% to 11% between IPD1 and IPD3, respectively.

Conclusions: It was observed that despite PCV introduction in Peru, pneumococcal meningitis remains associated with high morbidity and mortality rates and resistance to penicillin and ceftriaxone remains elevated, highlighting the need to continue monitoring resistance and serotype distribution.

Keywords: pneumococcal meningitis, *Streptococcus pneumoniae*, PCV.

I. INTRODUCCIÓN

La meningitis (MEC) es una enfermedad que se define como la inflamación de las meninges que recubren el cerebro y la médula espinal. Presenta una gran variedad etiológica, siendo la meningitis bacteriana la forma más grave debido a su asociación con elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, tanto en países de altos como bajos ingresos (1,2,3).

Alrededor del 20% de las personas afectadas por meningitis bacteriana desarrolla complicaciones a largo plazo, como pérdida auditiva, ceguera, déficits neurológicos focales (4,5), deterioro cognitivo y debilidad motora o parálisis (6,7); esto genera una considerable carga de enfermedad tanto para los individuos como para los sistemas de salud.

La meningitis bacteriana puede evolucionar rápidamente y ocasionar la muerte en un tan corto plazo como 24 horas (4). De acuerdo con estimaciones globales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) correspondientes al año 2019, se notificaron 2.5 millones de casos de meningitis a nivel mundial, de los cuales 1.6 millones fueron de etiología bacteriana responsables de aproximadamente 240, 000 muertes (4).

Una revisión sistemática y metaanálisis publicados en 2024 evaluaron la distribución etiológica de la meningitis bacteriana durante un periodo de 80 años e identificaron a *Streptococcus pneumoniae* como el agente causal más frecuente desde el año 2001, representando actualmente el 46% de todos los casos, seguido de *Neisseria meningitidis* con un 32% (8). Adicionalmente, otra revisión sistemática realizada en 204 países determinó que, en 2019, *Streptococcus*

pneumoniae fue el principal agente causal de muertes por meningitis en todas las edades, representando el 18% (3).

La epidemiología de la meningitis neumocócica puede variar significativamente de acuerdo con la distribución geográfica, serotipos prevalentes y cobertura vacunal; no obstante, la implementación de las vacunas conjugadas contra el neumococo (PCV) ha demostrado ser la intervención más eficaz en la reducción de casos de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) a nivel global (5,9). Por lo cual, la vacunación sigue siendo uno de los objetivos más importantes de la OMS para combatir la meningitis en el 2030 (10).

La primera vacuna conjugada contra *S. pneumoniae* en ser licenciada fue la PCV7, brindando protección contra siete serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), la segunda fue la PCV10 contra diez serotipos (PCV7 + 1, 5, 7F) y la tercera fue la PCV13 contra trece serotipos (PCV10 + 3, 6A, 19A). Actualmente, se cuenta también con la PCV15 (PCV13+ 22F, 33F) y la PCV20 (PCV15 + 8, 10A, 11A, 12F, 15BC) (11). Para fines del 2020, las vacunas conjugadas han sido incluidas en 151 Estados Miembros de la OMS (12). En el Perú, la primera vacuna en ser introducida fue la PCV7 en el 2009, seguida de la PCV10 en el 2011 y la PCV13 en el 2015 (13); finalmente, a mediados del 2025, se incluyó a la PCV20 en el esquema nacional de vacunación (14), sin embargo, a la fecha aún no está en uso en el sector público.

La introducción de las vacunas conjugadas ha traído consigo una reducción de los casos de ENI causados por los serotipos vacunales; no obstante, las tasas de ENI permanecen elevadas y esto se podría explicar por el reemplazo de serotipos vacunales, lo cual limita el impacto de las vacunas en la incidencia de enfermedad

(15,16). Para tratar de contrarrestar el efecto del reemplazo de serotipos y una adecuada prevención de meningitis, se están desarrollando nuevos modelos de vacunas (17,18), por lo que es importante conocer los serotipos prevalentes según cada zona geográfica.

En Perú, el Grupo Peruano de Investigación en Neumococo (GPIN) ha realizado tres estudios de vigilancia pasiva de ENI: ENI-1 (2006-2008), ENI-2 (2009-2011) y ENI-3 (2016-2019) (19). Estos estudios fueron realizados con el objetivo de determinar la distribución de serotipos y la resistencia antibiótica de *S.pneumoniae* posintroducción de las PCVs. De los resultados obtenidos, se conoce que los serotipos más frecuentes en el ENI-2 de adultos fueron el 19F y el 23F (20). Asimismo, se conoce que aún después de la introducción de la PCV13, el serotipo 19A sigue siendo el más prevalente en niños con ENI (19).

La meningitis neumocócica presenta altas tasas de morbimortalidad, por lo que es necesario comprender la potencial influencia de la vacunación en la clínica, la epidemiología y la distribución de los serotipos circulantes. En la actualidad, no existen datos regionales que nos permitan conocer los serotipos asociados a meningitis neumocócica pre- y posintroducción de las PCVs, la influencia en la resistencia antibiótica y la epidemiología en el Perú. Este conocimiento es fundamental para evaluar el potencial impacto de las PCVs implementadas y adaptar las estrategias de salud pública. Es por esto que el presente estudio tiene como objetivo principal determinar las características clínicas y bacteriológicas de la meningitis neumocócica en pacientes pediátricos y adultos antes y después de la introducción de vacunas conjugadas antineumocócicas en Lima, Perú.

II. OBJETIVOS

Objetivo general

1. Determinar las características clínicas y bacteriológicas de la meningitis neumocócica en pacientes pediátricos y adultos antes y después de la introducción de vacunas conjugadas antineumocócicas en Lima, Perú.

Objetivos específicos

1. Describir y comparar las características clínicas y bacteriológicas de la meningitis neumocócica en pacientes pediátricos y adultos.
2. Determinar los cambios en los perfiles de resistencia antibiótica de *Streptococcus pneumoniae* aislados en casos de meningitis neumocócica.
3. Describir la frecuencia de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* causantes de meningitis y los cambios en la frecuencia de los serotipos vacunales en la población pediátrica y adulta posintroducción de vacunas conjugadas antineumocócicas.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo tipo serie de casos, basado en un análisis secundario de casos confirmados de meningitis neumocócica en población pediátrica y adulta. Los datos se obtuvieron a partir de los registros clínicos de los estudios multicéntricos de vigilancia pasiva de enfermedad neumocócica invasiva (ENI-1, ENI-2 y ENI-3), realizados en Lima, Perú, cuyo objetivo fue describir las características epidemiológicas, la sensibilidad a los antibióticos y la distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. El estudio ENI-1 se desarrolló en población pediátrica en 11 hospitales públicos (Instituto Nacional de Salud del Niño, Hospital de Emergencias Pediátricas, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé, Hospital Daniel A. Carrión, Hospital María Auxiliadora, Hospital Hipólito Unanue, Hospital Arzobispo Loayza, Hospital Edgardo Rebagliati, Hospital Guillermo Almenara y Hospital Sabogal) y 5 laboratorios privados (Blufstein, MedLab, AngloLab, Roe y Suiza Lab), entre los años 2006 y 2008, preintroducción de la PCV7 (21). El estudio ENI-2 se llevó a cabo tanto en la población pediátrica como adulta en los mismos 11 hospitales públicos y 5 laboratorios privados, entre los años 2009 y 2011, posintroducción de la PCV7 (13). Finalmente, el estudio ENI-3 se realizó tanto en niños como en adultos en 6 hospitales (Instituto Nacional de Salud del Niño, Hospital de Emergencias Pediátricas, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé, Hospital Daniel A. Carrión, Hospital Edgardo Rebagliati) y 6 clínicas y laboratorios privados (Blufstein, MedLab, AngloLab, Roe, Suiza Lab y Laboratorio de la Clínica

Delgado), entre los años 2016 y 2019 posintroducción de la PCV13 (19). Al haber sido estudios de vigilancia pasiva, cada establecimiento notificó al GPIN el hallazgo de cultivo positivo para *S. pneumoniae* y el grupo de investigación corroboró la muestra de cultivo y le realizó las pruebas para determinar el serotipo y la resistencia antimicrobiana, posteriormente, se revisaron las historias clínicas para recopilar la información pertinente; no obstante, en el caso de los laboratorios, los datos clínicos estuvieron incompletos, lo cual fue una limitación.

B. Selección de participantes

La población de estudio la conforman los pacientes de todas las edades incluidos en los estudios ENI-1, ENI-2 y ENI-3 que cumplieron con la definición de caso de meningitis neumocócica; ningún participante fue excluido.

C. Definición de caso

Definición de meningitis neumocócica: Pacientes con cultivo positivo a *S.pneumoniae* mediante el crecimiento bacteriano de muestras del líquido cefalorraquídeo (LCR) o diagnóstico clínico de meningitis con aislamiento de *S.pneumoniae* en sangre. Esta definición de caso es la misma que la considerada en los estudios principales (13, 19, 21, 22), donde el diagnóstico clínico fue determinado por el médico tratante en su momento. Asimismo, es la definición recomendada por la OMS para estudios microbiológicos (10). En la presente investigación, no se ha asignado el diagnóstico de meningitis debido a que en la base de datos usada, los participantes ya contaban con el diagnóstico establecido según los criterios mencionados anteriormente.

D. Variables del estudio

La definición operacional de las variables se ha detallado en el Anexo 1.

E. Procesamiento y análisis estadístico

En el presente estudio se incluyó a la totalidad de los pacientes con diagnóstico de meningitis neumocócica identificados durante el periodo de realización de los tres estudios, con una población total de 120 participantes; ningún muestreo fue realizado. Posterior a la aprobación del protocolo por el Comité Institucional de Ética e Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), se utilizó la base de datos de los estudios previos ENI-1, ENI-2 y ENI-3, la cual se encuentra recopilada en un Excel. Dicha información fue transferida a una base de datos en STATA v19 para su análisis y procesamiento; seguidamente, se realizó una limpieza y depuración de datos con la finalidad de eliminar información repetida o incompleta.

Para describir las variables categóricas se reportaron tanto frecuencias relativas como absolutas. De igual manera, las variables numéricas han sido descritas empleando medidas de tendencia central dependiendo de la distribución de las mismas; medias \pm DE en las variables con distribución normal y medianas y rango intercuartílico (RIQ) para las variables que no presentaron distribución normal. Para el análisis bivariado, se realizaron pruebas paramétricas como T-student, ANOVA o Chi-cuadrado (χ^2); y pruebas no paramétricas como Mann-Whitney U Test, Kruskal-Wallis o Exacta de Fisher, dependiendo de las distribuciones de las variables y supuestos de las pruebas de hipótesis.

F. Aspectos éticos

El protocolo ha sido registrado en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT) con registro N° 216295 y cuenta con

la aprobación del Comité Institucional de Ética de Humanos (CIEI) de la UPCH. Por la naturaleza del estudio, análisis secundario de una base de datos de estudios previos, que en su ejecución contaron con la aprobación tanto del Comité de Ética de la UPCH como de cada hospital participante, no existe mayor riesgo de participación, pues no se realizó intervención ni contacto alguno con los pacientes y/o familiares.

El autor principal ha tenido acceso exclusivo a la base de datos recolectada de los tres estudios para el análisis de la información requerida. Asimismo, la identidad de los participantes no ha sido revelada, ya que en los estudios previos se asignaron códigos a cada paciente sin identificación personal y solo se ha tenido acceso a dichos códigos.

IV. RESULTADOS

Un total de 120 casos de meningitis por *Streptococcus pneumoniae* fueron identificados durante los tres periodos: ENI-1 pre-PCV7 (41 casos), ENI-2 post-PCV7 (35 casos) y ENI-3 post-PCV13 (44 casos). De los casos identificados, los adultos representaron el 37% (44/119) y los pediátricos, el 63% (75/119); en un paciente no se registró el dato de la edad (Tabla 1). El 59,7% de los casos fue representado por el sexo masculino. En la población pediátrica, los lactantes (<2a) representaron el 62,7% y en la población adulta, los adultos mayores (>60a) representaron el 47,7% (Tabla 1). Adicionalmente, el 73,6% de los pacientes presentaron alguna comorbilidad, tomando en cuenta los estudios ENI-2 y ENI-3, debido a que en ENI-1 no se registró dicha información (Tabla 1). Por otro lado, el 76,5% de las cepas fueron aisladas de líquido cefalorraquídeo y el 23,5% de hemocultivo (Tabla 1); no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de estas variables entre los 3 estudios.

Respecto a la vacunación, en el primer estudio, previa introducción a la PCV7, ningún paciente estaba vacunado; en el segundo estudio, posintroducción de la PCV7, un 5,8% fue vacunado y en el 42,9%, el dato no fue registrado. En el tercer estudio, posintroducción de la PCV13, el 31,9% había sido vacunado (vacunación completa, vacunación incompleta y vacunación sin el dato del número de dosis); de los cuales el 57,1% había recibido la PCV13, el 28,6% la PCV10 y el 14,3% la PCV7 (Tabla 1). Por su parte, para el cálculo de la letalidad, solo se contó con datos de 88 pacientes, de los cuales se obtuvo una letalidad global de 36,4% en los tres periodos de estudio (Tabla 1).

Al comparar las características clínicas y demográficas entre la población adulta y pediátrica, se registró que la mediana de edad fue de 59,5 años (RIQ: 48–73) en los adultos y de 1 año (RIQ: 0–5) en la población pediátrica. Por otro lado, se observó una mayor frecuencia de comorbilidades en los adultos (92,6%), en comparación con la población pediátrica (53,9%), diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p=0,001$) (Tabla 2).

Con respecto a las manifestaciones clínicas, los signos y síntomas no fueron recolectados de manera sistemática en los tres estudios; sin embargo, entre la información disponible, lo más frecuente en ambas poblaciones fueron tanto el trastorno del sensorio como la fiebre. Asimismo, las convulsiones y los vómitos fueron más frecuentes en la población pediátrica, mientras que la cefalea y los signos meníngeos predominaron en los adultos (Tabla 2).

Entre las complicaciones observadas, en los pacientes adultos las más frecuentes fueron el ingreso a UCI (52,2%) y sepsis (38,1%); en tanto que, en la población pediátrica, fueron el ingreso a UCI (56,0%) y las complicaciones neurológicas (50,0%). Cabe resaltar que varios pacientes presentaron más de una complicación simultáneamente (Tabla 2). Adicionalmente, las complicaciones neurológicas incluyeron hipertensión endocraneal descompensada, accidente cerebrovascular isquémico, hemiparesia, hidrocefalia y absceso cerebral, entre otras (Recuadro 1).

En relación a la letalidad, como se mencionó anteriormente, para el cálculo solo se contaron con datos de 28 adultos y 60 pediátricos, de los cuales los adultos presentaron una letalidad de 57,1%, mientras que en la población pediátrica este porcentaje fue menor con un 26,7% ($p < 0,01$) (Tabla 2). Sumado a esto, la letalidad

mostró una distribución heterogénea dentro de cada grupo etario, teniendo tasas más elevadas en la población adulta con un 64,3% en los adultos (>18-60a) y un 50,0% en los adultos mayores; mientras que en la población pediátrica, los lactantes presentaron la mayor letalidad (36,8%), seguidos de los preescolares (20,0%) y el grupo de escolares y adolescentes, quienes no presentaron defunciones (0%). Las diferencias observadas de la letalidad entre los grupos etarios fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$) (Tabla 3).

En cuanto a las características laboratoriales del LCR, se contaron con datos escasos; sin embargo, dentro de la información recopilada se tiene que la mediana del recuento leucocitario fue de 161 células/mm³ en la población adulta y de 200 células/mm³ en la población pediátrica. A su vez, el predominio de polimorfonucleares (PMN) se observó en el 71,4% de los adultos y en el 100,0% de los pacientes pediátricos. En relación con la concentración proteica, el 85,0% de los adultos y el 56,0% de los pacientes pediátricos presentaron valores superiores a 150 mg/dL. Asimismo, el 90,5% de los adultos y el 84,0% de la población pediátrica presentaron concentraciones de glucosa inferiores a 45 mg/dL. Finalmente, en la tinción de Gram, se identificaron diplococos Gram positivos en el 75,0% de la población adulta y en el 69,6% de la población pediátrica (Tabla 4).

En lo referente a la resistencia antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* en los tres periodos de estudio, la resistencia a penicilina mostró un incremento significativo, pasando de 45,0% en el estudio ENI-1 y 39,3% en ENI-2 a 65,9% en ENI-3 ($p=0,05$). La no-susceptibilidad (resistente e intermedio) a ceftriaxona se mantuvo elevada a lo largo de los estudios, con valores de 22,5%, 21,4% y 13,7%, respectivamente (Tabla 5). Por otro lado, la susceptibilidad a vancomicina,

rifampicina y levofloxacino fue del 100% en los tres estudios; adicionalmente, durante el estudio ENI-3 se evaluó la susceptibilidad a linezolid, la cual fue también del 100% (Tabla 5).

Al analizar la resistencia antimicrobiana neumocócica según el grupo etario, se observó que la resistencia a penicilina fue comparable entre la población adulta y la pediátrica, con tasas de 53,7% y 50,7%, respectivamente (Tabla 6). En contraste, la no-susceptibilidad a ceftriaxona fue mayor en la población pediátrica (22,5%) que en la adulta (12,2%). Adicionalmente, la sensibilidad a vancomicina fue del 100% en ambas poblaciones (Tabla 6). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la resistencia antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* entre la población adulta y pediátrica (Tabla 6).

En cuanto a la distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* causantes de meningitis, se logró identificar el serotipo de las 120 muestras y se observó que la distribución de los serotipos varía entre cada estudio, teniendo así que el serotipo 14 disminuyó de 22% a 0%, el 19F de 14,6% a 0% y el 6B de 22% a 2,3%, entre los estudios ENI-1 y ENI-3, respectivamente. Por el contrario, el serotipo 6C aumentó de 0% a 18,2% y el 19A de 7,3% a 11,4% entre ENI-1 y ENI-3, respectivamente (Tabla 7).

Con respecto a la distribución de los serotipos vacunales, los serotipos circulantes incluidos en las PCV7 y PCV10 han ido disminuyendo en los tres estudios. De este modo, los serotipos incluidos en la PCV7 disminuyeron de 68,3% (pre-PCVs) a 6,8% (post-PCV13) y los incluidos en la PCV10 disminuyeron de 73,2% (pre-PCVs) a 11,4% (post-PCV13) (Figura 1). Además, los serotipos no incluidos en la PCV13 aumentaron de un 19,5% (pre-PCVs) a un 70,5% (post-

PCV13) (Figura 1). A su vez, los serotipos más frecuentes post-PCV13 tanto en adultos como en niños fueron el 19A y los no incluidos en la PCV13; adicionalmente, el serotipo 3 también fue frecuente en adultos (Recuadro 2). Finalmente, los serotipos 6C y 3 fueron los asociados a mayores tasas de mortalidad en el periodo post-PCV13, representando un 20,0% cada uno (Gráfico 2).

V. DISCUSIÓN

La meningitis por *Streptococcus pneumoniae* continúa siendo una de las principales causas de meningitis bacteriana a nivel mundial y se asocia a elevadas tasas de morbimortalidad, particularmente en lactantes, adultos mayores y personas con comorbilidades. En el presente estudio se analizaron 120 casos de meningitis neumocócica a lo largo de tres periodos de vigilancia (pre-PCV7, post-PCV7 y post-PCV13), evidenciándose que, a pesar de la introducción progresiva de las vacunas conjugadas, la enfermedad mantiene una alta letalidad e importante carga de complicaciones.

En el presente estudio, se alcanzó una letalidad global de 36,4%, con un 57,1% en la población adulta y un 26,7% en la población pediátrica; los lactantes presentaron la mayor letalidad dentro de su grupo etario (36,8%). Estos valores son superiores a los reportados en países de altos ingresos donde la letalidad por meningitis neumocócica alcanza un 26,9% en adultos, 14,4% en niños y 31,4% en neonatos (8). No obstante, los resultados son comparables a los descritos en países de medianos y bajos ingresos donde las tasas de letalidad alcanzan el 34,5% en adultos, 33,4% en niños y 43,2% en neonatos (8). En Latinoamérica, se registran tasas globales de letalidad por meningitis neumocócica de 23% en pacientes de alto riesgo con ENI (23), y estudios realizados en Uruguay indican tasas específicas de letalidad de 31% en niños (24). En Perú, reportes previos del GPIN (ENI-1 y ENI-2) en pacientes pediátricos han mostrado una letalidad similar en meningitis con valores globales de 33% y de 45% en lactantes, específicamente (22); lo que sugiere que los lactantes siguen siendo el grupo más afectado dentro de la población pediátrica.

Los adultos presentaron una letalidad mayor que la de la población pediátrica (57,1% vs 26,7%), así como una mayor frecuencia de complicaciones; esto podría estar relacionado con la presencia de comorbilidades, ya que el 92,6% de los adultos presentó al menos una comorbilidad, mientras que en los pediátricos esta cifra fue del 53,9%; estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Además, estos hallazgos son consistentes con la literatura internacional, donde se describe que los adultos, especialmente aquellos mayores de 60 años, presentan un peor pronóstico con respecto al desarrollo de meningitis debido a la mayor prevalencia de comorbilidades, diagnóstico tardío y menor capacidad de respuesta inmunológica (23, 25, 26). Adicionalmente, la población adulta presenta menores tasas de cobertura vacunal contra los serotipos de neumococo.

Respecto a las complicaciones, la más frecuente fue el ingreso a UCI seguido por sepsis y complicaciones neurológicas, siendo estas últimas registradas en el 34,8% de adultos y 50,0% de la población pediátrica. En Francia, un estudio multicéntrico de pacientes adultos admitidos a la UCI por meningitis neumocócica encontró que las complicaciones neurológicas más frecuentes fueron el accidente cerebrovascular isquémico (29%), edema cerebral (18%), hidrocefalia y absceso cerebral (6%) (27). De igual manera, un estudio en España encontró que las principales secuelas neurológicas en niños <5a fueron la hipoacusia; la hidrocefalia, la hemiparesia y el retraso psicomotor (28); estos hallazgos son consistentes con lo reportado en el presente estudio (Recuadro 1). Asimismo, una revisión sistemática y metaanálisis realizada en Latinoamérica reportó que el 30% de los pacientes <1a con meningitis presentó complicaciones neurológicas (29).

Con respecto a las características laboratoriales del LCR, pese a la reducida cantidad de datos registrados, se encontró predominio de PMN en el 71,4% de los adultos y en el 100,0% de los pacientes pediátricos; además, el 85,0% de los adultos y el 56,0% de los pacientes pediátricos presentaron valores de proteínas superiores a 150 mg/dL. Estos resultados son congruentes con los de la literatura internacional donde se hace referencia al predominio de PMN y valores de proteína superiores a 100 mg/dL en pacientes con meningitis bacteriana (30, 31).

La resistencia antimicrobiana es otro de los principales hallazgos de este estudio, evidenciándose un incremento significativo de la resistencia a penicilina: 45,0% pre-PCV7 y 65,9% post-PCV-13; asimismo, la no-susceptibilidad a ceftriaxona se mantuvo elevada con valores de 23% pre-PCV7 y 14% post-PCV-13. A nivel mundial, se ha descrito una tendencia variable en la resistencia antimicrobiana tras la introducción de vacunas conjugadas; mientras que algunos países han reportado una disminución de cepas resistentes, otros han observado un aumento de la resistencia asociado a la circulación de serotipos no vacunales, especialmente el 19A (32,33).

En Israel, un estudio de meningitis neumocócica realizado en niños menores de 5 años, describió una reducción de la resistencia a penicilina del más del 80% posintroducción de vacunas [40.5% \pm 8.0% (pre-PCV) y 9.6% \pm 7.4% (post-PCV13)]; asimismo, los casos de resistencia a ceftriaxona desaparecieron en el periodo posvacunal [5,0% \pm 0,8% (pre-PCV) y 0,0% (post-PCV13)] (34). Por otro lado, en España, la no-susceptibilidad a cefotaxima fue de 27% (PCV7) a 8% (PCV13) y la resistencia a penicilina fue de 50% a 33%, respectivamente (28). En Estados Unidos, la resistencia a ceftriaxona disminuyó del 13% al 3% post-PCV13,

mientras que la resistencia a penicilina se mantuvo alrededor de 25% pre- y posvacunación, siendo el serotipo 19A el más comúnmente asociado a resistencia a penicilina y el responsable de todos los casos de no-susceptibilidad a ceftriaxona (32). El presente estudio muestra una coexistencia temporal entre el incremento del serotipo 19A y mayores tasas de resistencia antimicrobiana. En ese sentido, la emergencia de este serotipo podría contribuir a explicar las altas tasas de resistencia observadas; sin embargo, debido al diseño del estudio, no es posible afirmar que dicho serotipo sea el responsable directo del aumento observado en la resistencia. Adicionalmente, la ausencia en la disminución de la resistencia tras la introducción de la PCV13 podría estar relacionada al corto periodo de tiempo transcurrido entre su implementación y la realización del estudio ENI-3.

En Colombia, un estudio realizado para evaluar la resistencia de meningitis por *S.pneumoniae* pre- y post-PCV10, también encontró un aumento significativo de la resistencia a penicilina (4.5% a 40%) y a ceftriaxona (4.5% a 14%), especialmente relacionadas con el aumento del serotipo 19A tras la introducción de la PCV10, lo que motivó el cambio a la PCV13 en 2022 (33). En Perú, el GPIN ha reportado cifras de 31% de resistencia a penicilina y 17% a ceftriaxona en pacientes adultos hospitalizados por meningitis neumocócica (20).

La susceptibilidad de *S.pneumoniae* a vancomicina, rifampicina, levofloxacino y linezolid en casos de meningitis en los tres periodos de estudio concuerda con lo descrito en la literatura, confirmando su utilidad como opciones terapéuticas en escenarios de resistencia elevada (35). La persistente no-susceptibilidad a ceftriaxona observada en nuestra población resulta especialmente relevante, dado su rol central en el tratamiento de la meningitis bacteriana, por lo

que se resalta la importancia del inicio de tratamiento empírico con vancomicina y una cefalosporina de tercera generación en contextos de altas tasas de resistencia (35), como es el Perú.

Las diferencias observadas entre los grupos etarios en cuanto a resistencia antimicrobiana podrían explicarse por variaciones en la exposición a antibióticos, patrones de prescripción y circulación de serotipos específicos. La mayor resistencia a macrólidos en adultos podría estar asociada al uso frecuente de estos antibióticos en infecciones respiratorias según lo descrito en la literatura internacional (36).

En el presente estudio, los serotipos vacunales incluidos en la PCV-7 y la PCV-10 presentaron una marcada reducción y prácticamente desaparecieron en el periodo post-PCV13. Este fenómeno ha sido ampliamente descrito en estudios internacionales y regionales, donde se ha documentado una disminución de la circulación de los serotipos vacunales tras la introducción de las vacunas conjugadas. Sin embargo, de manera paralela, se observó un incremento significativo de los serotipos no vacunales como 6C, 24F y 38, fenómeno conocido como reemplazo de serotipos. No obstante, un hallazgo relevante también fue la emergencia de los serotipos 19A y 3 en el estudio ENI-3 pese a estar incluidos en la PCV13.

El proyecto PSERENADE (*Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation*), comisionado por la OMS que incluyó a 41 países, constituye uno de los análisis globales más amplios sobre la distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en los periodos post-PCV10 y post-PCV13. Entre los resultados destacan la marcada reducción de los serotipos 14, 6B, 19F y

23F y el reemplazo de serotipos no vacunales como el 24F, 15B/C, 8 y 22F (37). Asimismo, se destaca al serotipo 19A como uno de los principales causantes de ENI post-PCV13, principalmente en países donde se introdujo primero la PCV10 y luego la PCV13 (37); estos hallazgos son congruentes con los del presente estudio. En Estados Unidos, se observó una reducción significativa de meningitis neumocócica causada por los serotipos incluidos en la PCV13. El serotipo 19A que había emergido post-PCV7 y era una causa importante de meningitis pediátrica, presentó una gran disminución post-PCV13 (32). En España, se compararon los periodos PCV13 y PCV7 y se obtuvo una reducción del 67% de meningitis neumocócica causada por serotipos 19A, 3 y 6A; esta disminución fue predominante debido a la reducción del 83% de casos causados por el serotipo 19A (28); estos resultados contrarrestan los hallazgos del presente estudio respecto al serotipo 19A. En la presente investigación, la persistencia del serotipo 19A post-PCV13, probablemente se deba a que el estudio ENI-3 fue realizado únicamente 18 meses posintroducción de la PCV13, periodo posiblemente insuficiente para evidenciar cambios posvacunación.

En un metaanálisis realizado por Bardach et al. en poblaciones de alto riesgo de América Latina y el Caribe, se observó que los casos de ENI causados por los serotipos incluidos en la PCV10 se redujeron de un 68% a un 12%, y los de la PCV13, de un 80% a un 58% (23); no obstante, los serotipos 3 y 19A continúan contribuyendo de manera relevante a la carga de enfermedad (23). Asimismo, una revisión sistemática del 2016 que evalúa el impacto de la vacunación con la PCV10 y PCV13 en Latinoamérica, señaló que en Chile hubo una importante reducción de los serotipos vacunales asociados a ENI post-PCV10, particularmente de los

serotipos 4, 19F, 23F, 14, 6B, 18C y 1 (38). Por otro lado, en Uruguay, hubo una reducción de los serotipos 14 y 5 asociados a ENI post-PCV13 (38). Tanto en Colombia como en Brasil, el serotipo predominante asociado a ENI fue el 19A (39,40). Asimismo, específicamente en dos hospitales de Brasil, se obtuvo una reducción del 77% y 73% de meningitis neumocócica causada por serotipos vacunales en menores de 2 años (38). Mientras que un estudio realizado en Argentina entre los años 2013-2017 señaló que los serotipos asociados a meningitis en adultos corresponden a los serotipos 3 y 12F (41).

En Perú, un estudio transversal multicéntrico post-PCV13 en portadores nasofaríngeos <2a determinó que la proporción de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la PCV13 disminuyó del 59% (pre-PCV7) al 19% (post-PCV13) (42); adicionalmente, los serotipos más prevalentes en portadores fueron 15C, 19A y 6C en el periodo posvacunal (42). Post-PCV13, el serotipo 19A fue el más común entre los casos de niños hospitalizados con ENI en Perú, representando 49% de las cepas aisladas y asociado a mayores tasas de complicaciones. De igual modo, este serotipo registró mayores tasas de resistencia a múltiples antibióticos en comparación con otros serotipos (19).

Finalmente, un estudio realizado en Europa encontró que la efectividad de una dosis de PCV13 era de 65% y 83% contra los serotipos 3 y 19A, respectivamente, siendo los serotipos en los cuales la efectividad disminuía más rápido en el pasar del tiempo en comparación con los otros serotipos vacunales (43), esto junto con las coberturas vacunales subóptimas, podría explicar las altas tasas del serotipo 19A en Latinoamérica y sobretodo, en nuestro país.

La principal limitación del estudio es la base de datos original incompleta debido a que no se siguió una recolección sistemática en los tres periodos de estudio y los datos son basados en estudios previos de vigilancia pasiva. En el caso del estudio ENI-1, la ficha de datos fue más corta y no se incluyeron variables clínicas como la sintomatología y complicaciones, ni laboratoriales como los hallazgos en el LCR. De igual manera, se registró el dato de estatus de vacunación y tipo de vacuna recibida en un limitado número de participantes (100/120). Asimismo, el dato de la letalidad fue únicamente registrado en 88 participantes, lo que podría haber llevado a una sobreestimación de las tasas de letalidad observadas. Finalmente, debido a la naturaleza descriptiva del presente estudio, correspondiente a una serie de casos basada en un análisis secundario de datos provenientes de estudios previos, no es posible establecer asociaciones causales ni inferencias de causalidad, por lo que los hallazgos deben interpretarse únicamente como descripciones de frecuencia y patrones observados.

A pesar de las limitaciones, el presente estudio cuenta con un significativo tamaño muestral, representando el estudio más grande realizado en Perú sobre las complicaciones, la distribución de serotipos y la resistencia antibiótica de meningitis neumocócica pre- y posintroducción de vacunas conjugadas tanto en niños como en adultos; esto permite una orientación en el manejo empírico y las estrategias de prevención futuras. Por lo que, en base a los resultados, se recomienda realizar idealmente estudios de vigilancia activa; no obstante, debido a la limitación de recursos, continuar al menos con estudios de vigilancia pasiva para así monitorear la resistencia antimicrobiana y la distribución de los serotipos.

VI. CONCLUSIONES

1. Se evidenció que a pesar de la introducción de las vacunas conjugadas, la meningitis neumocócica sigue estando asociada a altas tasas de letalidad, con mayor porcentaje de letalidad en la población adulta que en la pediátrica.
2. Se determinó que post-PCV13, la resistencia a penicilina y no-susceptibilidad a ceftriaxona de las cepas de *S.pneumoniae* causantes de meningitis permanece elevada tanto en la población adulta como pediátrica.
3. Se identificó que la resistencia a penicilina en cepas de *S.pneumoniae* causantes de meningitis aumentó significativamente en el tiempo.
4. Se observó que post-PCV13, los serotipos vacunales de *S.pneumoniae* causantes de meningitis contenidos en la PCV-7 y PCV10 han disminuido casi en su totalidad, siendo reemplazados por serotipos no vacunales.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. van de Beek D, Brouwer MC, Hasbun R, Koedel U, Whitney CG, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Nov 3;2:16074.
2. Hasbun R. Progress and Challenges in Bacterial Meningitis: A Review. *JAMA*. 2022 Dec 6;328(21):2147–54.
3. GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2023 Aug;22(8):685–711.
4. World Health Organization (WHO). WHO launches first-ever guidelines on meningitis diagnosis, treatment and care [Internet]. Geneva: WHO; 2025 Apr 10 [cited 2026 Feb 3]. Available from: World Health Organization (WHO). WHO launches first-ever guidelines on meningitis diagnosis, treatment <https://www.who.int/es/news-room/10-04-2025-who-launches-first-ever-guidelines-on-meningitis-diagnosis--treatment-and-care>
5. McAlpine A, Sadarangani M. Meningitis vaccines in children: what have we achieved and where next? *Curr Opin Infect Dis*. 2019 Oct;32(5):510–516.
6. GBD 2016 Meningitis Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Dec;17(12):1061–82.
7. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 May;10(5):317–28.
8. van Ettehoven CN, Liechti FD, Brouwer MC, Bijlsma MW, van de Beek D. Global Case Fatality of Bacterial Meningitis During an 80-Year Period: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024 Aug 1;7(8):e2424802.
9. 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 Health*. 2018 Jul;6(7):e744–57.
10. World Health Organization. Defeating meningitis by 2030: a global road map. Geneva: World Health Organization; 2021. ISBN: 978-92-4-002640-7.

11. CDC. Pneumococcal Disease. 2024 [cited 2024 Oct 30]. Types of Pneumococcal Vaccines. Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccines/types.html>
12. Syrogiannopoulos GA, Michoula AN, Grivea IN. Global Epidemiology of Vaccine-preventable Bacterial Meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Dec 1;41(12):e525–9.
13. Luna-Muschi A, Castillo-Tokumori F, Deza MP, Mercado EH, Egoavil M, Sedano K, et al. Invasive pneumococcal disease in hospitalised children from Lima, Peru before and after introduction of the 7-valent conjugated vaccine. *Epidemiol Infect*. 2019 Jan;147:e91.
14. Ministerio de Salud (MINSA). Minsa aprueba la introducción de vacunas actualizadas contra el neumococo y VPH que brindan mayor protección [Internet]. Lima: Gobierno del Perú; 2025 Jul 18 [cited 2026 Feb 3]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/1211284-minsa-aprueba-la-introduccion-de-vacunas-actualizadas-contr-el-neumococo-y-vph-que-brindan-mayor-proteccion>
15. Koelman DLH, Brouwer MC, van de Beek D. Resurgence of pneumococcal meningitis in Europe and Northern America. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Feb;26(2):199–204.
16. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr;18(4):441–51.
17. Converso TR, Assoni L, André GO, Darrieux M, Leite LCC. The long search for a serotype independent pneumococcal vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2020 Jan;19(1):57–70.
18. Ramos-Sevillano E, Ercoli G, Felgner P, Ramiro de Assis R, Nakajima R, Goldblatt D, et al. Preclinical Development of Virulence-attenuated *Streptococcus pneumoniae* Strains Able to Enhance Protective Immunity against Pneumococcal Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Apr 15;203(8):1037–41.
19. Ochoa TJ, Del Águila O, Reyes I, Chaparro E, Castillo ME, Campos F, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in hospitalized children with invasive pneumococcal disease after the introduction of conjugated vaccines in Lima, Peru. *J Infect Public Health*. 2024 Jan;17(1):44–50.
20. Castro JD, Siccha SM, Egoavil M, Chaparro E, Hernandez R, Silva W, et al. Resistencia antibiótica y distribución de serotipos en cepas neumocócicas invasivas en adultos hospitalizados en Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017 Oct;34(4):633–41.

21. Ochoa TJ, Egoavil M, Castillo ME, Reyes I, Chaparro E, Silva W, et al. Invasive pneumococcal diseases among hospitalized children in Lima, Peru. *Rev Panam Salud Pública*. 2010 Aug;28:121–7.
22. Dávalos LF, Terrazas Y, Quintana A, Egoavil M, Sedano K, Castillo ME, et al. Características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas de meningitis neumocócica en pacientes pediátricos de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016;33(3):425-31.
23. Bardach A, Ruvinsky S, Ciapponi A, Alconada T, Brizuela M, Voto C, Roel M, Gagetti P. Burden and serotype distribution of invasive Pneumococcal disease among high-risk patients from Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2026 Feb;163:108247.
24. Pérez MC, Mota MI, Giachetto G, Sánchez Varela M, Galazka J, Gutierrez S, Varela A, Picón T, Algorta G. Pneumococcal Meningitis Before and After Universal Vaccination With Pneumococcal Conjugate Vaccines 7/13, Impact on Pediatric Hospitalization in Public and Nonpublic Institutions, in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Oct;36(10):1000-1001.
25. Armas-Tarrillo A, Cieza-Cruz EJ, Mancco-Taco MA, Orellana-Hidalgo LM, Vallejos-Estela A, Álvarez-Manrique V, et al. Bacterial meningitis in adults: a narrative review. *Salud Integral y Comunitaria*. 2025;3:186.
26. Wang AY, Machicado JD, Khoury NT, Wootton SH, Salazar L, Hasbun R. Community-acquired meningitis in older adults: clinical features, etiology, and prognostic factors. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Nov;62(11):2064-70.
27. Legouy C, Cornic R, Razazi K, Contou D, Legriel S, Garrigues E, Buiche P, Decavèle M, Benghanem S, Rambaud T, Aboab J, Esposito-Farèse M, Timsit JF, Couffignal C, Sonnevile R. Intracranial complications in adult patients with severe pneumococcal meningitis: a retrospective multicenter cohort study. *Ann Intensive Care*. 2024 Dec 19;14(1):182.
28. Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, Baquero-Artigao F, Hernández-Sampelayo T, Otheo E, Méndez C, Del Amo M, Balseiro C; HERACLES STUDY GROUP. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children. *Vaccine*. 2017 Aug 16;35(35 Pt B):4646-4651.
29. Ciapponi A, Elorriaga N, Rojas JI, Romano M, Martí SG, Bardach A, Ruvinsky S. Epidemiology of pediatric pneumococcal meningitis and bacteremia in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Sep;33(9):971-8.
30. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute

- bacterial meningitis in adults. *Lancet*. 2016 Dec 17;388(10063):3036-3047.
31. White AJ. Infectious Diseases. In: White AJ, editor. *The Washington Manual of Pediatrics*. 2nd ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer Health; 2016. p. 370.
 32. Olarte L, Barson WJ, Barson RM, Lin PL, Romero JR, Tan TQ, Givner LB, Bradley JS, Hoffman JA, Hultén KG, Mason EO, Kaplan SL. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis in US Children. *Clin Infect Dis*. 2015 Sep 1;61(5):767-75.
 33. Torres-Martínez C, Camacho-Moreno G, Patiño-Niño JA, Coronell Rodríguez W, Leal AL, Gámez GA. Pneumococcal Diseases in Colombia: Epidemiological Analysis Before and During the Universal Children Immunization against *Streptococcus pneumoniae* in the Light of a Vaccine Change in 2022. *Infectio*. 2024;28(1):33–44.
 34. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Greenberg D, Stein M, Megged O, Bar-Yochai A, Negari S, Dagan R; Israel Bacteremia and Meningitis Active Surveillance Group. Impact of pneumococcal conjugate vaccines introduction on antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* meningitis in children aged 5 years or younger, Israel, 2004 to 2016. *Euro Surveill*. 2018 Nov;23(47):1800081.
 35. Cabellos C, Guillem L, Pelegrin I, Tubau F, Ardanuy C, Gudiol F, Ariza J, Viladrich PF. Penicillin- and Cephalosporin-Resistant Pneumococcal Meningitis: Treatment in the Real World and in Guidelines. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Dec 20;66(12):e0082022.
 36. Barkai G, Greenberg D, Givon-Lavi N, Dreifuss E, Vardy D, Dagan R. Community prescribing and resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis*. 2005 Jun;11(6):829-37.
 37. Garcia Quesada M, Peterson ME, Bennett JC, Hayford K, Zeger SL, Yang Y, et al.; PSERENADE Team. Serotype distribution of remaining invasive pneumococcal disease after extensive use of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines (the PSERENADE project): a global surveillance analysis. *Lancet Infect Dis*. 2025 Apr;25(4):445–456.
 38. de Oliveira LH, Camacho LAB, Coutinho ESF, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C, et al. Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review. *PloS One*. 2016;11(12):e0166736.
 39. Camacho Moreno G, Imbachi LF, Leal AL, Moreno VM, Patiño JA, Gutiérrez IF, et al. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A (Spn19A) in the pediatric population in Bogotá, Colombia as the main cause

of invasive pneumococcal disease after the introduction of PCV10. *Hum Vaccines Immunother.* 2020 Sep 1;16(9):2300–6.

40. Brandileone MCC, Almeida SCG, Bokermann S, Minamisava R, Berezin EN, Harrison LH, et al. Dynamics of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* following PCV10 introduction in Brazil: Nationwide surveillance from 2007 to 2019. *Vaccine.* 2021 May 27;39(23):3207–15.
41. Zintgraff J, Fossati S, Pereira CS, Veliz O, Regueira M, Moscoloni MA, et al. Distribution of PCV13 and PPSV23 *Streptococcus pneumoniae* serotypes in Argentinean adults with invasive disease, 2013–2017. *Rev Argent Microbiol.* 2020 Jul 1;52(3):189–94.
42. Gonzales BE, Mercado EH, Castillo-Tokumori F, Montero AE, Luna-Muschi A, Marcelo-Ragas M, Campos F, Chaparro E, Del Águila O, Castillo ME, Saenz A, Reyes I, Hernandez R, Ochoa TJ. Pneumococcal serotypes and antibiotic resistance in healthy carriage children after introduction of PCV13 in Lima, Peru. *Vaccine.* 2023 Jun 23;41(28):4106–4113.
43. Savulescu C, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani S, Rinta-Kokko H, Levy C, et al.; SpIDnet VE Study Group. Effectiveness of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SpIDnet observational multicentre study. *Vaccine.* 2022 Jun 23;40(29):3963–3974.

VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de pacientes con meningitis por neumococo según estudio (N=120)

Características	Total N=120 n/N (%)	Estudio			P
		ENI ^a -1 N = 41 n/N (%)	ENI ^a -2 N = 35 n/N (%)	ENI ^a -3 N = 44 n/N (%)	
Sexo					0,887^b
Femenino	48/119 (40,3%)	16/41 (39,0%)	13/34 (38,2%)	19/44 (43,2%)	
Masculino	71/119 (59,7%)	25/41 (61,0%)	21/34 (61,8%)	25/44 (56,8%)	
Grupo etario pediátrico (n=75)					0,425^c
Lactantes (<2 años)	47/75 (62,7%)	29/41 (70,7%)	10/18 (55,6%)	8/16 (50,0%)	
Pre-escolares (2-6 años)	14/75 (18,7%)	5/41 (12,2%)	5/18 (27,8%)	4/16 (25,0%)	
Escolares y adolescentes (>6-18 años)	14/75 (18,7%)	7/41 (17,1%)	3/18 (16,7%)	4/16 (25,0%)	
Grupo etario adultos (n=44)					0,392^b
Adultos (>18-60 años)	23/44 (52,3%)	-	7/16 (43,8%)	16/28 (57,1%)	
Adultos mayores (>60 años)	21/44 (47,7%)	-	9/16 (56,3%)	12/28 (42,9%)	
Comorbilidades					0,190^b
Sí	39/53 (73,6%)	-	16/19 (84,2%)	23/34 (67,7%)	
No	14/53 (26,4%)	-	3/19 (15,8%)	11/34 (32,4%)	
Estatus de vacunación					
Completo	9/120 (7,5%)	-	1/35 (2,9%)	8/44 (18,2%)	
Incompleto	5/120 (4,2%)	-	-	5/44 (11,4%)	
Vacunado sin dato de # dosis	2/120 (1,7%)	-	1/35 (2,9%)	1/44 (2,3%)	
Ninguno	84/120 (70,0%)	41/41 (100,0%)	18/35 (51,4%)	25/44 (56,8%)	
No hay dato	20/120 (16,7%)	-	15/35 (42,9%)	5/44 (11,4%)	
Tipo de vacunación					
PCV13	8/16 (50,0%)	-	-	8/14 (57,1%)	
PCV10	4/16 (25,0%)	-	-	4/14 (28,6%)	
PCV7	4/16 (25,0%)	-	2/2 (100,0%)	2/14 (14,3%)	
Lugar de cultivo					0,808^b
Sangre	28/119 (23,5%)	11/41 (26,8%)	7/34 (20,6%)	10/44 (22,7%)	
LCR ^d	91/119 (76,5%)	30/41 (73,2%)	27/34 (79,4%)	34/44 (77,3%)	
Letalidad					0,221^b
Vivo	56/88 (63,6%)	23/35 (65,7%)	16/21 (76,2%)	17/32 (53,1%)	
Fallecido	32/88 (36,4%)	12/35 (34,3%)	5/21 (23,8%)	15/32 (46,9%)	

† Algunas variables suman menos de 120 debido a valores perdidos

a ENI: Enfermedad neumocócica invasiva b Prueba de Chi-cuadrado (χ^2)

c Prueba exacta de Fisher d LCR: Líquido cefalorraquídeo

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de pacientes con meningitis por neumococo según grupo etario (N=119) †

Características	Población		p
	Adulta N = 44 n/N (%)	Pediátrica N = 75 n/N (%)	
Sexo			0,854^a
	Femenino	18/44 (40,9%)	29/74 (39,2%)
	Masculino	26/44 (59,1%)	45/74 (60,8%)
Edad en años			
	Mediana (rango intercuartílico)	59,5 (48-73)	1 (0-5)
Comorbilidades			0,001^a
	Sí	25/27 (92,6%)	14/26 (53,9%)
	No	2/27 (7,4%)	12/26 (46,2%)
Presentación clínica			
	Trastorno del sensorio	9/10 (90,0%)	12/12 (100,0%)
	Fiebre	9/10 (90,0%)	12/12 (100,0%)
	Vómitos	4/9 (44,4%)	9/12 (75,0%)
	Convulsiones	4/27 (14,8%)	12/27 (44,4%)
	Cefalea	8/9 (88,9%)	3/12 (25,0%)
	Signos meníngeos	7/9 (77,8%)	2/12 (16,7%)
Complicaciones			
	Ingreso a UCI	12/23 (52,2%)	14/25 (56,0%)
	Complicaciones neurológicas*	8/23 (34,8%)	10/20 (50,0%)
	Sepsis	16/42 (38,1%)	12/32 (37,5%)
	Shock Séptico	9/34 (26,5%)	3/20 (15,0%)
Estatus de vacunación			
	Completa	-	9/75 (12,0%)
	Incompleta	-	5/75 (6,7%)
	Vacunado sin dato de # dosis	-	2/75 (2,7%)
	Ninguno	31/44 (70,5%)	12/75 (16,0%)
	No hay dato	13/44 (29,5%)	47/75 (62,7%)
Tipo de vacunación			
	PCV13	-	8/16 (50,0%)
	PCV10	-	4/16 (25,0%)
	PCV7	-	4/16 (25,0%)
Letalidad			0,006^a
	Vivo	12/28 (42,9%)	44/60 (73,3%)
	Fallecido	16/28 (57,1%)	16/60 (26,7%)

† Algunas variables suman menos de 119 debido a valores perdidos, a Prueba de Chi-cuadrado (χ^2), * Listadas en el recuadro 1

Recuadro 1. Complicaciones neurológicas en pacientes con meningitis neumocócica según población

Complicaciones neurológicas	Pediátricos	Adultos	Ambos
-Absceso cerebral	†		
-Edema cerebral	†		
-Hipoacusia	†		
-Requerimiento de intervención neuroquirúrgica	†		
-Retraso psicomotor	†		
-Vasculitis cerebral	†		
-Muerte cerebral		†	
-Otomastoiditis supurada		†	
-Requerimiento de derivación ventriculoperitoneal		†	
-Accidente cerebrovascular isquémico			†
-Hemiparesia			†
-Hidrocefalia			†
-Hipertensión endocraneana descompensada			†

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de pacientes adultos y pediátricos con meningitis por neumococo según letalidad (N=88) †

Características	Letalidad		p
	Vivo	Fallecido	
	N = 56 n/N (%)	N = 32 n/N (%)	
Sexo			0,190^a
Femenino	20/56 (35,7%)	16/32 (50,0%)	
Masculino	36/56 (64,3%)	16/32 (50,0%)	
Edad en años			0,2167^b
Mediana (rango intercuartílico)	3,5 (0-13)	12,5 (0-58,5)	
Grupo etario			0,004^c
Lactantes (<2 años)	24/38 (63,2%)	14/38 (36,8%)	
Pre-escolares (2-6 años)	8/10 (80,0%)	2/10 (20,0%)	
Escolares y adolescentes (>6-18 años)	12/12 (100,0%)	0 (0,0%)	
Adultos (>18-60 años)	5/14 (35,7%)	9/14 (64,3%)	
Adultos mayores (>60 años)	7/14 (50,0%)	7/14 (50,0%)	
Comorbilidades			0,320^c
Sí	21/31 (67,7%)	16/19 (84,2%)	
No	10/31 (32,3%)	3/19 (15,8%)	
Estatus de vacunación			
Completa	5/56 (8,9%)	1/32 (3,1%)	
Incompleta	4/56 (7,1%)	1/32 (3,1%)	
Ninguna	22/56 (39,3%)	17/32 (53,1%)	
Vacunado sin dato de # dosis	2/56 (3,6%)	0 (0,0%)	
No hay dato	25/56 (44,6%)	13/32 (40,6%)	
Tipo de vacunación			
PCV13	5/11 (45,5%)	2/2 (100,0%)	
PCV10	2/11 (18,2%)	0 (0,0%)	
PCV7	4/11 (36,4%)	0 (0,0%)	
Lugar de cultivo			0,233^a
Sangre	19/56 (33,9%)	7/32 (21,9%)	
LCR ^d	37/56 (66,1%)	25/32 (78,1%)	

† Algunas variables suman menos de 88 debido a valores perdidos

a Prueba de Chi-cuadrado (χ^2) b Prueba U de Mann-Whitney

c Prueba exacta de Fisher d LCR: Líquido cefalorraquídeo

Tabla 4. Características laboratoriales de pacientes con meningitis por *S.pneumoniae* según grupo etario (N=119) †

Características	Población	
	Adulta	Pediátrica
	N = 44 n/N (%)	N = 75 n/N (%)
Lugar de cultivo		
Sangre	6/44 (13,6%)	22/74 (29,7%)
LCR ^a	38/44 (86,4%)	52/74 (70,3%)
Valores en LCR^a		
1. Leucocitos (células/mm³)	n= 22	n= 25
Mediana (rango intercuartílico)	161 (20-500)	200 (25-875)
Valor mínimo	0	0
Valor máximo	1107	11000
<100	11/22 (50,0%)	9/25 (36,0%)
<500	16/22 (72,7%)	16/25 (64,0%)
PMN (%)		
Mediana (rango intercuartílico)	70 (30-90)	82,5 (67,5-90)
> 50% PMN	10/14 (71,4%)	12/12 (100,0%)
2. Proteínas (mg/dL)	n= 20	n=25
Mediana (rango intercuartílico)	312 (295-719,5)	223 (98-388)
> 50	19/20 (95,0%)	21/25 (84,0%)
> 150	17/20 (85,0%)	14/25 (56,0%)
3. Glucosa (mg/dL)	n= 21	n=25
Mediana (rango intercuartílico)	10 (6-14)	10 (1-30)
< 45	19/21 (90,5%)	21/25 (84,0%)
LCR ^a / Suero < 0,5	15/17 (88,2%)	16/17 (94,1%)
4. Tinción Gram		
Presencia germen	15/20 (75,0%)	16/23 (69,6%)

† Algunas variables suman menos de 119 debido a valores perdidos
a LCR: Líquido cefalorraquídeo

Tabla 5. Resistencia antibiótica de *S. pneumoniae* aislado de pacientes con meningitis por neumococo según estudio

Antibióticos	Estudio								
	ENI-1			ENI-2			ENI-3		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Penicilina (MEC)*	22/40 (55,0%)	-	18/40 (45,0%)	17/28 (60,7%)	-	11/28 (39,3%)	15/44 (34,1%)	-	29/44 (65,9%) †
Ceftriaxona (MEC)*	31/40 (77,5%)	8/40 (20,0%)	1/40 (2,5%)	22/28 (78,6%)	6/28 (21,4%)	0 (0,0%)	38/44 (86,4%)	4/44 (9,1%)	2/44 (4,6%)
Azitromicina*	31/40 (77,5%)	1/40 (2,5%)	8/40 (20,0%)	20/29 (69,0%)	1/29 (3,5%)	8/29 (27,6%)	15/44 (34,1%)	5/44 (11,4%)	24/44 (54,6%) ††
Clindamicina***	35/41 (85,4%)	0 (0,0%)	6/41 (14,6%)	24/29 (82,8%)	0 (0,0%)	5/29 (17,2%)	25/44 (56,8%)	3/44 (6,8%)	16/44 (36,4%) †††
Cloranfenicol*	37/40 (92,5%)	-	3/40 (7,5%)	27/29 (93,1%)	-	2/29 (6,9%)	39/44 (88,6%)	-	5/44 (11,4%)
Levofloxacino**	41/41 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	29/29 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	44/44 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Linezolid**	-	-	-	-	-	-	44/44 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rifampicina**	41/41 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	29/29 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	44/44 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Tetraciclina**	22/41 (53,7%)	8/41 (19,5%)	11/41 (26,8%)	9/29 (31,0%)	8/29 (27,6%)	12/29 (41,4%)	25/44 (56,2%)	0 (0,0%)	19/44 (43,2%)
TMP-SMX**	12/41 (29,3%)	0 (0,0%)	29/41 (70,7%)	9/29 (31,0%)	2/29 (6,9%)	18/29 (62,1%)	13/44 (29,6%)	2/44 (4,6%)	29/44 (65,9%)
Vancomicina**	41/41 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	29/29 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	44/44 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

MEC: aislado de meningitis; S: sensible; I: intermedio; R: resistente No-susceptibilidad: intermedio y resistente

Penicilina punto de corte MEC: S: ≤ 0.06 $\mu\text{g/ml}$; R: ≥ 0.12 $\mu\text{g/ml}$; Ceftriaxona punto de corte MEC: S: ≤ 0.5 $\mu\text{g/ml}$; I: 1 $\mu\text{g/ml}$; R: ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$

*Método de concentración mínima inhibitoria

*** Método de Kirby-Bauer para ENI-1 y ENI-2 y método de concentración mínima inhibitoria para ENI-3

**Método de Kirby-Bauer

† p= 0,05 con prueba de Chi-cuadrado (χ^2)

†† p < 0,001 (χ^2)

††† p < 0,01 (χ^2)

Tabla 6. Resistencia antibiótica de *S.pneumoniae* aislado de con meningitis por neumococo según población

Antibióticos	Población					
	Adulta			Pediátrica		
	S	I	R	S	I	R
Penicilina (MEC)*	19/41 (46,3%)	--	22/41 (53,7%)	35/71 (49,3%)	--	36/71 (50,7%)
Ceftriaxona (MEC)*	36/41 (87,8%)	3/41 (7,3%)	2/41 (4,9%)	55/71 (77,5%)	15/71 (21,1%)	1/71 (1,4%)
Azitromicina*	22/42 (52,4%)	2/42 (4,8%)	18/42 (42,9%)	44/71 (62,0%)	5/71 (7,0%)	22/71 (31,0%)
Clindamicina***	30/42 (71,4%)	1/42 (2,4%)	11/42 (26,2%)	54/72 (75,0%)	2/72 (2,8%)	16/72 (22,2%)
Cloranfenicol*	41/42 (97,6%)	--	1/42 (2,4%)	62/71 (87,3%)	--	9/71 (12,7%)
Levofloxacino**	42/42 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	72/72 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Linezolid**	28/28 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	16/16 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rifampicina**	42/42 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	72/72 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Tetraciclina**	22/42 (52,4%)	3/42 (7,14%)	17/42 (40,5%)	34/72 (47,2%)	13/72 (18,1%)	25/72 (34,7%)
TMP-SMX**	13/42 (31,0%)	2/42 (4,8%)	27/42 (64,3%)	21/72 (29,2%)	2/72 (2,8%)	49/72 (68,1%)
Vancomicina**	42/42 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	72/72 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

MEC: aislado de meningitis; S: sensible; I: intermedio; R: resistente No-susceptibilidad: intermedio y resistente

Penicilina punto de corte MEC: S: $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$; R: $\geq 0.12 \mu\text{g/ml}$; Ceftriaxona punto de corte MEC: S: $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$; I: $1 \mu\text{g/ml}$; R: $\geq 2 \mu\text{g/ml}$

*Método de concentración mínima inhibitoria

*** Método de Kirby-Bauer para ENI-1 y ENI-2 y método de concentración mínima inhibitoria para ENI-3

**Método de Kirby-Bauer

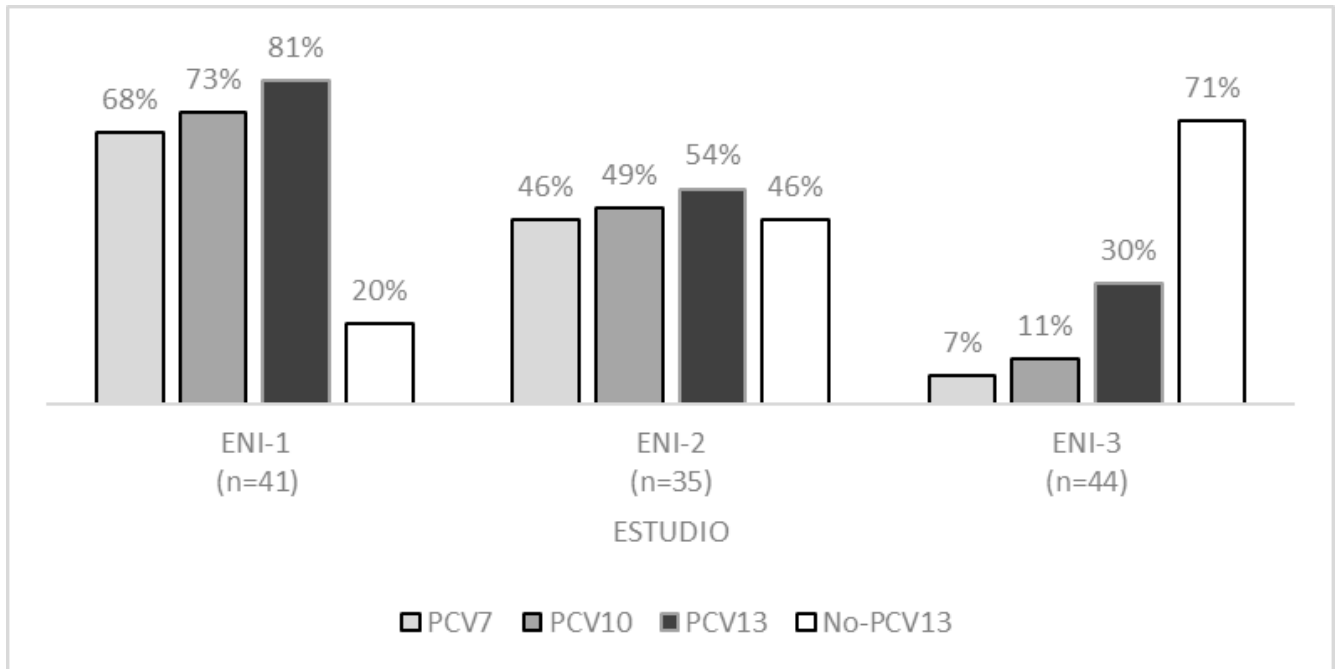
Tabla 7. Distribución de serotipos de neumococo en pacientes con meningitis por *S.pneumoniae* según estudio

Serotipo	Estudio			Total N=120
	ENI-1	ENI-2	ENI-3	
	N= 41	N= 35	N= 44	
19F	6 (14,6%)	6 (17,1)	0 (0,0%)	12 (10,0%)
14	9 (22,0%)	3 (8,6%)	0 (0,0%)	12 (10,0%)
6B	9 (22,0%)	1 (2,9%)	1 (2,3%)	11 (9,2%)
6C	0 (0,0%)	1 (2,9%)	8 (18,2%)	9 (7,5%)
19A	3 (7,3%)	1 (2,9%)	5 (11,4%)	9 (7,5%)
23F	3 (7,3%)	3 (8,6%)	1 (2,3%)	7 (5,8%)
38	0 (0,0%)	3 (8,6)	3 (6,8%)	6 (5,0%)
24 Serogrupo*	2 (4,9%)	2 (5,7%)	2 (4,6%)	6 (5,0%)
24F	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (9,1%)	4 (3,3%)
10A	0 (0,0%)	1 (2,9%)	3 (6,8%)	4 (3,3%)
12F	1 (2,4%)	3 (8,6%)	0 (0,0%)	4 (3,3%)
3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (6,8%)	3 (2,5%)
15B	0 (0,0%)	1 (2,9%)	2 (4,6%)	3 (2,5%)
23B	0 (0,0%)	1 (2,9%)	2 (4,6%)	3 (2,5%)
7F	1 (2,4%)	0 (0,0%)	2 (4,6%)	3 (2,5%)
16F	1 (2,4%)	1 (2,9%)	1 (2,3%)	3 (2,5%)
34	1 (2,4%)	1 (2,9%)	1 (2,3%)	3 (2,5%)
9A/9V	0 (0,0%)	2 (5,7%)	0 (0,0%)	2 (1,7%)
15A	1 (2,4%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	2 (1,7%)
18B/18C	1 (2,4%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	2 (1,7%)
13	2 (4,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,7%)
4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (0,8%)
7C	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (0,8%)
11A	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (0,8%)
23A	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (0,8%)
35B	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (0,8%)
NT**	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (0,8%)
1	0 (0,0%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)
6A	0 (0,0%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)
19B	0 (0,0%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)
5	1 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)

* Serogrupo 24: 24A, 24B y 24F

** *Streptococcus pneumoniae* no tipificable por WGS (Whole Genome Sequencing)

Gráfico 1. Distribución de serotipos vacunales de *S.pneumoniae* en pacientes con meningitis neumocócica según periodo de estudio

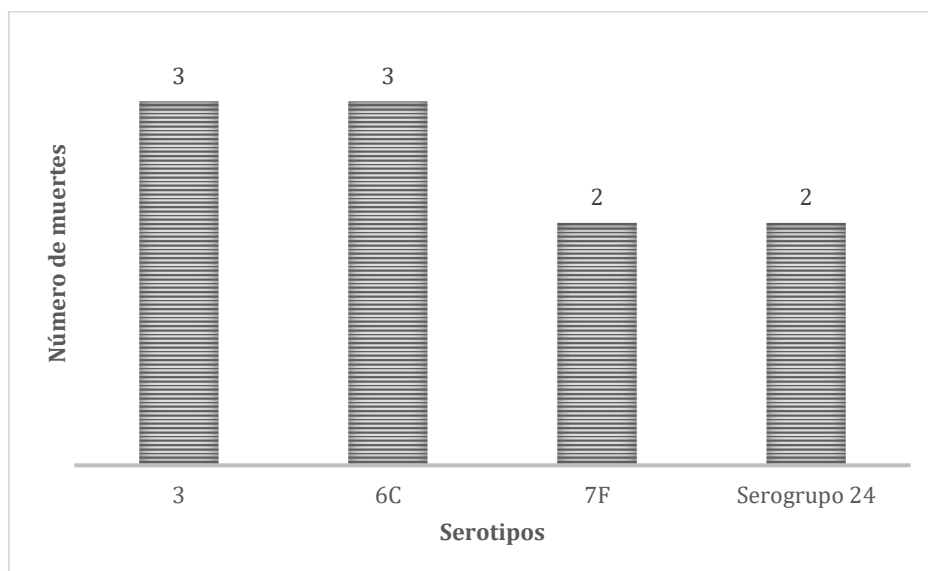


PCV7: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F PCV10: PCV7 + 1, 5, 7F PCV13: PCV10 + 3, 6A, 19A

Recuadro 2. Distribución de serotipos de *S. pneumoniae* causantes de meningitis post-PCV13 según población

Serotipo	Adultos n=28	Pediátricos n=16
19A	3 (10,7%)	2 (12,5%)
3	3 (10,7%)	0 (0,0%)
7F	1 (3,6%)	1 (6,3%)
4	1 (3,6%)	0 (0,0%)
6B	1 (3,6%)	0 (0,0%)
23F	1 (3,6%)	0 (0,0%)
No vacunales	18 (64,3%)	13 (81,3%)

Gráfico 2. Distribución de serotipos de *S. pneumoniae* causantes de meningitis en casos letales post-PCV13 (ENI-3)



ANEXOS

Anexo 1. Definición operacional de las variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Sexo	Características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer	Cualitativa	Nominal	0=Femenino 1=Masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta la actualidad expresado en años	Cuantitativa	Continua	Expresado en años
Grupo etario	Clasificación de los individuos en los distintos intervalos según su edad cronológica: Lactantes (<2 años) Pre-escolares (2-6 años) Escolares y adolescentes (>6-18 años) Adultos (>18-60 años) Adultos mayores (>60 años)	Cualitativa	Nominal	0 = Lactantes 1 = Preescolares 2 = Escolares y adolescentes 3=Adultos 6= Adultos mayores
Comorbilidades	Presencia de comorbilidades en el paciente	Cualitativa	Nominal	0=No 1=Sí
Estatus de vacunación	Condición de vacunación del individuo	Cualitativa	Nominal	0=Completa 1=Incompleta 2= Vacunado sin # dosis 3=Ninguno 4=No hay dato
Tipo de vacuna	El tipo de PCV que recibió el paciente	Cualitativa	Nominal	0=PCV7 1=PCV10 2=PCV13
Lugar del cultivo	Sitio del cual se obtuvo el cultivo positivo a <i>S. pneumoniae</i>	Cualitativa	Nominal	0= Sangre 1= LCR
Fiebre	Temperatura axilar $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$	Cualitativa	Nominal	0=No 1=Sí
Signos meníngeos	Signos clínicos que indican irritación de las meninges	Cualitativa	Nominal	0=No 1=Sí
Convulsiones	Cambios físicos y/o cambios en el comportamiento debido a una actividad cerebral eléctrica anormal	Cualitativa	Nominal	0=No 1=Sí
Trastorno del sensorio	Estado que condiciona a una dificultad para percibir o responder a estímulos	Cualitativa	Nominal	0=No 1=Sí
Cefalea	Presencia de dolor en la cabeza referido por el paciente	Cualitativa	Nominal	0=No 1=Sí
Vómitos	Presencia de expulsión del contenido gástrico	Cualitativa	Nominal	0=No 1=Sí
Glucosa sérica	Valor numérico de la glucosa en el hemograma, el mismo día de la punción lumbar	Cuantitativa	Discreta	Expresado en mg/dl
Glucosa en LCR	Valor numérico de la glucosa en el líquido cefalorraquídeo	Cuantitativa	Discreta	Expresado en mg/dl
Leucocitos en LCR	Valor numérico de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo	Cuantitativa	Discreta	Expresado en células/mm ³
Proteínas en LCR	Valor numérico de proteínas en el líquido cefalorraquídeo	Cuantitativa	Discreta	Expresado en mg/dl
Tinción de Gram en LCR	Tinción diferencial que permite la identificación de bacterias en el LCR	Cualitativa	Nominal	0= Negativo para <i>S. pneumoniae</i> 1= Positivo para <i>S. pneumoniae</i>
Complicaciones de meningitis	Resultados desfavorables en el paciente debido a la patología subyacente	Cualitativa	Nominal	0= Sepsis 1=Shock séptico 2=Ingreso a UCI 3=Complicaciones neurológicas

				4= Otras
Letalidad	Estado del paciente al momento de salir del hospital	Cualitativa	Nominal	0=Vivo 1=Fallecido
Resistencia antibiótica	Muestra de <i>S. pneumoniae</i> que presenta resistencia antibiótica -Penicilina por MIC -Ceftriaxona por MIC -Azitromicina por MIC -Clindamicina por MIC y disco -Cloranfenicol por MIC -Levofloxacino por disco -Linezolid por disco -Rifampicina por disco -Tetraciclina por disco -TMP-SMX por disco -Vancomicina por disco	Cualitativa	Nominal	Resultados de R, I y S por cada antibiótico
Serotipos	Serotipos identificados por WGS (Whole Genome Sequencing)	Cualitativa	Nominal	6A, 19A, etc